

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

Роль мужского
фактора в
невынашивании
беременности

Варикоцеле и
репродуктивная
функция

Клинические
рекомендации по
мужскому бесплодию
2019 и 2022 гг.

ТЕМА НОМЕРА:

**М.Н. КОРШУНОВ: ПРЕОДОЛЕНИЕ
БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН
С РАССТРОЙСТВАМИ ЭЯКУЛЯЦИИ**



1 СПЕРОТОН – ВЫБОР №1*



Улучшает показатели спермограммы и повышает вероятность зачатия.



Цена доступнее импортных аналогов.



Доказанная эффективность.



plan-baby.ru



8 800 200 86 86
горячая линия



АКВИОН | Доказанная
эффективность

СГР № RU.77.99.57.003.Е.002191.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

* По данным IQVIA за 2018–2020 гг. Сперотон занимает первое место по продажам в упаковках среди ЛС и БАД, основным действующим свойством которых является улучшение сперматогенеза и мужской фертильности.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



·»» Тема номера:	
·» Преодоление бесплодия у мужчин с расстройствами эякуляции.....	2
·»» Роль мужского фактора в невынашивании беременности. Прегравидарная подготовка в практике андролога.....	10
·»» Репродуктивная онкология. Влияние противоопухолевой терапии на мужскую фертильность.....	17
·»» Вирусы и репродукция.....	22
·»» Современные стратегии ведения пациентов с бесплодием.....	28
·»» Варикоцеле и репродуктивная функция.....	40
·»» Клиническая интерпретация данных исследования эякулята.....	46
·»» Новые взгляды на проблему сексуальных расстройств у мужчин в XXI в.....	50
·»» Лабораторные методы оценки эякулята в клинической практике врача-уролога.....	53
·»» Клинические рекомендации по мужскому бесплодию 2019 и 2022 гг.....	56

Преодоление бесплодия у мужчин с расстройствами эякуляции



Коршунов М.Н.

К.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ (г. Москва).

По данным, приведенным в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов по мужскому бесплодию за 2020 г., 2,4% в структуре бесплодного брака занимают нарушения эякуляции и эрекции.

Максим Николаевич отметил, что нарушения эякуляции — не самая частая причина, которая приводит к мужскому бесплодию. Тем не менее, нужно четко понимать алгоритм обследования и коррекции данных нарушений, чтобы адекватно помогать этой категории пациентов.

Рефлекторная дуга эякуляции включает в себя чувствительные рецепторные области, начиная с головки полового члена, афферентные проводящие пути, по которым импульсы поднимаются вверх, достигая церебральных сенсорных регионов (ядра гипоталамуса, кора головного мозга) дальше из центральных отделов импульсы спускаются вниз и попадают в центры спинного мозга (симпатический находится на уровне Th10–L2, парасимпатический — S2–S4). Дальше идет регуляция в вегетативной нервной системе, импульсы поступают в периферические сплетения, что в дальнейшем завершается актом эякуляции. Нейросенсорный компонент связан с выработкой дофамина и серотонина. Опосредованное участие в процессе принимают холинергическая, адренергическая, окситоцинергическая, ГАМК — нейромедиаторные системы, а также оксид азота. Нередко на эти нейромедиаторные компоненты можно воздействовать, используя определенные препараты.

Итак, оргазм является результатом нейромедиаторных процессов в головном мозге в ответ на сенсорные сигналы, поступающие по срамному нерву. Пассаж спермы наружу обуславливается эмиссией — сокращением семенных



пузырьков и простаты с изгнанием спермы и семенной жидкости в задний отдел мочеиспускательного канала.

Выброс осуществляется пульсирующими сокращениями бульбокавернозных мышц и мышц тазового дна, сопровождающимися расслаблением наружного сфинктера уретры (парасимпатическая и соматическая регуляция).

Параллельно симпатический спинальный рефлекс обеспечивает закрытие шейки мочевого пузыря. Импульсация опосредована повышением давления задней уретры, активацией рецепторов семенного бугорка и сокращениями мышц мочеполовой диафрагмы.

В итоге мы видим, что мужской оргазм находится под координированным влиянием различных систем: парасимпатической, симпатической и соматической. Нарушения иннервации и нейромедиаторных компонентов могут приводить к нарушениям эякуляции.

В структуру эякуляторных нарушений входят преждевременная эякуляция, болезненная эякуляция, задержанная эякуляция, ретроградная эякуляция, анэякуляция и аноргазмия. При этом некоторые из перечисленных нарушений в большей, а некоторые — в меньшей степени играют роль в причинах мужского бесплодия.

Преждевременная эякуляция — это сексуальная дисфункция, характеризующаяся постоянным, или практически постоянным неконтролируемым семяизвержением до пенетрации или в течение минуты после начала полового акта (пожизненная), или трех минут (приобретенная). Характерна невозможность отсрочить эякуляцию на всех или почти всех влагиаличных проникновениях. Вызывает чувство сексуальной неудовлетворенности у партнеров, половые фрустрации.

Распространенность в общей популяции ориентировочно равна: 30% (18–29 лет), 32% (30–39 лет), 28% (40–49 лет) и 55% (50–59 лет). Эпидемиологические данные указывают, что около 5% населения имеют время задержки эякуляции до двух минут.

Расстройство подразделяется на несколько форм: пожизненную, приобретенную и субъективную. Сохраненная интравагинальная эякуляция не ассоциируется с мужским фактором бесплодия. В случае экстравагинальной преждевременной эякуляции метод лечения бесплодия — сбор эякулята с последующим применением внутриматочной инсеминации. ■

Как подчеркнул Максим Николаевич, ранее в клинических рекомендациях в этом случае для лечения предлагались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин и т. д.), сегодня у пациентов с ускоренным семяизвержением их назначение возможно лишь off-label. В свою очередь, с целью коррекции ускоренного семяизвержения разработан препарат дапоксетин, использование которого возможно по требованию. Кроме того, как отметил доктор, флуоксетин может негативно влиять на качество спермы. Дапоксетин в данном случае имеет несколько лучший профиль безопасности: на сегодняшний день наличие какого-то выраженного негативного воздействия использования дапоксетина на качество спермы не доказано, однако не рассматривались случаи накопительного воздействия при длительном приеме препарата.

Болезненная эякуляция — в большей степени сексуальная проблема, которая не влияет на вероятность зачатия, если только косвенно не оказывает влияние на частоту половой жизни. Основные причины расстройства — инфекционно-воспалительные процессы добавочных половых желез / синдром хронической тазовой боли; инфекции, передающиеся половым путем; обструкция семявыносящих путей (камни семенных пузырьков); доброкачественная гиперплазия предстательной железы; последствия пластики паховой грыжи; постлучевая болезнь, а в некоторых случаях прием антидепрессантов. Коррекция состояния проводится с учетом этиологического фактора.

В числе дисэякуляторных расстройств, которые могут приводить к мужскому бесплодию, анэякуляция, задержанная эякуляция / аноргазмия, а также ретроградная эякуляция. Выделяют ряд этиологических факторов, которые приводят к развитию этих расстройств.

Нейрогенные:

- повреждения спинного мозга;
- рассеянный склероз;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- симпатэктомия, парааортальная лимфаденэктомия;
- болезнь Паркинсона;
- состояния после колоректальных оперативных пособий.

Дисфункция шейки мочевого пузыря:

- инцизия шейки мочевого пузыря;
- простатэктомия;



- врожденная патология.

Аномалии уретры:

- эктопическое уретероцеле;
- стриктура уретры;
- гиперплазия семенного бугорка;
- врожденный дефицит В-гидроксилазы допамина.

Фармакологические:

- альфа-метилдофа;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, нейролептики;
- альфа-симпатолитики;
- тиазидные диуретики.

Обследование пациентов с нарушениями эякуляции и бесплодием включает в себя ряд последовательных пунктов:

1. Анамнез.

2. Физикальный осмотр с оценкой состояния предстательной железы и тонуса сфинктера прямой кишки.

3. Микробиологическое и бактериологическое исследование секрета простаты.

4. ТРУЗИ, УЗИ органов мошонки.

5. Неврологическое обследование:

- оценка чувствительности кожи мошонки, яичек и промежности, сухожильных и подошвенных рефлексов;
- исследование кремастерного, анального и бульбокавернозного рефлексов.

6. Анализ посторгазменной мочи с целью выявления ретроградной эякуляции.

Преодоление бесплодия у пациентов нарушениями эякуляции редко носит этиотропный характер. Терапия обычно включает использование эякулята в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ИОСМ, ЭКО, ИКСИ).

Задержанная эякуляция

Задержанная эякуляция — достаточно редкая форма сексуальных нарушений, характеризующаяся постоянными или периодическими задержками ■

или отсутствием эякуляции и оргазма в 75–100% случаев, которая сохраняется не менее 6 месяцев и вызывает психоэмоциональный стресс. Либидо и эрекция могут быть при этом сохранены. Расстройство носит органический и психогенный характер. По классификации задержка эякуляции может быть первичной (пожизненной), вторичной (приобретенной), перманентной (постоянной) и временной (ситуационной).

К методам коррекции задержанной эякуляции относятся:

- Психотерапия.
- Отмена медикаментов (антидепрессанты, тиазидные диуретики, антиандрогены, ганглиоблокаторы, антагонисты альфа-адренорецепторов).
- Агонисты допаминовых D2-рецепторов (каберголин), бупропион (нетрициклический антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина), окситоцин (гормон задней доли гипофиза).
- Сбор эякулята путем мастурбации.
- Пенильная вибростимуляция.

Результаты последних двух из этих методов могут в дальнейшем применяться для ВМИСМ/ЭКО.

К сожалению, на сегодня нет лекарств, одобренных ВОЗ для лечения задержки эякуляции: большинство цитируемых исследований в этой области являлись когортными, не были рандомизированными, слепыми или плацебо-контролируемыми. Наиболее часто используемыми препаратами были каберголин, окситоцин и бупропион. Каберголин чаще всего использовался специалистами для лечения задержки эякуляции, однако эффект был умеренным. Коррекция гипогонадизма крайне редко влияла на продолжительность полового акта. В целом задержка эякуляции является сложно корректируемой проблемой в связи с недостаточно изученными механизмами развития.

Ретроградная эякуляция

Ретроградная эякуляция представляет собой полное или частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь. Пациенты могут испытывать нормальное или пониженное ощущение оргазма.



В фармакотерапии ретроградной эякуляции применяются симпатомиметики, которые стимулируют высвобождение норадреналина, также активируют α - и β -адренергические рецепторы. Это приводит к закрытию внутреннего сфинктера, восстанавливая антеградный выброс спермы.

Наиболее распространенными симпатомиметиками являются синефрин, псевдоэфедрин гидрохлорид, эфедрин, фенилпропаноламин и мидодрин.

Как подчеркнул Максим Николаевич, эффективность этих препаратов не стопроцентна и со временем их использования эффективность уменьшается. Также многие из опубликованных исследований об эффективности симпатомиметиков при лечении ретроградной эякуляции имеют небольшую выборку или представлены кейс-репортами. Достаточно высокую эффективность показывает комбинированная терапия с антихолинергическими препаратами. Также отмечено, что симптомы гиперактивности мочевого пузыря часто сочетаются с ретроградной эякуляцией.

Для преодоления бесплодия пациентам с ретроградной эякуляцией рекомендуются применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (TESE), центрифугирование и ресуспендирование образцов мочи после эякуляции, метод Хотчкиса, а также эякуляция на наполненном мочевом пузыре.

При использовании метода центрифугирования и ресуспендирования пациент увеличивает объем потребляемой жидкости и принимает бикарбонатные растворы (разведенная в воде сода). Образец мочи после оргазма собирается путем катетеризации или мочеиспускания. Образец центрифугируют и суспендируют в специальной среде. Типы суспензионных жидкостей являются гетерогенными и могут включать бычий сывороточный альбумин, человеческий сывороточный альбумин, среду Эрла / Хэнка, фосфатно-буферную среду. Полученная модифицированная смесь, содержащая сперматозоиды, используется в процедурах ВРТ. По данным литературы, средняя частота наступления беременности на один цикл составляет 15%.

При использовании метода Хотчкиса мочевой пузырь опорожняется перед эякуляцией, затем заполняется раствором Рингера лактата (натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорида гексагидрат, натрия лактат). Посторгазменная моча собирается путем катетеризации или самостоятельного мочеиспускания. Средняя частота наступления беременности составляет 24% на один цикл ВРТ. ■

В ряде работ описана эффективность эякуляции с наполненным мочевым пузырем: пациенту рекомендуется собирать сперму с наполненным пузырем. Полученный эякулят помещают в буфере Бейкера. Частота наступления беременности в двух исследованиях, в которых участвовало всего пять пациентов, составила 60%.

Анеякуляция

Анеякуляция — это полное отсутствие антеградной или ретроградной эякуляции. Первой линией терапии анеякуляции у мужчин с поражением спинного мозга является **вибростимуляция**, и в 70% случаев она оказывается эффективной. Процедура не требует анестезии, рекомендуются частота 100 Hz и амплитуда 2,5 мм. Нужно при этом понимать, что вибростимуляция способна индуцировать эякуляторный рефлекс только при интактном пояснично-крестцовом сегменте спинного мозга. Наилучший ответ при повреждениях — выше уровня Th X. При неэффективности вибростимуляции методом выбора в лечении становится электростимуляция.

Электростимуляция — метод раздражения перипростатических нервов электрическим током посредством ректального зонда. В 80–90% случаев электростимуляция приводит к эякуляции, однако примерно у 30% пациентов индуцированная эякуляция носит ретроградный характер. Пациентам для адекватной электростимуляции требуется проведение анестезии (за исключением случаев полного повреждения спинного мозга). Качество эякулята обычно низкое, большинство пар нуждаются в проведении ЭКО/ИКСИ.

При отсутствия эффекта от фармакотерапии и плохом качестве получаемых сперматозоидов пациентам рекомендуются **TESA/PESA, TESE, MESA**.

Важным моментом является возможное развитие при использовании вибро- и электростимуляции у пациентов с параплегией или парепарезом автономной дизрефлексии — значительного увеличения кровяного давления (систолическое давление свыше 200 мм рт. ст.) на фоне брадикардии. По этой причине рекомендуется назначение нифедипина 20 мг за 15 мин — сублингвально или за 1 ч — перорально.

Аноргазмия

Аноргазмия — воспринимаемое отсутствие оргазма, которое может привести к анеякуляции. Независимо от наличия эякуляции аноргазмия классифи-



цируется как пожизненная (первичная) и приобретенная (вторичная). В 90% наблюдений имеет психогенный генез.

Причинами аноргазмии могут являться андрогенодефицит, гипотиреоз, идиизм, прием антидепрессантов, антипсихотических препаратов или опиоидов, психосексуальные расстройства, а также пониженная пенильная чувствительность.

Коррекция аноргазмии имеет общие принципы с лечением задержанной эякуляции. Могут применяться психотерапия, поведенческая терапия, фармакотерапия (ципрогептадин, йохимбин, буспирон, амантадин и окситоцин). Нужно, однако, иметь в виду, что перечисленные препараты обладают ограниченной эффективностью и значимыми побочными эффектами. Современные данные недостаточно убедительны, чтобы рекомендовать данные препараты для лечения аноргазмии. Преодоление бесплодия в этом случае может опираться на вибро- и электростимуляцию, а также TESE. ■

Материал подготовила В.А. Шадеркина

А Вы знаете, что:

- опорожнение мочевого пузыря с помощью чистой периодической катетеризации позволяет улучшить качество эякулята по сравнению с таковым после постоянной катетеризации, рефлексорного мочеиспускания или надавливания на надлонную область;
- качество эякулята у пациентов с повреждением спинного мозга снижается в раннем периоде и проявляется более низкой жизнеспособностью сперматозоидов (некроспермия), снижением подвижности (астеноспермия) и лейкоспермией;
- при вибростимуляции в эякуляте содержится больше подвижных сперматозоидов, чем при электростимуляции;
- электроэякуляция с использованием прерывистых токов позволяет получить эякулят с более подвижными сперматозоидами, чем электроэякуляция с использованием непрерывного тока;
- замораживание сперматозоидов оказывает слабое влияние на показатели фертильности у мужчин с ПСМ.

Роль мужского фактора в невынашивании беременности. Прегравидарная подготовка в практике андролога



Коршунов М. Н.

К.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ (г. Москва).

Здоровье ребенка начинает формироваться в период внутриутробного развития и напрямую зависит от здоровья родителей.

Цель репродуктолога — добиться не только беременности, но и рождения здорового ребенка. Во многих случаях для этого необходимо понять, есть ли необходимость в детальном обследовании / консультировании пары и назначении медикаментозного лечения.

Фертильность — это способность вызвать беременность (забеременеть) в течение одного овуляторного цикла. В свою очередь, плодовитость — способность женщины, мужчины или супружеской пары к зачатию и рождению живых детей. Таким образом, репродуктивный статус мужчины и женщины определяется не только способностью к зачатию (фертильностью), но и рождением здорового ребенка.

Самопроизвольное прерывание как эпизодическое, так и привычное составляет 15–20% в структуре осложнений беременности. Самопроизвольные ранние выкидыши в основном связаны с хромосомными аномалиями эмбриона. Привычным прерыванием беременности (ППБ) принято считать два и более последовательных выкидыша в течение первых 20 недель беременности.

Привычное невынашивание беременности часто связано со старшим репродуктивным возрастом и генетическими факторами риска ППБ. Впрочем, до 40% процентов ППБ классифицируются как необъяснимые. Роль мужского фактора при этом ранее не принималась во внимание.

Оценка рутинной спермограммы имеет ограниченные прогностические возможности при прогнозировании репродуктивного потенциала мужчины. К примеру, в одном из доступных исследований рассматривалась когорта из



24 мужчин с 0% vs 27 мужчин с $\geq 4\%$ НФ (контроль). Средний возраст мужчин и женщин-партнеров был одинаковым в группах.

После медианного периода наблюдения в 2,5 года 29,2% мужчин с 0% НФ не нуждались в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), так как добились самостоятельной беременности (контроль — 55,6%, $p < 0,95$). Таким образом, строгие критерии морфологии не должны использоваться для прогнозирования оплодотворения, беременности или живорождения.

Также проводились 984 процедуры внутриматочной инсеминации спермы. Не было обнаружено различий в частоте наступления клинической беременности у пар с морфологией сперматозоидов менее 4% против $\geq 4\%$ (12,3 vs 13,6%, $p = 0,59$). Не было также выявлено различий в показателе рождаемости и частоте самопроизвольных аборт. Кроме того, не было выявлено рисков врожденных пороков у детей, отцы которых имели тератозооспермию. Аномальная морфология сперматозоидов оказывает минимальное влияние на показатель рождаемости и частоту врожденных пороков у детей.

Также в литературе не было выявлено статистически достоверного снижения эффективности процедур ВРТ при изолированной тератозооспермии.

Мужские хромосомные аномалии наблюдаются в 4% случаев у супружеских пар с ППБ и 0,7% — в общей популяции. Включают аномальные структуры отдельных хромосом с правильным набором (23 пары) или аномальное общее количество хромосом (дополнительные или отсутствующие хромосомы). Синдром Дауна — в 20% и синдром Клайнфельтера — в 40% наблюдений могут иметь отцовское происхождение.

При сбалансированных транслокациях хроматина не наблюдается фенотипических отклонений (выявляются при кариотипировании). Сбалансированные транслокации (робертсоновские) влияют на течение беременности, поскольку могут привести к сбалансированному или несбалансированному нарушению строения генома гамет. Они связаны со снижением частоты наступления беременности и увеличением числа спонтанных аборт. Распространенность робертсоновских транслокаций — около 0,1% в общей популяции и до 8% в парах с ППБ.

В обзоре объединенных данных (11 публикаций, 9766 бесплодных мужчин) частота хромосомных аномалий составила 5,8%. Аномалии половых хромосом составили 4,2%, аутосомные аномалии — 1,5%. ■

Основываясь на частоте хромосомных aberrаций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов, анализ кариотипа в настоящее время показан при азооспермии или олигозооспермии (< 10 млн/мл).

Данный критерий прошел внешнюю проверку, и было обнаружено, что предлагаемый порог имеет относительно низкую чувствительность, специфичность и неоднородность (80, 37 и 59% соответственно). Концентрация сперматозоидов < 10 млн/мл остается допустимым порогом до тех пор, пока не будут проведены дальнейшие исследования, оценивающие экономическую составляющую. ППБ, пороки развития или умственная отсталость являются показаниями к кариотипированию независимо от концентрации сперматозоидов, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов.

Анеуплоидии мужских гамет встречаются при нормозооспермии в 0,6% случаев, при олигозооспермии — в 6% и при необструктивной азооспермии — в 14%. Молекулярное цитогенетическое исследование эякулята (FISH-флуоресцентная *in situ* гибридизация) позволяет исследовать процент анеуплоидных сперматозоидов при нормальном / аномальном кариотипе. У мужчин с анеуплоидией сперматозоидов ЭКО/ИКСИ с ПГТ повышает шансы на живорождение.

Что касается хромосомных аномалий при спонтанных абортах после процедур ВРТ, в этой области южнокорейскими коллегами был выполнен ретроспективный когортный анализ. Проводилось цитогенетическое исследование абортусов после потери клинической беременности. Анеуплоидная трисомия была наиболее частой аномалией. Группа ИКСИ с мужским фактором показала значимо более высокий риск хромосомных аномалий, чем ИКСИ без мужского фактора (65,8 vs 34,2%, $p = 0,009$, отношение шансов = 1,529, 95% ДИ = 1,092–2,141). Заключение: не выявлено значимых рисков хромосомных аномалий при выполнении процедур ВРТ. Больше число аномалий половых хромосом отмечено в группе при мужском факторе бесплодия.

Сегодня причинами отсроченного материнства и отцовства могут быть карьерный рост, финансовые сложности, проблемы с партнерством, хронические и острые заболевания. При этом старший отцовский возраст влияет на вероятность достижения беременности и повышает риски невынашивания. С возрастом происходит снижение объема спермы, количества, подвижности, процента нормальных форм сперматозоидов, а также повышение фрагментации ДНК. Старший возраст ассоциируется с ухудшением качества эмбрионов, снижением частоты оплодотворения, имплантации, наступления беременности и родов в программах



ВРТ, а также с риском спонтанных аборт. Связан с относительными рисками развития у потомства нейрокогнитивных дефектов, аутизма, эпилепсии, шизофрении и некоторых форм рака (лейкемия, лимфома). Риски рождения мальчиков с синдромом Клайнфельтера также выше у пожилых отцов.

Ультроструктурные повреждения гамет могут быть обусловлены такими факторами, как:

- вредные привычки;
- факторы внешней среды;
- дефицит естественных антиоксидантов;
- старший отцовский возраст;
- варикоцеле;
- инфекционно-воспалительные заболевания;
- системная соматическая патология (ожирение, метаболический синдром и пр.);
- онкологические заболевания;
- гаметотоксины;
- половая абстиненция.

У пациентов с нормозооспермией частота распространенности повышения ДНК-фрагментации при бесплодии неясного генеза составляет около 17%.

Наблюдается обратная корреляция ДНК-фрагментации с частотой наступления беременности при ЭКО и ИКСИ. Характерны низкое качество эмбрионов и снижение частоты имплантаций. Повышенные риски потерь беременности вне зависимости от формы зачатия (ЭКО, ИКСИ, естественное). Отмечается потенциальное влияние на здоровье ребенка и врожденные пороки развития у детей.

Известными негативными факторами являются лейкоцитоспермия и оксидативный стресс.

Вялотекущие инфекционно-воспалительные процессы полового тракта приводят к нарушению секреторной и экскреторной функций простаты и семенных пузырьков.

На этом фоне происходит повышенная выработка АФК, создается дефицит микроэлементов, витаминов, иммуноглобулинов и ферментов, нарушается вязкость эякулята.

Как следствие, ухудшается качество спермоплазмы, обеспечивающей поддержание жизнедеятельности и капацитацию сперматозоидов, возможно повышение титра АСАТ. ■

Максим Николаевич также подчеркнул зависимость результата исследования микрофлоры от выбранной методики. Мазок на флору обычно выполняется для экспресс-оценки ситуации, микробиологический посев имеет тот недостаток, что большинство клинически значимых микроорганизмов не растут на посевах. ПЦР «реалтайм» обеспечивает точную диагностику микробов «по списку». По анаэробам можно при этом ожидать несовпадения результатов посева и ПЦР. Метод «Андрофлор» позволяет проводить количественный анализ при хронических формах заболеваний нижних и верхних отделов мочеполовых путей, а также при бесплодии. Рутинное его назначение приводит, по мнению Максима Николаевича, к гипердиагностике.

Метод SCSA позволяет выявить процент незрелых сперматозоидов. При его использовании на основании интенсивности окрашивания определяется доля гамет с неполной протаминизацией.

Существует обширная доказательная база в пользу того, что присутствие варикоцеле может приводить к фрагментации ДНК, повышению РОС и апоптозу. При этом риск раннего выкидыша после варикоцелэктомии составляет около 15%, что соответствует среднепопуляционному показателю. Микрохирургическая варикоцелэктомия повышает шансы на самостоятельную беременность, способствует улучшению качества эмбрионов и результатов программ ВРТ.

Прегравидарная подготовка представляет собой комплекс профилактических, диагностических и лечебных мероприятий при планировании беременности (самостоятельной, с помощью ВМИ или ВРТ). Особое значение она приобретает при отягощенном репродуктивном анамнезе (бесплодии различного генеза, потерях беременности, рождении детей с пороками развития).

Сегодня в базе PubMed можно найти метаанализ Tolonen и соавт., где проанализированы 94 исследования, посвященные изучению здоровья при планировании зачатия. Более 40% из них были сосредоточены исключительно на фолиевой кислоте, также в центре внимания оказались алкоголь и табакокурение. Исследование воздействия вредных факторов окружающей среды, стресса и нарушений сна в значительной степени игнорировалось. Кроме того, лишь 11% всех исследований включали мужчин.

Прегравидарная подготовка обычно проходит по нескольким направлениям:

- Модификация образа жизни, коррекция метаболических нарушений (сбалансированное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек).
- Выход из очагов вредоносного (в частности, профессионального) действия.
- Лечение инфекционно-воспалительных процессов.

- Прием антиоксидантов (витаминов групп Е, С, В, селена, цинка, l-карнитина, l-аргинина, коэнзима Q10 и др.).

Систематический обзор и метаанализ, в котором участвовало 5865 мужчин, показал, что курение сигарет связано со снижением количества и подвижности сперматозоидов. Ухудшение качества спермы более выражено у курильщиков средней и тяжелой степени.

Табакокурение способствует окислительному повреждению ДНК гамет. Показан риск развития онкологических заболеваний у детей в ассоциации с окислительным повреждением ДНК сперматозоидов вследствие табакокурения отцов за 5 и менее лет до зачатия (лейкемия, лимфома).

Умеренное употребление алкоголя, судя по всему, не вызывает отрицательного воздействия на качество спермы, однако при сравнении эпизодического и ежедневного употребления алкоголя разница очевидна. Также психологический стресс способен снижать концентрацию и прогрессивную подвижность сперматозоидов.

Отдельный немаловажный фактор, который следует учитывать при сборе анамнеза, — прием пациентом гаметотоксических лекарственных препаратов. В их числе:

- диуретики (спироналоктон);
- антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы;
- цитостатики;
- анаболические стероиды;
- блокаторы H₂-Rc (циметидин);
- наркотические анальгетики;
- сульфаниламиды, гентамицин, нитрофурантоин, противотуберкулезные препараты.

Помимо этого, к числу гаметотоксических веществ относятся:

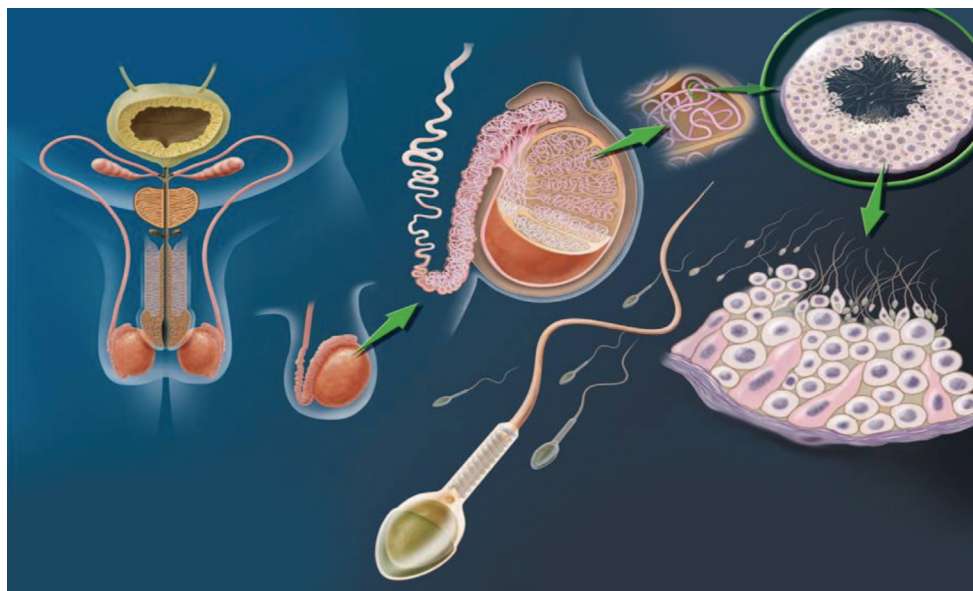
- тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть);
- синтетические эстрогены (диэтилстильбестрол, пероральные контрацептивы);
- эфиры гликолевой кислоты (2-метоксиэтанол) — лаки, краски;
- пестициды (дибромхлоропропан, этиленбромид);
- растворители (дисульфид углерода);
- хлорорганические соединения (бифураны, диоксины);
- наркотические вещества (опиаты, каннабис).

У субфертильных мужчин возможно назначение пероральных антиоксидантов с целью улучшения репродуктивной функции. При этом доказанно повышается ■

показатель живорождения, однако могут наблюдаться легкие формы желудочно-кишечных нарушений по сравнению с плацебо. В России, к примеру, доступны хорошо зарекомендовавшие себя препараты Сперотон и Синергин. Их назначают для повышения концентрации сперматозоидов и нивелирования показателей оксидативного стресса эякулята.

Сперотон прошел 13 клинических исследований, которые показали его эффективность. Препарат увеличивает вероятность зачатия при 3-месячном приеме на 15 %, при 6-месячном – на 26,7 %. Также Сперотон повышает концентрацию сперматозоидов на 43,2 %, увеличивает долю сперматозоидов с поступательным движением на 49,3 % и подвижность сперматозоидов на 86,3 %, улучшает морфологию сперматозоидов и увеличивает объем эякулята. Такие показатели делают препарат практически незаменимым при подготовке мужчины к ЭКО или другим ВРТ.

Содержащийся в Сперотоне L-карнитин – ключевое вещество, влияющее на подвижность и концентрацию сперматозоидов, а также на другие показатели спермограммы. Чтобы репродуктивная система получила L-карнитин, он должен поступать в организм в большом количестве (более 500 мг в день). В 1 саше Сперотона содержится 750 мг L-карнитина. ■



Материал подготовила В.А. Шадеркина

Репродуктивная онкология. Влияние противоопухолевой терапии на мужскую фертильность



Коршунов М.Н.

К.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ (г. Москва).

На сегодняшний день средняя продолжительность жизни пациентов с впервые выявленными опухолями значительно удлинилась, увеличился и возраст пациентов, которые планируют детей — как первичное, так и вторичное отцовство.

Как подчеркнул Максим Николаевич, в практике врача такие пациенты — не самая большая когорта, их доля составляет 2–3% от общего числа. В ряде случаев за помощью обращаются мужчины с тяжелыми нарушениями фертильности на фоне онкологических заболеваний, и им помочь напрямую нельзя. Однако и здесь в ряде случаев доступной остается опция криоконсервации.

В наши дни частота выявления рака яичек значительно увеличивается, кривая выявляемости неуклонно стремится вверх. Риск онкологических заболеваний касается не только взрослых, но также детей и подростков. Применение современных методик противораковой терапии приводит к увеличению средней продолжительности жизни пациентов, при этом прогноз сохранности гематогенеза при противоопухолевом лечении, сроки восстановления фертильности и оценка возможных рисков генетических пороков у потомства представляются особо важными.

Онкориск у детей и подростков

В литературе показано, что риск рождения детей с предрасположенностью к онкологическим заболеваниям крови у людей старшей возрастной группы, особенно с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), значительно увеличивается. Таким образом, растет популяция детей, которые имеют склонность ■

к раковым заболеваниям, что подразумевает достаточно агрессивное лечение. В дальнейшем эти дети станут взрослыми мужчинами и станут планировать потомство, что существенно обостряет актуальность проблемы.

В наше время скандинавские страны плотно занимаются вопросом криоконсервирования тестикулярной ткани у детей и подростков в возрасте 5–11 лет. Эта программа направлена на то, чтобы в дальнейшем из стволовых клеток можно было вырастить здоровые сперматозоиды. Это инновационная технология, тем не менее скандинавские страны, которые на сегодняшний день являются лидерами по числу онкологических заболеваний репродуктивной системы, занимаются вопросами сохранения репродуктивной функции у таких пациентов.

Механизмы нарушения сперматогенеза после химиотерапии

Говоря о механизмах нарушения сперматогенеза, в частности при лучевой и химиотерапии, нужно иметь в виду, что механизмы могут быть как прямыми, так и опосредованными: цитотоксический эффект радиационной и химиотерапии непосредственно за счет повреждения герменативного эпителия и нарушение фертильности вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси. Стволовые клетки сперматогенеза менее чувствительны к токсической терапии, то есть цитотоксический эффект может и не проявляться на уровне стволовых клеток. Говоря о более поздних стадиях сперматогенеза (мейоз и спермиогенез), можно отметить, что здесь чувствительность клеток значительно возрастает. Клетки Лейдига и Сертоли не проходят процесс пролиферации, и для того чтобы произошло тяжелое повреждение, необходимо достаточно выраженное негативное влияние на них. Тем не менее, эти клетки тоже подвержены воздействию цитотоксической терапии.

Как правило, уже через месяц после начала химиотерапии можно увидеть у пациента азооспермию. В среднем цикл сперматогенеза равен 3 месяцам, но блок может наступить уже на уровне мейоза — через месяц-полтора. Кроме того, безусловно важной является продолжительность и степень токсической терапии, которая направлена на лечение онкологического заболевания. Прогноз и будущий репродуктивный потенциал мужчины при этом будет напрямую зависеть от сохранности сперматогенного эпителия.



Механизмы нарушения сперматогенеза при лучевой терапии

При лучевой терапии все зависит от экспозиции и лучевой нагрузки, дозы и локальности воздействия. Самые сложные случаи наблюдаются, когда лучевая терапия локализована в области яичек или малого таза. Если доза тестикулярного облучения превышает 2,5 Гр — как правило, развивается постоянная азооспермия: у пациента не будет сперматозоидов в эякуляте. Высокие нагрузки сопровождаются уже необратимой азооспермией без возможности выполнения микро TESE: будет крайне низка вероятность нахождения сперматозоидов.

При опухолях головного мозга и высокой лучевой нагрузке мы можем встретиться с повреждением гипоталамо-гипофизарной оси. Соответственно, у пациента будет низкий уровень гонадотропинов, а яички перестанут работать в связи с тем, что прекратят получать стимулирующие направление импульсы от головного мозга. Здесь пациенту можно порекомендовать либо создать банк спермы перед проведением терапии, либо использовать гонадотропины — на их применение ожидается достаточно хороший ответ при проведении химиотерапии.

Прогнозирование восстановления сперматогенеза

Достаточно сложно спрогнозировать степень повреждения сперматогенеза при проведении химиотерапии. Если пациенту проводилось менее двух циклов химиотерапии, можно рассчитывать на возвращение сперматогенеза. Как правило, это пациенты в возрасте 24–30 лет, которые прошли курсы химиотерапии — чаще всего с болезнью Ходжкина. У пациентов после трех курсов химиотерапии найти сперматозоиды уже гораздо сложнее. К сожалению, достаточно высокие химические нагрузки вызывают необратимые изменения сперматогенеза, и здесь мы встречаемся с синдромом клеток Сертоли. Изменения могут носить временный либо пролонгированный характер: если у пациента в течение двух лет после проведения химиотерапии не находится сперматозоидов — рассчитывать на появление их в ближайшем будущем нельзя.

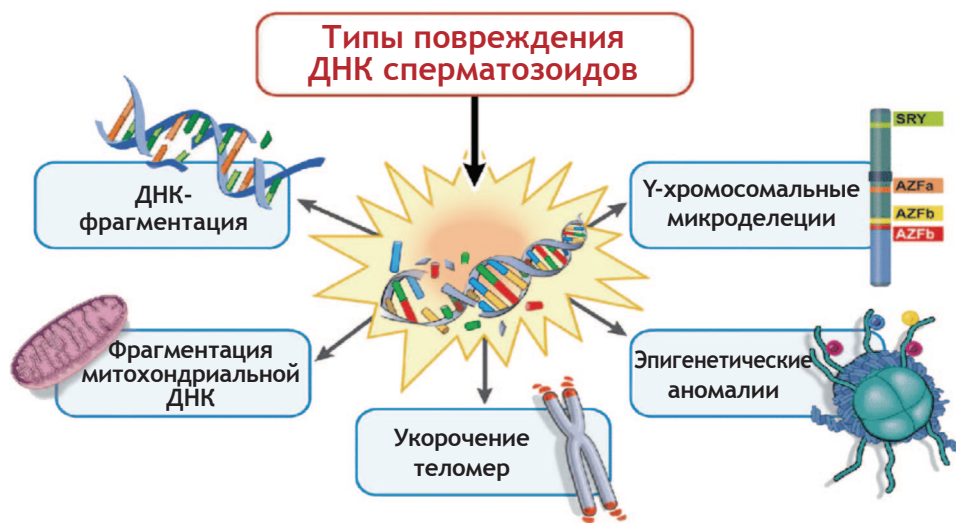
Таким образом, химиотерапевты при общении с пациентами должны информировать о низких, промежуточных либо высоких рисках нарушения сперматогенеза в зависимости от вида препарата и длительности терапии.

Возможно нахождение сохранных сперматозоидов после химиотерапии, однако в течение как минимум трех лет после ее проведения не рекомендуется ■

планировать беременность, будь то самостоятельная беременность или достигнутая с использованием методов ВРТ. В этом случае достаточно высоки риски анеуплоидии в стволовых клетках, так что мы можем встречаться с потерями беременности либо с рождением детей со многими заболеваниями. Об этом также должны информировать пациентов химиотерапевты.

Отдельно может рассматриваться забрюшинная лимфаденэктомия. Специфический риск представляют онкологические заболевания полового члена и рак яичка. В конечном итоге решение о выполнении забрюшинной лимфаденэктомии принимают онкологи и онкоурологи, однако нужно помнить, что при выполнении данного оперативного пособия есть риск вызвать у пациента нарушение эякуляции — ретроградную эякуляцию либо анэякуляцию. К таким последствиям приводит симпатэктомия в 0–15% случаев. В подобных ситуациях пациент может рассчитывать на отцовство, но опять же с помощью методов ВРТ.

В заключение Максим Николаевич напомнил, что роль уролога, онколога и химиотерапевта должна быть не только в обеспечении долгожительства пациентов. Помимо этого, *нужно понимать, что пациенты, излечившись, живут дальше и многие из них планируют обзавестись потомством*. Давать правильные и своевременные рекомендации в этом отношении — проявление не только профессионализма, но и эмпатии по отношению к данной когорте пациентов. ■



Материал подготовила Ю.Г. Болдырева

ДЛЯ ЗАЩИТЫ
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ
ПУТЕЙ

SYSTEMIUM ЦИСТЕНИУМ®

Уникальная комбинация D-маннозы,
проантоцианидинов клюквы и витамина С



Разрешен в период
беременности
и детям с 7 лет

При включении в комплексную терапию рецидивирующего цистита компоненты Цистениума II:



снижают вероятность развития рецидивов,¹⁻³



повышают эффективность антибактериальной терапии цистита.⁴

 **АКВИОН**

8 800 200 86 86

бесплатная горячая линия

cystenium.ru



СРП № RU.77.99.11.003.R.003791.10.19 or 16.10.2019 г. Реклама.

¹ Grabe M, BjerkLund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections. European Urological Association Guidelines on CD-ROM. – 2010.

² Genovese C, Davinelli S, Mangano K et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. J Chemother. 2018 Apr;30(2):107–114.

³ Ochoa-Brust G.J., Fernandez A.R., Villanueva-Ruiz G.J. et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2007. – № 86. – P.783–787.

⁴ Marchiori D, Zanello PP. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivors. In Vivo. 2017 Sep-Oct;31(5):931–936.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Вирусы и репродукция



Коршунов М.Н.

К.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ (г. Москва).

Вирус — это неклеточный инфекционный агент, который может воспроизводиться только внутри живых клеток. Вирусами поражаются все типы организмов, включая растения, животных и бактерии. Вирусы встречаются

почти в каждой экосистеме Земли и являются самой многочисленной биологической формой. Размер типичного вируса варьируется от 15 до 350 нм, поэтому его можно увидеть только с помощью электронного микроскопа.

Можно сказать, что начало вирусологии положил в 1892 г. Дмитрий Иосифович Ивановский, опубликовав свою статью, в которой описывал патоген растений табака. Уже в 1898 г. Мартином Бейеринком был открыт вирус табачной мозаики. В 1939 г. Эрнест Гудпасчер вырастил вирус гриппа и несколько других вирусов в оплодотворенных куриных яйцах. С того момента ученые описали уже около 6 тыс. различных вирусов, хотя предполагается, что их существует более 100 млн. Первые изображения вирусов были получены после изобретения электронного микроскопа немецкими инженерами Эрнестом Руской и Максом Кноллем.

Со стороны репродуктивной системы возможен целый ряд негативных реакций на присутствие вирусов. В частности, гибель сперматозоидов с уменьшением их концентрации, ухудшение качества спермы (подвижность, морфология) и повреждение генома гамет. Кроме того, воспалительные цитокины могут косвенно влиять на выработку сперматозоидов и функцию половых органов, тем самым снижая фертильность [1–3].

Существует риск вирусного тестикулярного поражения. Его причинами могут быть перенесенные детские инфекции (корь, краснуха, грипп). Часто встречается эпидемический паротит, осложненный орхитом. В этом случае почти у половины переболевших мужчин отмечаются необратимые повреждения сперматогенного эпителия. При тестикулярном поражении наблюдается нарушение эндокринной и гаме-топродуцирующей функции яичек. При перенесенном одностороннем процес-

се — как правило, снижение фертильности. При двустороннем поражении гонад на фоне гипоплазии — тяжелые нарушения фертильности и возможный гипогонадизм.

Вирус папилломы человека

Широко распространенная проблема — вирус папилломы человека (ВПЧ). Первые упоминания о генитальных папилломах или кондиломах сделаны врачами Древней Греции в I в. до н. э. Сегодня ВПЧ является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, во всем мире. Наиболее высокий уровень выявления — у сексуально активных молодых людей [4].

В настоящее время Американский центр по контролю и профилактике заболеваний не рекомендует проводить оценку мужчин на ВПЧ, и ни один тест не был одобрен для обнаружения вируса в областях, отличных от шейки матки. В то же время существует высокая потребность в методах выявления ВПЧ у мужчин. Причинами к этому можно считать необходимость скрининга обоих партнеров в паре, аногенитальные бородавки, рецидивирующий респираторный папилломатоз, а также влияние на фертильность. Впрочем, следует помнить, что для ВПЧ до сих пор не существует специфических средств лечения.

Вирионы ВПЧ могут находиться не только на кожи перианальной области, наружных половых органах, головке полового члена, но также в уретре, семявыносящем протоке, придатках яичка и самом яичке. Инфекции ВПЧ в значительной степени связаны с бесплодием, поскольку оказывают негативное влияние на качество спермы и могут повышать уровень антиспермальных антител. Также ВПЧ может влиять на акросомальную реакцию и ассоциируется с повышенной ДНК-фрагментацией. Доказана связь между инфицированием сперматозоидов ВПЧ и идиопатической астеноспермией [5–7].

В одном из недавних исследований выявлено, что ВПЧ не обнаруживается внутри ядра ни в эписомальной, ни в интегрированной форме, но обычно располагается на поверхности сперматозоидов. Показано, что вирус может инфицировать сперму человека и локализуется в экваториальной области сперматозоидов благодаря взаимодействию капсидного белка ВПЧ L1 и синдекана-1. Сперматозоиды, трансфицированные ВПЧ E6/E7 гены и подвергающиеся воздействию капсидного белка ВПЧ L1, способны проникать в ооцит и переносить вирусные гены, которые затем активируются. Эти данные указывают, что сперматозоиды ■

могут функционировать как векторы для ВПЧ и переносить его в ооциты, что важно для исхода вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4].

В другом исследовании с участием 1138 субъектов было обнаружено, что инфицированность ВПЧ спермы составляет около 12% от общей популяции и 6,7% среди 523 подтвержденных фертильных мужчин. Среди 615 мужчин, страдающих идиопатическим бесплодием, 17,4% были ВПЧ-положительными, что показало более высокий уровень в сравнении с контролем. Также следует обратить внимание на представленные в научной литературе данные о том, что ВПЧ-инфекция встречается в три раза чаще при спонтанных абортах, что может влиять на исходы программ ВРТ [8, 9].

Верификация ВПЧ проводится методом полимеразной цепной реакции, позволяющим идентифицировать генотип ВПЧ и определять степень вирусной нагрузки. Также проводятся цитологические и морфологические исследования, позволяющие исключить онкологическую патологию.

Вирус генитального герпеса

Также репродуктологам часто приходится сталкиваться с вирусом генитального герпеса. Первое сообщение об обнаружении герпесвирусов в эякуляте появилось около 40 лет назад. Герпетическая инфекция характеризуется широким распространением, 90-процентным инфицированием человеческой популяции и пожизненной персистенцией вируса простого герпеса (ВПГ) в организме. ВПГ занимает второе место среди вирусных поражений человека, уступая гриппу, и также второе место среди вирусных инфекций, передающихся половым путем, после ВПЧ [10].

Согласно актуальным данным литературы, интенсивный показатель распространенности только простого ВПГ в Российской Федерации составляет 11,4 на 100 тыс. населения. При этом около 70% инфицированных не имеют эпизодов клинических проявлений [11]. С учетом данных различных источников, частота встречаемости ВПГ среди бесплодных и фертильных мужчин отличается в разных исследованиях. Это может быть связано с использованием различных методов верификации вируса (культуральный метод, ПЦР, иммунофлюоресценция), особенностями обследуемого контингента и стран, где выполняются наблюдения.

Существуют данные о более высокой частоте выявления ВПГ у пациентов с бесплодием по сравнению со здоровыми мужчинами (31 против 17%). Аналогичные результаты получены методом ПЦР *in situ*: ВПГ обнаружен у 26% пациентов с бес-

плодием и у 2,6% мужчин контрольной группы [12]. Комплексное применение быстрого культурального метода, ПЦР и ПЦР in situ при исследовании вирусных маркеров в эякуляте 808 мужчин позволило выявить ВПГ у 27,2% обследованных [13].

Герпесвирусы способны реплицироваться в эпителиальных клетках уrogenитального тракта и добавочных железах, что создает условия для контакта зрелых гамет с вирусом в сперме. Используемые экспериментальные модели позволили установить факт инфицирования ВПГ и цитомегаловирусом (ЦМВ) незрелых половых клеток. Герпесвирусы способны вызывать острую литическую инфекцию сперматогенных клеток на ранних стадиях инфекции. В то же время выраженный гаметотоксический эффект наблюдается и на поздних сроках, когда активность инфекционного процесса резко снижается. Это означает, что герпесвирусы могут оказывать не только прямое, но и опосредованное повреждающее действие [12].

В эксперименте на химерных животных удалось раскрыть некоторые молекулярные механизмы влияния ВПГ на сперматогенез: у трансгенных самцов мышей со встроенным геном тимидинкиназы ВПГ-1 (HSV1-tk) были выявлены нарушения фертильности. Показано, что на фоне повышенной экспрессии HSV1-tk происходит апоптоз сперматогониев, сперматоцидов и сперматид. Появляются акросомные aberrации, а также структурные аномалии шейки и жгутика сперматозоида. Предположительно вследствие ферментативной активности тимидинкиназы, накапливающейся в цитоплазме сперматид, происходит истощение запасов АТФ, необходимых для дальнейшего созревания половых клеток [14, 15].

В совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК, а также о прямом и опосредованном гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия [16].

Клинические данные указывают на наступление беременности у трех бесплодных пар после назначения мужчине курса противовирусной терапии [10]. В другой работе отмечен эффект лечения ацикловиром у 5 из 12 бесплодных пар [17].

В диагностике ВПГ, по сравнению с клеточной культурой, метод ПЦР более чувствительный и специфичный. ПЦР в режиме реального времени требует менее строгих условий хранения и транспортировки образцов, чем вирусная культура, позволяет быстро обнаруживать и типировать ВПГ с меньшим риском контаминации, чем традиционная ПЦР. Серологические исследования рекомендуются при ■

рецидивирующем или атипичном течении заболевания, когда прямые методы не определяют вирус. Не рекомендуется определение антител к ВПГ у пациентов с бессимптомным течением и проведение тестов на IgM в рутинной клинической практике.

Цитомегаловирусы

Цитомегаловирус относится к семейству Herpesviridae. Частота обнаружения его ДНК в эякуляте пациентов с бесплодием составляет 2–3% во Франции, 2–3,7% — в Германии, 4,8% — в Китае, 2,1–49,5% — в Греции и 24% — в Японии. Данные о негативном влиянии ЦМВ на мужскую фертильность противоречивы. В одном из исследований при наличии инфекционно активного ЦМВ в эякуляте концентрация сперматозоидов оказалась в 1,7 раза ниже, чем в его отсутствие. Влияния на подвижность и морфологию гамет выявлено не было [13]. Другое исследование показало, что у пациентов с мононуклеозоподобным синдромом ЦМВ-этиологии высокая концентрация вируса в эякуляте коррелировала с транзисторным снижением подвижности сперматозоидов [18]. Также указывалось на уменьшение концентрации сперматозоидов при наличии ЦМВ в сперме [19]. Но в то же время другие исследователи сошлись во мнении об отсутствии влияния ЦМВ на показатели спермограммы [20, 21].

Таким образом, причинно-следственная связь ЦМВ с мужским бесплодием остается под вопросом. Несмотря на имеющиеся данные о нарушениях в составе популяции половых клеток при использовании количественного кариологического анализа в эякуляте ЦМВ-инфицированных мужчин и модели ЦСВ-инфекции яичка *in vitro*, большинство наблюдений указывают на отсутствие ассоциации вируса с показателями спермограммы.

В профилактике вирусных инфекций важны барьерная контрацепция и моногамные отношения, а в случае с ВПЧ — вакцинирование до начала половой жизни. Если предотвратить инфекцию не удалось, лечение проводится с помощью противовирусных препаратов (Ацикловир, Валацикловир, Фамцикловир, Панавир) и иммуномодуляторов (Изопринозин, Циклоферон, Имунфан, Виферон и др).

Полезным для укрепления иммунной системы и повышения фертильности может оказаться прием комбинированных препаратов с витаминами, антиоксидантами и коэнзимами, таких как, например, Сперотон и Синергин, которые направлены на поддержание репродуктивной функции.

По данным исследования урологов ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия) у пациентов с бесплодием и патоспермией, принимавших Сперотон в течение 6 месяцев, было отмечено значительное улучшение всех исследуемых показателей по сравнению с исходными значениями. На фоне приема препарата Сперотон у пациентов увеличились объем эякулята и концентрация сперматозоидов на 16,3 и 24,6% соответственно, а время разжижения эякулята уменьшилось на 38,1%. Доля сперматозоидов с поступательным движением (категории А+В) увеличилась в 3,4 раза, уровень фруктозы — в 1,7 раза, а количество цинка — на 26,7%. Эффективность терапии у пациентов основной группы подтверждается также 9 случаями спонтанной беременности у партнерш, которая наступила на фоне качественных изменений показателей спермы. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение комплексного препарата Сперотон (содержимое 1 саше-пакета 1 раз в день в течение 6 мес) с целью коррекции параметров спермограммы и повышения фертильности у мужчин с мужским бесплодием и патоспермией. (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // Проблемы репродукции. – 2018. – № 5).

Также, чтобы обезопасить себя от вирусов, следует отказаться от вредных привычек, избегать стрессовых ситуаций, нормализовать режим сна и бодрствования.

Крайне актуальна сейчас тема вируса COVID-19. Количество наблюдений по нему пока что ограничено, но на сегодня нет данных по внутриутробному инфицированию плода путем вертикальной передачи вируса. Дети инфицированных рожениц в Китае родились здоровыми. Исследованные образцы плаценты и амниотической жидкости показали отрицательные результаты теста на коронавирус [22]. ■

Источники:

1. Guazzone, Jacobo et al., 2009
2. Perez et al., 2013
3. Bhushan, Shuppe et al., 2009
4. Foresta et al., 2015
5. Connelly et al., 2001
6. Lee et al., 2002
7. Hong et al., 2013
8. Yang et al., 2019
9. Foresta et al., 2010
10. Kotronias, Kapranos, 1998
11. Looker et al., 2008
12. Науменко В.А. и соавт., 2010
13. Климова Р.Р. и соавт., 2010
14. Caia et al., 2009
15. Huttner et al., 1993
16. Науменко В.А., Куц А.А., 2017
17. Kundsин et al., 1987
18. Lang DJ et al., 1972, 1974
19. Wu KH et al., 2007
20. Bezold G et al., 2007
21. Eggert-Kruse W et al., 2009
22. Chen D et al., 2020

Материал подготовила В.А. Шадеркина

Современные стратегии ведения пациентов с бесплодием



Беляева Н.А.
К.м.н., врач-репродуктолог
Российско-немецкого
центра репродукции
и клинической
эмбриологии «Поколение
Next» (г. Москва).



Коршунов М.Н.
К.м.н., доцент ка-
федры урологии ФГБУ
ДПО «ЦГМА»
Управление делами
Президента РФ
(г. Москва).

*Тератозооспермия по-прежнему порождает множество нерешенных вопро-
сов: считать ли это состояние болезнью, какой процент сперматозоидов
означает норму: 4, 14 или 30%? Также не вполне ясно, может ли мужчина
иметь детей с такой патологией, эффективны ли в этом случае процедуры
вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), обязательно ли у па-
циента родится ребенок с врожденными отклонениями и существует ли
лечение?*

Терато — приставка, означающая уродство, аномалию развития, врожден-
ный дефект (от греческого «чудовище»). Таким образом, тератозооспер-
мия — изолированное или сочетанное нарушение строения спер-
матозоида (размеры, форма, характеристики головки, шейки, хвоста, вакуолиза-
ция).

Строение сперматозоидов длительное время используется в качестве кли-
нического инструмента при мужском бесплодии. Начиная с первой половины
XX в. было разработано несколько классификаций. Историю изучения морфо-
логии можно разделить на два этапа: ранний либеральный подход и строгий.

Либеральный подход (MacClaud и Gold) учитывал отклонения в строении
головок сперматозоидов. При отсутствии четко определенного дефекта спер-
матозоид считался нормальным.

Eliasson (1971) отметил важность размеров сперматозоидов и разделил ано-
малии на три группы в зависимости от локализации: головка, средняя часть и
хвост.



Menkveld и Kruger (1986–1990) описали нормальное строение сперматозоидов с учетом проникновения через цервикальную слизь. Были указаны точные нормативные размеры головки, средней части, хвоста, соотношение акросомы и головки, вакуолизация, прикрепление головки к шейке — «строгие критерии».

С годами также менялись критерии нормальной морфологии. Первое издание ВОЗ (1980) норма — 80,6% либеральные критерии.

Второе издание ВОЗ (1987) норма — 50%, либеральные критерии.

Третье издание ВОЗ (1992) норма — 30%, «эмпирическое эталонное значение».

Четвертое издание ВОЗ (1999) норма — 14% с указанием на частоту оплодотворения в процедурах ЭКО.

Пятое издание ВОЗ (2010) — норма 4% с учетом оценки клинико-лабораторных данных *in vivo* и *in vitro* (5-й процентиль, 95% доверительный интервал 3,0–4,0) — «строгие критерии».

Как отметил Максим Николаевич, вариабельность морфологических характеристик сперматозоидов затрудняет их оценку. В работах, приведенных ВОЗ, изучение сперматозоидов из цервикальной слизи, а также с поверхности зоны пеллюцида помогло определить внешний вид нормального сперматозоида, обладающего оплодотворяющей способностью.

Данные основаны на изучении качества спермы 1953 мужчин из разных стран мира, жены которых самостоятельно забеременели в течение 12 месяцев.

Применение строгих критериев оценки морфологии сперматозоида позволяет установить ассоциацию между процентом морфологически нормальных форм и фертильностью: временем наступления беременности, процентом наступления беременности *in vitro* и *in vivo*.

Минимальное референсное значение и порог 3–5% нормальных форм получены в исследованиях оплодотворения *in vitro*. Это полезно для оценки фертильного статуса.

В клинической практике важно соблюдать методологию проведения исследования, рекомендованную ВОЗ-2010 по исследованию и обработке эякулята, что, в свою очередь, требует профессиональной подготовки специалиста. Рекомендовано использование окрашивания по Папаниколау, Шорру или Diff-Quick. Исследование может занимать до 60 мин. ■

Морфологически нормальные сперматозоиды

Морфологически нормальный сперматозоид имеет округло-овальную головку. Головка должна быть гладкой, с четким контуром, иметь акросому, которая в норме занимает от 40 до 70% ее площади. Допустимо наличие не более двух вакуолей общей площадью не более 20% головки. Постакросомальная область не должна содержать вакуолей. Нормальные размеры головки: длина 4,5–5,0 мкм, ширина 1,5–1,75 мкм.

Шейка и тело должны быть тонкими, 1 мкм в толщину и 6 мкм в длину (в 1,5 раза длиннее головки), фиксироваться к головке без деформаций, инвагинаций и вдоль ее оси. Хвост сперматозоида должен быть уже его средней части, прямым, без разрывов, 45 мкм в длину. Отношение головки сперматозоида к его хвосту в норме составляет 1:9 или 1:10. В морфологически и функционально нормальном сперматозоиде допускается наличие цитоплазматической капли, и размеры ее не должны превышать 30% головки сперматозоида.

Морфологически нормальные сперматозоиды

Аномалии в структуре сперматозоидов могут быть как изолированными, так и сочетанными. Индекс тератозооспермии (TZI) определяется как суммарное отношение всех дефектов к числу патологических сперматозоидов.

Значение индекса лежит в пределах от 1,0 (у одного сперматозоида один дефект) до 3,0 (у одного сперматозоида дефекты головки, шейки, хвоста).

При $TZI > 1,6$ частота наступления беременностей снижается.

Важно, что сегодня существуют разногласия между экспертами по поводу критериев оценки тератозооспермии. В частности, Eliason в 2010 г. утверждал, что новые рекомендации ВОЗ не основаны на фактических данных. Возможно, это был компромисс, чтобы избежать возврата к достаточно надежной системе, рекомендованной в первом издании рекомендаций 1980 г. Безусловная рекомендация «строгих критериев», по-видимому, является результатом неудачного пристрастия состава комитета в пользу лиц, которые поддерживают метод «строгих критериев».

Выделяют два вида факторов, ассоциированных с тератозооспермией: тотальные (глобозооспермия, макроцефалия, дисплазия фиброзной оболочки

яичек, первичная цилиарная дискинезия, ацефалия) и не тотальные (идиопатические, структурные нарушения яичек, профессиональные вредности, вредные привычки и т. д.).

Глобозооспермия (синдром округлых головок сперматозоидов) имеет генетическую природу по аутосомно-доминантному типу. Сперматозоиды имеют округлую, укороченную головку. Приводит к тяжелому мужскому бесплодию.

Выделяют два варианта: тотальный, с полной потерей акросомы и нарушением упаковки хроматина, и частичный, когда наряду с аномальными формами в эякуляте присутствуют и морфологически нормальные сперматозоиды с развитой акросомой. Обе формы коррелируют с высокой степенью повреждения ДНК. В этих случаях рекомендуется применение ЭКО/ИКСИ.

При **патологии акросомы** отмечается низкая эффективность процедур ИКСИ (частота оплодотворения, качество эмбрионов, наступление беременности). Искусственная активация ооцита повышает частоту оплодотворения и наступления беременности.

В 2011 г. был описан случай эффективного использования ИМСИ (6000-кратное увеличение) с успешным родоразрешением. Метод эффективен при наличии зачатка акросомы.

При **макроцефалии сперматозоидов** наблюдаются сперматозоиды с увеличенными головками и несколькими хвостами, иногда присутствует гипоплазия акросомы. Как правило, имеет место олигоастенозооспермия, ядра сперматозоидов имеют нарушенную ploидность. Большинство мужчин являются носителями гомозиготной мутации гена, кодирующего белок Aurora kinase.

Описаны несколько случаев самостоятельных беременностей, закончившихся спонтанными абортами. Эффективность процедур ИКСИ низкая — описаны единичные случаи рождения детей (высокий риск развития полиплоидных эмбрионов). Перед лечением рекомендовано проводить цитогенетическое исследование спермы.

При **«синдроме булавоочных головок»** наблюдается ацефалия сперматозоидов, у них отсутствует головка. Многие сперматозоиды лишаются хвостов в яичке, отделившиеся головки утилизируются клетками Сертоли. Встречаются случаи с большим и меньшим количеством ацефаличных сперматозоидов. ■

Наличие головок в сперме дает шанс на нахождение целостных гамет, однако при большом количестве аномальных форм частота оплодотворения крайне низкая. Тщательная селекция сперматозоида для ИКСИ (в том числе использование ИМСИ) позволяет повысить эффективность оплодотворения.

При дисплазии фиброзной оболочки заметны морфологические изменения жгутикового отдела сперматозоида. Состояние характеризуется гетерогенными изменениями структуры фиброзной оболочки сперматозоидов. Процесс нарушается на уровне яичек, мужчины нередко страдают респираторными заболеваниями.

Это мультигенное заболевание, при котором со стороны репродуктивной системы проводится лечение методом ИКСИ. Эффективность процедур вспомогательных репродуктивных технологий по данным различных наблюдений разная.

При **синдроме неподвижных ресничек (первичной цилиарной дискинезии)** характерна акинезия сперматозоидов на фоне нормальной концентрации сперматозоидов и морфоструктуры половых клеток. Электронно-микроскопические исследования эякулята регистрируют отсутствие динеиновых ручек, связывающих между собой микротрубочки, что приводит к неподвижности жгутика сперматозоида.

Максим Николаевич также подчеркнул важность **возраста для мужской репродуктивной системы**. Отцовский геном определяет не только процессы оплодотворения яйцеклетки и течение беременности, но и рождение здорового потомства. Отмечается, в частности, риск рождения детей с шизофренией и аутизмом у отцов позднего репродуктивного возраста. Некоторые спонтанные доминирующие генетические заболевания, эпилепсия и врожденные пороки также связаны с отцовским «вкладом».

Спикер отметил, что, судя по данным литературы, строгие критерии морфологии не должны использоваться для прогнозирования оплодотворения, беременности или живорождения. У мужчин с 0% НФ альтернативные методы должны быть рассмотрены до немедленного выполнения ЭКО.

Также по данным литературы не было выявлено клинической значимости в эффективности процедур ИОСМ при нормальной и аномальной морфологии. Важно, что при этом должны также учитываться подвижность сперматозоидов и возраст женщины.

Кроме того, в исследовании 2019 г. при рассмотрении 984 процедур внутриматочной инсеминации не было обнаружено различий в частоте развития кли-

нической беременности у пар с морфологией сперматозоидов менее 4%. Также не было выявлено различий в показателе рождаемости и частоте самопроизвольных абортов и повышенных рисков врожденных пороков у детей, отцы которых имели тератозоосперию. Как следствие, авторы сделали вывод о том, что аномальная морфология сперматозоидов оказывает минимальное влияние на уровень рождаемости и распространенность врожденных пороков у детей.

Помимо этого, в проведенном метаанализе Hotaling и соавт. не выявили ассоциации между частотой наступления беременности в процедурах ЭКО и ИКСИ при значениях морфологии $> 4\%$ и $< 4\%$. Не было выявлено и статистической достоверности снижения эффективности процедур ВРТ при изолированной тератозооспермии.

На сегодня выделяется ряд возможных путей решения при изолированной тератозооспермии, часть из которых относится к методам коррекции образа жизни:

- модификация образа жизни (сбалансированное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек);
- коррекция метаболических нарушений, сопутствующих заболеваний;
- выход из очага вредоносного действия;
- лечение инфекционно-воспалительного процесса;
- варикоцелэктомия;
- антиоксиданты;
- вспомогательные репродуктивные технологии.

Помимо этого, применяются гормональная терапия — антиэстрогены (кломифена цитрат, тамоксифен), ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол) и гонадотропины (хорионический, менопаузальный, рекомбинантный), а также проведение TESE.

Как отметил Максим Николаевич, сегодня из доступных данных исследований можно заключить, что варикоцелэктомия может быть вариантом лечения субферильных пациентов с изолированной тератозооспермией и клинически выраженным варикоцеле. Тем не менее, пациенты должны быть проинформированы о том, что операция помогает в ограниченном числе наблюдений, и в большинстве случаев потенциальной пользы не выявлено.

В заключение доктор снова подчеркнул, что эффективность лечения бесплодной пары во многом зависит от правильности постановки диагноза и выбора метода коррекции в каждом конкретном случае. ■

Важным моментом в решении проблемы является междисциплинарный подход с обязательным участием гинекологов-репродуктологов, урологов-андрологов, а также генетиков и специалистов смежных дисциплин.

Взгляд на женское бесплодие

В свою очередь, Надежда Анатольевна Беляева напомнила о том, что бесплодием принято считать отсутствие беременности у женщины в течение одного года (женщины до 35 лет) или шести месяцев (женщины старше 35 лет) регулярной половой жизни без применения средств контрацепции.

Бесплодие — это проблема глобального масштаба: примерно 1/5 часть супружеских пар во всем мире (60–80 млн) бесплодны, а частота бесплодного брака составляет примерно 15–20%. На этом фоне наблюдается тенденция к снижению рождаемости во всем мире. Среди причин бесплодия, помимо мужских, женских и сочетанных факторов, примерно 10% приходится на факторы неясного генеза.

В Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) выделяется целый ряд форм женского бесплодия (М 97):

97.0 Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

97.1 Женское бесплодие трубного происхождения.

97.2 Женское бесплодие маточного происхождения.

97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения.

97.4 Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.

97.7 Другие формы женского бесплодия.

97.8 Женское бесплодие неуточненное.

Надежда Анатольевна напомнила, что после установления диагноза «бесплодие» период обследования, консервативного и оперативного лечения без использования методов ВРТ не должен превышать двух лет у пациенток до 35 лет и одного года у пациенток после 35 лет. Если продолжительность лечения уже превышает один год, рекомендуется переходить к методам ВРТ с доказанной высокой эффективностью.

Обследование бесплодной пары правильно начинать с мужчины. В частности, спермиологический анализ эякулята (спермограмма) позволяет определить количество сперматозоидов, содержащееся в сперме, их подвижность, жизнеспособность и морфологию.



MAR-тест — дополнительное исследование эякулята, позволяющее выявить число сперматозоидов, которые могут быть покрыты антиспермальными антителами, что делает оплодотворение невозможным. При обнаружении 50% и выше сперматозоидов, связанных с антиспермальными антителами, ставится диагноз «иммунологическое бесплодие».

Определение уровня ДНК-фрагментации в сперматозоидах позволяет определить число сперматозоидов с нарушенным генетическим статусом. При наличии уровня фрагментации ДНК в сперматозоидах более 15% рекомендуется проведение специфического лечения.

При обследовании женщин назначаются стандартные методы, позволяющие выявить наиболее распространенные причинные факторы женской infertility: сбор анамнеза, гинекологическое исследование, инфекционный скрининг, оценка овуляторной функции и функции желтого тела, а также УЗИ органов малого таза.

На втором этапе подключаются специализированные методы обследования: гормональные исследования, гистеросальпингография и эхо-гистеросальпингоскопия, а также эндоскопические методы исследования — гистероскопия / лапароскопия.

Сегодня выделяется **ряд основных показаний к проведению программы ЭКО:**

- абсолютное трубное бесплодие;
- трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное необратимой окклюзией маточных труб и / или спаечным процессом в малом тазу, при бесперспективности дальнейшего лечения;
- эндокринное бесплодие;
- бесплодие, обусловленное эндометриозом органов малого таза;
- бесплодие, обусловленное тяжелым мужским фактором;
- бесплодие неясного генеза продолжительностью более двух лет;
- отсутствие яичников или невозможность получения из них полноценного ооцита (донация ооцитов);
- отсутствие матки или ее выраженная неполноценность, препятствующая имплантации и вынашиванию беременности (суррогатное материнство);
- сочетание указанных форм бесплодия. ■

Ограничениями к проведению программы ЭКО выступают:

- снижение овариального резерва;
- состояния, при которых лечение с использованием базовой программы ЭКО неэффективно и показано использование донорских половых клеток или эмбрионов, а также суррогатное материнство;
- наследственные заболевания, сцепленные с полом, у женщин.

В свою очередь, **противопоказаниями к проведению программы ЭКО являются:**

- состояния, связанные с перспективой возникновения опасности для здоровья и жизни женщины (тяжелые соматические и инфекционные заболевания, при которых противопоказаны оперативное вмешательство, беременность, роды);
- психические заболевания в семье, препятствующие воспитанию детей или его существенно затрудняющие;
- наличие у пациентки пограничных и злокачественных опухолей.

Всем женщинам старше 25–30 лет и пациенткам, перенесшим операции на органах малого таза, следует рекомендовать проведение тестов для оценки овариального резерва.

При такой оценке в качестве клинических параметров выступают возраст женщины и характер менструального цикла. Биохимические параметры: уровни АМГ, ингибина В, базального ФСГ и эстрадиола. Ультразвуковые критерии: количество антральных фолликулов, объем яичников и кровотоки в ткани яичника.

При сниженном овариальном резерве «бедный ответ», согласно болонским критериям, подразумевает два фактора из трех:

- возраст женщины 40 лет и старше, другие факторы риска плохого ответа;
- плохой ответ в предыдущем цикле стимуляции (3 и менее ооцитов при стандартной дозе гонадотропинов);
- сниженные показатели овариального резерва (менее 5–7 антральных фолликулов в яичниках, АМГ менее 0,5–1,1 нг/мл).

При ведении пациенток со сниженным овариальным резервом важны:

- консультация врача-репродуктолога;



- подготовка пациенток к программе ЭКО (нормализация гормонального фона, витаминотерапия и т. д.);
- подбор методов ВРТ с большей клинической эффективностью (программы ЭКО со стимуляцией функции яичников или в естественном цикле, создание «банка» ооцитов / эмбрионов и т. д.);
- при критическом истощении овариального резерва — проведение программы ЭКО с донорскими ооцитами / эмбрионами.

Эффективность лечения зависит от возраста пациенток, сроков обращения к врачу-репродуктологу, а также тактики подготовки и ведения.

При ведении пациенток с привычным невынашиванием беременности важную роль играют несколько элементов:

- проведение тщательного дообследования на этапе подготовки к программе ЭКО с целью выявления возможных генетических, инфекционных, гормональных, структурных, иммунологических и других факторов невынашивания беременности;
- коррекция выявленных гормональных нарушений, санация половых путей, подготовка пациентки совместно с гематологом / генетиком с разработкой стратегии ведения;
- индивидуальное ведение пациенток в посттрансферном периоде.

Показаниями к использованию донорских ооцитов являются:

- отсутствие ооцитов, обусловленное естественной менопаузой, синдромом преждевременного истощения яичников, синдромом резистентных яичников, состоянием после овариоэктомии, радио- или химиотерапии или генетическими заболеваниями;
- множественные неудачные повторные попытки проведения программы ЭКО/ИКСИ при недостаточном ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности, и снижение овариального резерва.

В заключение Надежда Анатольевна опровергла популярный среди пациенток миф о том, что ЭКО приводит к развитию онкологических заболеваний. Она напомнила, что перед началом лечения в программе ЭКО проводится тщательное обследование различных органов и систем (молочные железы, щитовидная железа, шейка матки и т. д.), и тут в процессе вероятно выявление ■

уже присутствующих онкологических заболеваний, которые иначе были бы пропущены. Сама стимуляция суперовуляции с введением гормональных препаратов при ЭКО длится в среднем в течение 8–10 дней, при этом гонадотропные препараты полностью выводятся из организма уже через несколько суток.

Что касается взаимосвязи ЭКО и рака молочной железы, стоит учитывать, что перед программой ЭКО собирается онкологический анамнез, выполняется УЗИ молочных желез на 7–9 д. м. ц. (у женщин до 35 лет) или маммография на 7–9 д. м. ц. (у женщин старше 35 лет), проводится консультация маммолога, а также исследуются гены *BCRA1* и *BCRA2* для исключения наследственных форм рака молочной железы.

По данным литературы, в Нидерландах 21-летний период наблюдения женщин, прошедших лечение методом ЭКО (1980–1995), показал, что вероятность развития рака молочной железы у женщин после проведения программы ЭКО существенно не отличается от таковой в общей популяции.

Для исключения рака яичников перед программой ЭКО собирается онкологический анамнез, выполняется УЗИ органов малого таза, исследуются онкомаркеры: СА-125, HE4, а также РЭА и индекс ROMA.

В Великобритании за 9-летний период наблюдения 255 786 женщин, прошедших лечение методом ЭКО (1991–2010), зафиксировано 386 случаев рака яичников: риск его развития незначительно выше у женщин с длительной продолжительностью менструального периода, а также у женщин, не имеющих детей.

Также в литературе есть данные, указывающие на то, что вероятность развития рака прямой кишки у женщин после проведения программы ЭКО не отличается от таковой в общей популяции. Не было выявлено взаимосвязи между риском развития данной патологии и количеством проведенных циклов ЭКО, а также дозой введенных гонадотропинов. ■

Материал подготовила Ю.Г. Болдырева



для ПРЕГНАВИДАРНОЙ
ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН со
СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

Прием целесообразен:



При функциональной гиперпролактинемии.¹



После длительного приема оральных контрацептивов для нормализации менструального цикла.

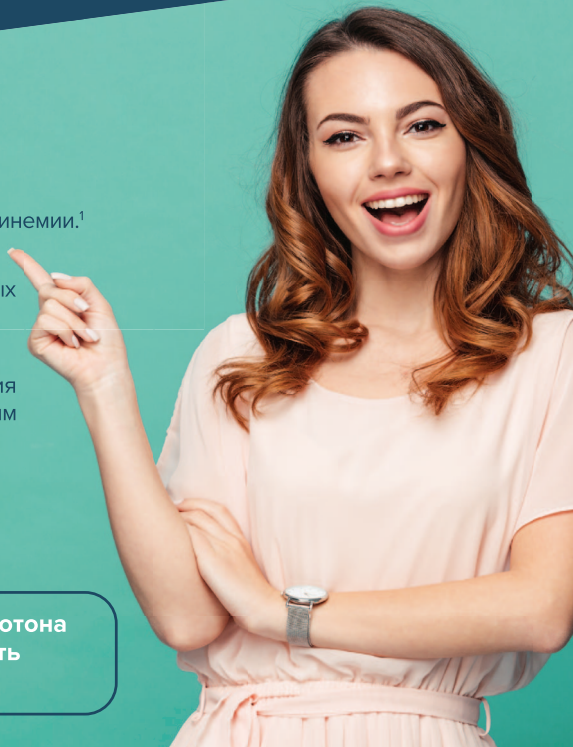


Для увеличения вероятности зачатия у женщин с исходным отрицательным посткоитальным тестом.²



Для улучшения результатов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.³

Совместный прием супругами Прегнотона и Сперотона увеличивает вероятность зачатия на 28,6 %.⁴



АКВИОН | Доказанная
эффективность

plan-baby.ru



СГР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Манухина Е. И., Испас А. А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла пациенток с функциональной гиперпролактинемией. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 169–173.

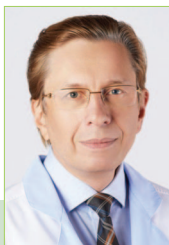
² Нахашиничева Н. А., Крутин В. Н., Солянова С. А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака // Урология. – 2015. – № 3. – С. 71–74.

³ Серебренникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегнавидадная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3.

⁴ Кузьмина Т. Е., Пашков В. М., Клидиухов И. А. Прегнавидадная подготовка. Современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 47–54.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Варикоцеле и репродуктивная функция



Божедомов В.А.

Д.м.н, врач уролог-андролог высшей квалификационной категории. Научный руководитель по андрологии и репродукции УДП РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» и кафедры клинической андрологии ФПКМР медицинского института ГБОУ ВПО «РУДН», (г. Москва).

Около 15% супружеских пар репродуктивного возраста по всему миру обследуются по поводу бесплодного брака. Мужской фактор участвует в 40% случаев бесплодия в паре. Одной из самых часто выявляемых причин мужского бесплодия является варикоцеле, частота которого достигает 15%.

Впервые в 1954 г. было сделано предположение о негативном влиянии варикоцеле на качество спермы. Результаты более свежих крупномасштабных исследований доказывают, что варикоцеле может приводить к значимому снижению концентрации и подвижности сперматозоидов. Доступные на сегодня результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов подтверждают, что варикоцелэктомия приводит к значимому улучшению качества спермы и увеличению частоты естественных беременностей (32,9 против 13,9%, $p < 0,01$), по сравнению с группой контроля.

Вместе с тем нужно понимать, что не всегда варикоцеле приводит к бесплодию, не всегда варикоцелэктомия улучшает качество спермы и восстанавливает фертильность мужчины. **Варикоцеле — ко-фактор, влияющий на фертильность только при наличии дополнительных причин генетической природы и факторов образа жизни.**

Взаимосвязь между варикоцеле и показателями спермограммы

Владимир Александрович привел результаты ряда собственных исследований, посвященных варикоцеле. В одном из них удалось проанализировать данные 3632 пациентов из бесплодных пар и 276 фертильных мужчин. По результатам взаимосвязь между степенью варикоцеле и показателями спермо-

граммы слабая: -0,11 — для концентрации ($p < 0,001$), -0,08 — для числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте / ЧППСЭ ($p < 0,001$), 0,11 — для фрагментации ДНК ($p < 0,01$), для других показателей — не значима ($p > 0,05$). В 34 случаях концентрация сперматозоидов при 1–3 степени варикоцеле оставалась в границах референсных значений. Ухудшение качества сперматозоидов, признаком чего являлось увеличение процента аномальных форм и фрагментации ДНК, становилось статистически значимым только при третьей степени варикоцеле.

В общей выборке мужчин из бесплодных пар варикоцеле встречалось незначительно чаще при вторичном, чем при первичном бесплодии: 31,6% (426/1348) и 28,1% (641/2284) соответственно (ОШ = 1,13; $p < 0,05$), за счет первой степени варикоцеле: 23,5 и 20,2% соответственно (ОШ = 1,16; $p < 0,05$).

Как итог, удалось показать, что распространенность варикоцеле в группе фертильных мужчин и пациентов из пар с первичным и вторичным бесплодием в форме олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдром) не отличается.

При этом, если анализировать показатели спермограммы, мы увидим, что концентрация сперматозоидов снижается пропорционально стадии варикоцеле, и это значение достаточно статистически значимо: при первой стадии концентрация меньше в среднем на 8 млн, при второй — на 17, а при третьей — на 24 млн/мл у мужчин от 18 до 45 лет. Если же проанализировать более интегральный показатель, который отражает общее число прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте, окажется, что в среднем этот показатель хуже на фоне варикоцеле, соответственно, при второй и третьей стадии он более выражен. Однако, сравнив между собой стадии, мы увидим, что разница между ними недостоверна. Получается, что нет прямой корреляции между степенью варикоцеле и степенью повреждения сперматогенеза, это не абсолютный показатель, и он работает в комплексе с некоторыми другими параметрами.

Таким образом, становится очевидно, что нужно учитывать множество разных параметров, помимо данных стандартной спермограммы. В частности, если у мужчины с варикоцеле есть антиспермальные антитела, то качество спермы снижается гораздо более существенно, чаще наблюдаются нарушение акросомной реакции и фрагментация ДНК. Само по себе наличие антиспермальных антител на фоне варикоцеле — прогностически плохой показатель. Опирируя пациентов без антиспермальных антител, гораздо легче получить значимые ■

улучшения качества спермы. Следовательно, этот фактор необходимо учитывать при принятии решения о целесообразности проведения операции.

Также группой Владимира Александровича было выполнено *ретроспективное сравнительное исследование изменения концентрации сперматозоидов у субфертильных пациентов с варикоцеле* в группах:

- А) наблюдения без лечения ($n = 33$);
- Б) получавших лечение нутриентами ($n = 63$);
- В) после микрохирургической варикоцелэктомии субингвинальным мини-доступом ($n = 86$);
- Г) после лапароскопической варикоцелэктомии ($n = 36$).

Клинически значимый результат — какой?

По-прежнему остается актуальным вопрос о том, какой результат лечения следует считать клинически значимым. По данным некоторых авторов, клинически значимое улучшение спермы — это увеличение числа прогрессивно-подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ) на 50% от исходного значения. Однако данный критерий имеет ограниченное значение у пациентов с тяжелой олигозооспермией (менее 5 млн/мл). Владимир Александрович и коллеги предложили оригинальный расчетный критерий «клинически значимое улучшение» (КЗУ). За него принимается увеличение ЧППСЭ на величину, рассчитанную из минимальных референсных значений спермограммы по критериям ВОЗ-2010 (5% перцентиль):

$+7,2 \text{ млн} = \text{объем (1,5 мл)} \times \text{концентрация (15 млн/мл)} \times 0,32 \text{ (32\% прогрессивно подвижных)}$;

$+12,5 \text{ млн} = 39 \text{ млн сперматозоидов в эякуляте} \times 0,32 \text{ (32\% прогрессивно подвижных)}$.

Как показало исследование, микрохирургическая и лапароскопическая варикоцелэктомия при отсутствии рецидива через 3–4 месяца после операции приводят к сходному увеличению медианы числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ): +171 млн и + 21,2 млн соответственно — при +1,9 млн у получавших комплексы нутриентов.

При этом «клинически значимый» эффект (+12,5 млн от 5% перцентили по ВОЗ-2010) наблюдается при обеих операциях в половине случаев; а +7,2 млн — в 2/3 случаев. Уменьшение доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК состав-

ляет через 3–4 месяца после операции -5,5% с улучшением показателя в 59% случаев.

Также в контрольной группе с примерно одинаковой вероятностью удалось получить и увеличение, и уменьшение количества подвижных сперматозоидов, а среди получавших нутриенты чаще наблюдалось улучшение, при этом у пациентов, которым сделали операцию, позитивное отличие оказалось статистически более значимым. При этом разницы между лапароскопией и микрохирургической операцией не наблюдалось. В итоге полученные данные противоречат нынешней концепции о том, что микрохирургическая операция всегда дает преимущество. Как предполагает Владимир Александрович, это связано с периодом наблюдения: после выполнения микрохирургической операции в зоне вмешательства неизбежно возникал отек, который приводил к временному нарушению кровообращения. Лапароскопическая операция такого эффекта не давала.

После выполнения микрохирургической варикоцелэктомии, по результатам проспективного исследования 2018–2021 гг., данные по беременности получены для 75 пар. Естественная беременность в течение 1 года после варикоцелэктомии наступила у 28% (21 из 75) пациентов. У 81% (17 из 21) пациентов, сообщивших о беременности, наблюдалось клинически значимое улучшение. В группе пациентов с КЗУ +12,5 млн ($n = 48$, 52%) беременность в естественном цикле наступила у 46% (17 из 21) пациентов.

Оперировать или нет?

Предикторы, которые могут быть использованы при принятии решения о необходимости операции у пациента с нарушением качества спермы и варикоцеле для восстановления фертильности: возраст мужчины, длительность бесплодия, концентрация сперматозоидов, процент сперматозоидов с прогрессивным движением, общая подвижность сперматозоидов и ЧППСЭ.

Далее был проведен дискриминантный анализ с пошаговым отбором на базе ПО IBM SPSS Statistics 21 для выявления предикторов наступления беременности после варикоцелэктомии.

В анализ были включены следующие параметры:

- возраст мужчины;
- степень и сторона варикоцеле; ■

- длительность бесплодия;
- объем яичек;
- ИМТ;
- концентрация сперматозоидов;
- процент прогрессивно-подвижных форм;
- общая подвижность сперматозоидов;
- исходные ЧПСЭ и ЧППСЭ;
- увеличение ЧПСЭ;
- увеличение ЧППСЭ.

Методом пошагового отбора все параметры, кроме таких, как «возраст», «общая подвижность сперматозоидов» и «послеоперационное увеличение ЧППСЭ», были исключены из анализа.

По итогам анализа образована следующая дискриминантная функция, чувствительность которой составила 76%, а специфичность — 87%. Прогностическая способность функции составила 84%.

$$D = A \times (-0,157) + B \times 0,024 + C \times 0,01 + 3,37,$$

где A — возраст больного, B — общая подвижность, C — послеоперационное увеличение ЧППСЭ, а 3,37 — константа.

Прибегнув к этой формуле, можно более точно сказать, когда стоит оперировать пациента, а когда — нет.

Для определения вероятности наступления беременности рассчитали пороговое значение для исходного ЧППСЭ как важного индикатора реальной фертильности мужчины. Он составил 22,5 млн со значением АПС, равной 0,65, а также с чувствительностью и специфичностью, равными 0,73 и 0,65 соответственно. Низкие значения дискриминантной функции могут служить основанием для немедленного включения пары в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Сегодня многие эксперты ведущим фактором в патогенезе варикоцеле считают оксидативный стресс. Действительно, уровень свободных радикалов — крайне важный маркер. Методы оценки оксидативного стресса, фрагментации ДНК и т. д. — это рутинные клинически значимые исследования, которые должны все шире применяться в клинической практике для принятия решения о том, что делать в той или иной клинической ситуации.

Выводы

В заключение Владимир Александрович привел ряд выводов.

Варикоцелэктомия приводит через 3 месяца к увеличению концентрации и подвижности сперматозоидов: изменения медианы общего числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ) после микрохирургической варикоцелэктомии +17,1 млн (гр. В), лапароскопической — +21,2 млн (гр. Г), при +0,4 млн в контрольной группе наблюдения (гр. А) и +1,9 у получавших нутриенты (гр. Б).

Увеличение показателя на +7,2 млн (от нижнего 5% процентиля по ВОЗ-2010: 1,5 мл х 15 млн/мл х 0,32 / 32%) после варикоцелэктомии происходит в 2/3 случаев: 65% (гр. В) и 67% (гр. Г) при 38% (гр. А) и 42% (гр. Б); на 12,5 млн (39 мл х 0,32) — увеличение в половине случаев.

Варикоцелэктомия приводит к уменьшению фрагментации ДНК сперматозоидов в среднем на 5,5% с улучшением показателя у 59% пациентов, но 3-месячная терапия нутриентами снижает фрагментацию ДНК сходным образом (-5,5%; 66% случаев улучшения).

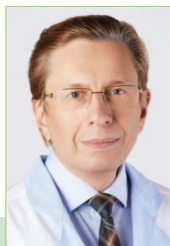
Благоприятными факторами, повышающими шансы на восстановление репродуктивной функции после варикоцелэктомии, являются: меньшие возраст мужчины и продолжительность бесплодного брака, большие общая подвижность и величина послеоперационного увеличения ЧППСЭ. При этом улучшение качества эякулята (на примере ЧППСЭ) имеет U-образную зависимость: улучшение максимально при медиане ЧППСЭ 15 млн (25–75% = 1–44) и снижается при исходно низких и, наоборот, высоких значениях количества и подвижности сперматозоидов.

Требуется продолжение исследований, направленных на выяснение вопроса о том, кому варикоцелэктомия действительно необходима, а кому — нет. ■

Рекомендации	Степень рекомендаций
Лечение варикоцеле показано подросткам с уменьшением объема яичка и прогрессирующим нарушением функции яичка.	Слабая
Мужчинам с бесплодием и нормальными показателями эякулята или пациентам с субклинической формой не показано лечение варикоцеле.	Сильная
Лечение варикоцеле при бесплодии показано при клинически проявляющемся варикоцеле, олигозооспермии и необъяснимом бесплодии, если у женщины хороший овариальный резерв для восстановления фертильности.	Сильная
Варикоцелэктомия показана пациентам с повышенным уровнем ФДС и необъяснимым бесплодием, если ВРТ неэффективны, например, при привычном невынашивании, патологии эмбриогенеза и неудаче имплантации.	Слабая

* Рекомендации ЕАУ-2021.

Клиническая интерпретация данных исследования эякулята



Божедомов В.А.

Д.м.н, врач уролог-андролог высшей квалификационной категории. Научный руководитель по андрологии и репродукции УДП РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» и кафедры клинической андрологии ФПКМР медицинского института ГБОУ ВПО «РУДН», (г. Москва).

Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека содержит в себе терминологическую таблицу с определениями аспермии, азооспермии, криптозооспермии, олигозооспермии и других состояний. Как он подчеркнул, до сих пор даже авторы научных статей не всегда правильно оперируют этой терминологией.

Вслед за этим Владимир Александрович привел в пример несколько конкретных ситуаций. В частности, низкий уровень pH эякулята может наблюдаться при обструкции семявыносящих путей и агенезии семенных пузырьков; высокий pH — при инфекциях органов полового тракта. Крайне малый объем эякулята может быть свидетельством ретроградной эякуляции, обструкции семявыносящих путей, агенезии семенных пузырьков или низкого уровня андрогенов. Для уточнения причин используются данные исследования посторгазменной мочи, ТРУЗИ, изменения биохимических маркеров эякулята, а также определения общего и свободного тестостерона.

Для оценки подвижности используется суммарное количество поступательно подвижных сперматозоидов, для оценки морфологии — ряд показателей:

- ИМА = число дефектов, деленное на число патологических сперматозоидов.
- ИТЗ 1,00 (каждый патологический сперматозоид имеет только 1 дефект) до 4,00 (каждый патологический сперматозоид имеет дефекты головки, средней части, хвоста и цитоплазматическую каплю).

- ИДС — число дефектов на число всех сперматозоидов (до 3,00 каждый патологический сперматозоид имеет дефекты головки, средней части и хвоста).

Говоря об олигозооспермии, следует иметь в виду, что она подразделяется на транзиторную, когда у одного и того же мужчины число сперматозоидов подвержено большим физиологическим колебаниям, старческую, которая связана с процессом инволюции половых желез, и, наконец, истинную.

Патологические изменения эякулята могут быть связаны со множеством факторов, среди которых:

- генетические нарушения, в том числе энергетические нарушения, связанные с генетически обусловленными или функциональными дефектами митохондрий;
- хронические воспалительные заболевания репродуктивного тракта;
- гормональные нарушения;
- травмы мошонки, варикоцеле;
- хронические соматические заболевания;
- действие экзогенных и токсических факторов (электромагнитных полей, наркотиков, накоплении в сперме солей тяжелых металлов, свинца, кадмия).

Очень весомый фактор — присутствие антиспермальных антител. Они обладают свойством аутоантигенности (иммунологически чужеродны в собственном организме), обнаруживаются в сыворотке крови, цервикальной слизи, семенной плазме, на поверхности сперматозоидов, выявляются и у здоровых мужчин, и у мужчин с бесплодием. Также антиспермальные антитела нарушают функциональную целостность мембраны сперматозоидов, препятствуют продвижению и пенетрации сперматозоидов через цервикальную слизь, блокируют рецепторные участки на головке сперматозоида, ответственны за связывание с блестящей оболочкой яйцеклетки, воздействуют на акросомальную реакцию и в целом ухудшают прогноз в части фертильности.

Инфекционно-воспалительный процесс — одна из самых частых причин нарушения репродуктивной функции. Его последствия — токсическое действие на сперматогенный эпителий, повреждение гематотестикулярного барьера и развитие аутоиммунных реакций, нарушение реологических свойств и биохимического состава семенной жидкости, образование активных форм кислорода и, как следствие, нарушение акросомной реакции и фрагментации ДНК. ■

Отсутствие специфичной симптоматики при инфекционно-воспалительных процессах при заболеваниях мужской репродуктивной системы, преобладание стертого или асимптоматического течения усложняют диагностику воспалительных заболеваний.

Простатит — самый частый урологический диагноз у мужчин моложе 50 лет и третий по частоте у мужчин старше 50 лет, при этом приблизительно у 10% пациентов заболевание диагностируется уже на стадии хронического течения.

В развитии хронической формы острого простатита большое значение имеют анаэробные бактерии, ассоциированные с развитием бактериального вагиноза у женщин.

В диагностике инфекционно-воспалительного процесса используется «Андрофлор» — комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта методом ПЦР в реальном времени.

Также применяются микробиологические исследования с идентификацией микроорганизмов MALDI-TOF.

«Андрофлор» выявляет многие микроорганизмы, которые не видны в микроскоп или не растут на питательных средах, оценивает условно-патогенные микроорганизмы, которые могут присутствовать в мочеполовом тракте мужчин или вызывать инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы; позволяет проводить сравнение количества бактериальной массы и различных групп микроорганизмов и оценивать состояние микрофлоры в целом. Преимуществами являются высокая специфичность метода и возможность количественной оценки. При помощи метода возможно определение не только этиологической причины воспалительного процесса, но и степени выраженности нарушений. Также с применением «Андрофлора» возможна оценка эффективности проводимой терапии и результатов лечения. Может производиться обследование половых партнеров и подбор терапии в случае выявления у одного / обоих партнеров заболеваний репродуктивной системы инфекционной этиологии либо нарушений репродуктивной функции.

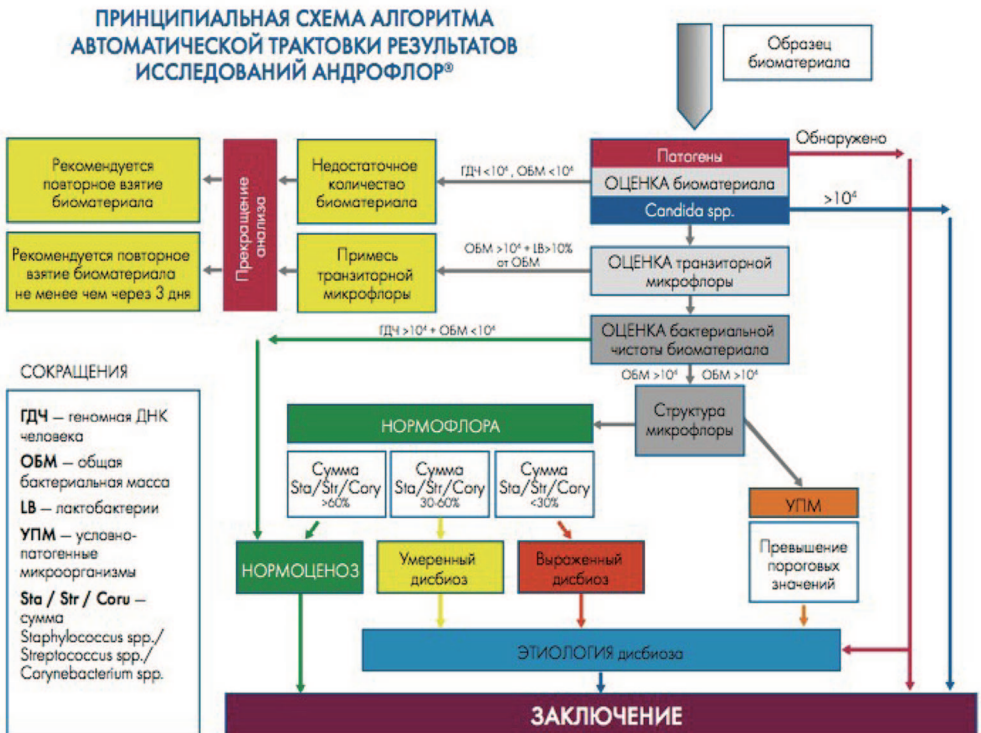
Помимо этого, возможна прямая масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов. Масс-спектрометрия — это метод идентификации молекул путем измерения отношения их массы к заряду (m/z) в ионизированном состоянии.

MALDI (Matrix-assisted laser desorption / ionization) — ионизация вещества с помощью матрицы и лазерного излучения.

TOF MS (Time-of-flight mass-spectrometry) — времяпролетная масс-спектрометрия. Масса молекулы оценивается по времени пролета от источника ионизации до детектора.

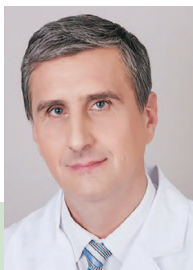
В заключение Владимир Александрович напомнил о том, что существуют значения нормофлоры для разных локусов. В частности, для секрета простаты и спермы (сопутствующая микрофлора из дистального отдела уретры): *Enterococcus spp.* 10^2 ; *E. coli* 10^2 ; *S. epidermidis* 10^2 ; неферментирующие бактерии 10^2 ; *Neisseria spp.* 10^2 ; *Str. rp. viridans* 10^2 .

Для уретры показатели равны: *S. epidermidis* 10^3 ; *Corynebacterium spp.*, *Str. Rp. Viridians* 10^3 ; *Enterococcus spp.* 10^3 . ■



Материал подготовила Ю.Г. Болдырева

Новые взгляды на проблему сексуальных расстройств у мужчин в XXI в.



Корнеев И.А.

Д.м.н., профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины (г. Санкт-Петербург).

Проблемы копулятивных расстройств у мужчин актуальны, широко распространены и не до конца решены на сегодня. Они могут рассматриваться как симптомы, как самостоятельные заболевания и как следствие других болезней. В последнее время появляется все больше регламентирующих документов на этот счет, основанных на определенном уровне доказательности. Появились алгоритмы, которым необходимо следовать в процессе диагностики и лечения. Также делается акцент на необходимости междисциплинарного подхода и персонализации лечения.

Все элементы полового акта тесно взаимосвязаны: существует связь между половым возбуждением, эрекцией, эякуляцией и оргазмом, где одно зависит от другого, и невозможно получить представление о возможных причинах одного из компонентов, не уточнив общее состояние мужчины.

Европейская ассоциация урологов (ЕАУ) в своей классификации выделяет эректильную дисфункцию (ЭД), преждевременную эякуляцию, прочие расстройства эякуляции (отсроченная, ретроградная, болезненная эякуляция, гематоспермия, анэякуляция и аноргазмия), а также низкое сексуальное влечение.

Что касается отечественных документов, клинические рекомендации по эректильной дисфункции уже представлены на сайте Российского общества урологов. С момента публикации они обязательны для исполнения, что необходимо учитывать в своей работе врачам во избежание юридических проблем.



Также в России установлена распространенность эректильной дисфункции: ею страдает порядка половины мужчин в возрасте от 20 до 70 лет. При этом треть случаев приходится на долю пациентов в возрасте до 40 лет. В основном это расстройства легкой степени, но, так или иначе, уже нельзя говорить о том, что расстройства эрекции — удел исключительно пожилых.

Помимо этого, в XXI в. все чаще говорится о связи эректильной дисфункции с другими заболеваниями, все более очевидно, что это междисциплинарная проблема, к решению которой следует привлекать не только урологов-андрологов, но и других специалистов, например врачей-кардиологов. Они могут дать рекомендации по переносимости физической нагрузки, оценить риски пациента и порекомендовать опции лечения. Важно, что наличие эректильной дисфункции является достаточно точным предиктором острых сердечно-сосудистых событий.

Кроме того, существует тесная связь между эректильной дисфункцией и симптомами нижних мочевых путей (СНМП), а также качеством жизни мужчины. Важно, что расстройства мочеиспускания еще более распространены, чем ЭД, и неудовлетворенность россиян качеством жизни просто потому, что они плохо мочатся, достигает 34,6%. У молодых мужчин СНМП являются ранними индикаторами системных заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет.

В свою очередь, преждевременное семяизвержение в XXI в. показывает себя менее распространенным, чем было принято считать раньше. Часто мужчины сами оценивают свою эякуляцию как преждевременную, притом что по факту продолжительность полового акта у них в пределах средних показателей. Сегодня, согласно критериям Международного общества сексуальной медицины (ISSM), ранним семяизвержением принято считать то, которое всегда или почти всегда происходит в течение одной минуты после вагинального проникновения (врожденная форма). Также учитывается клинически значимое и беспокоящее снижение времени задержки семяизвержения, часто до трех минут и менее (приобретенная форма). Важными факторами являются неспособность отсрочить эякуляцию и наличие негативных последствий для пациента, таких как беспокойство или отказ от половых отношений.

Также выделяются естественно меняющаяся, вариабельная ранняя эякуляция, которая носит нерегулярный характер, что естественно при ■

сексуальных контактах, и субъективная ранняя эякуляция, когда сам пациент убежден, что его семяизвержения носят преждевременный характер, хотя их время находится в пределах нормы. Такие состояния не следует считать патологическими.

Еще одним достижением XXI в. Игорь Алексеевич назвал снятие бремени, возлагаемого на диагноз «простатит». Раньше, по его словам, имела место заметная гипердиагностика простатита во всех возрастных группах. Его часто также связывали с сексуальными расстройствами, в то время как прямая связь простатита с ЭД сомнительна. Возможно, однако, провести параллель с преждевременной эякуляцией.

Помимо этого, в последнее время стали часто говорить об ЭД и раннем семяизвержении как двух компонентах одной проблемы. Это своего рода переход к новой, более комплексной парадигме в лечении сексуальных расстройств.

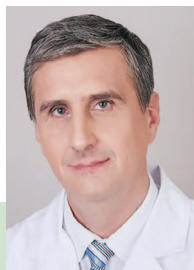
Активно рассматриваются новые опции, такие как хирургическое лечение преждевременной эякуляции, получившее распространение в ряде азиатских стран. На Западе, впрочем, этот вариант пока не получил распространения ввиду недостаточности доказательной базы, присутствия рисков и низкой воспроизводимости результатов. Сегодня южнокорейские исследователи прикладывают силы для стандартизации методики.

Междисциплинарность проявляется еще и в том, что зачастую необходимо понять, чего пациент хочет и что его беспокоит в первую очередь: к примеру, сама по себе ретроградная эякуляция может не вызывать проблем у мужчины, страдающего от связанного с ней бесплодия.

Наконец, в XXI в. меняется сам подход к врачебной работе: больше внимания уделяется обсуждению вариантов с пациентами, получению их согласия на применение определенных терапевтических и диагностических подходов. Также неуклонно набирают популярность онлайн-ресурсы в сфере здравоохранения и технологии телемедицины. Больше внимания уделяется психологической и сексологической поддержке с учетом особенностей и проблем конкретных пациентов. ■

Материал подготовила М.П. Зеленская

Лабораторные методы оценки эякулята в клинической практике врача-уролога



Корнеев И. А.

Д.м.н., профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины (г. Санкт-Петербург).

Как напомнил Игорь Алексеевич, эякулят — многокомпонентная смесь, так что с точки зрения репродуктивного потенциала полезно оценивать и сами по себе сперматозоиды, и все остальные компоненты, которые обеспечивают подвижность сперматозоидов и морфологию эякулята.

- К** рекомендованным методам исследования эякулята относятся:
- спермограмма;
 - тест на наличие антиспермальных антител в сперме (смешанная антиглобулиновая реакция — MAR-тест);
 - микробиологическое (культуральное) исследование эякулята на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы (при превышении уровня лейкоцитов в эякуляте);
 - молекулярно-биологическое исследование спермы для выявления хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекций (при превышении уровня лейкоцитов в эякуляте);
 - исследование постэякуляторной мочи (при объеме эякулята менее 1 мл и азооспермии).

Вскоре увидит свет стандарт оказания медицинской помощи взрослым при мужском бесплодии, где будут подробно раскрыты эти методы. Кроме того, в руководстве ВОЗ 2021 г. на эту тему представлены новые референтные интервалы параметров эякулята, на которые можно ориентироваться. При этом далеко не всегда соответствие этим показателям можно уравнивать с фертильностью. С точки зрения Игоря Алексеевича, негативную роль сыграла ■

предложенная в предыдущем руководстве ВОЗ классификационная система, которая предполагала описание спермограммы соответствующим термином: олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия и т. д. Несмотря на это, нужно понимать, что референтные интервалы не отделяют норму от патологии, а патозооспермия не означает мужское бесплодие. По сути, отличия нормо- от патозооспермии не так велики, а для успешного зачатия, как напомнил Игорь Алексеевич, необходим вообще лишь один сперматозоид.

Наиболее важным прогностическим фактором зачатия естественным путем является число подвижных сперматозоидов. Однако тут пороговое число невозможно определить: фактически с яйцеклеткой встречаются в маточной трубе от нескольких сотен до нескольких тысяч штук, при этом в документах ВОЗ речь идет о миллионах, которые попадают в данные спермограммы.

Нужно помнить, что диагностическая ценность спермограммы выходит за рамки простого понимания того, фертилен мужчина или нет. В ней отражаются:

- число сперматозоидов (сперматогенез, проходимость и сократительная способность ГМ путей, копулятивная функция: либидо, эрекция, эякуляция);
- объем эякулята (функция желез, копулятивная функция);
- лейкоциты (инфекционно-воспалительный процесс);
- наличие заболеваний (индикатор состояния здоровья).

Как отметил Игорь Алексеевич, в какой-то степени судить о фертильности мужчины можно по одному показателю эякулята, но чем больше их будет, тем лучше. Необходим целостный этиопатогенетический подход. При этом он подчеркнул, что устоявшееся мнение о том, что при нормозооспермии мужчина не нуждается в помощи уролога, пора снимать с повестки дня как чрезвычайно упрощенное. Для уточнения причин бесплодия часто нужен более глубокий подход. Например, перспективным направлением является исследование гамет на клеточном уровне. По-прежнему недооцененной причиной проблем мужской фертильности является оксидативный стресс. По предварительным оценкам, он выявляется у 30–40% мужчин с установленной причиной бесплодия и примерно у 80% пациентов с идиопатическим бесплодием. Сегодня, по крайней мере за рубежом, набирает популярность аппаратная методика оценки оксидативного стресса в эякуляте. Игорь Алексеевич подчеркнул, что его нельзя уравнивать с показателем фрагментации ДНК, также играющим важную роль в

этиологии мужского бесплодия. При этом, измеряя фрагментацию ДНК, разные эксперты получают разные референтные интервалы. Таким образом, очевидна необходимость в стандартизации подходов к лабораторной диагностике с разработкой собственных референтных интервалов на основе прогностической ценности.

Сегодня также появляются новые перспективные данные: к примеру, о целесообразности измерения уровня цинка в эякуляте. Также широким новым направлением является компьютерный анализ эякулята, обеспечивающий высокую воспроизводимость результатов. Сейчас, впрочем, нет единых стандартов в этой отрасли из-за множества конкурирующих производителей оборудования и программного обеспечения. Также более широкое распространение получают тесты для исследования эякулята в домашних условиях, часть из которых сопряжена с мобильными приложениями. ■

А Вы знаете, что:

Физическая активность умеренной (20–40 метаболических единиц в неделю) или даже высокой интенсивности (40–80 метаболических единиц в неделю) положительно влияет на параметры эякулята. Кроме того, аналогично снижению веса, наблюдается улучшение гормонального профиля.

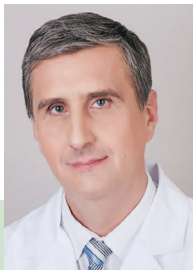
При отказе от курения показатели спермограммы улучшаются. Хотя клинические результаты отсутствуют, в серии наблюдений показано улучшение показателей эякулята через три месяца после отказа от курения.

Также после отказа мужчин от курения наблюдается улучшение результатов ВРТ.

Тяжелое хроническое злоупотребление этанолом (более двух напитков в сутки) приводит к снижению уровня тестостерона, который, как и при снижении веса, восстанавливается после отказа от алкоголя.

Материал подготовила В.А. Шадеркина

Клинические рекомендации по мужскому бесплодию 2019 и 2022 гг.



Корнеев И.А.

Д.м.н., профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины (г. Санкт-Петербург).

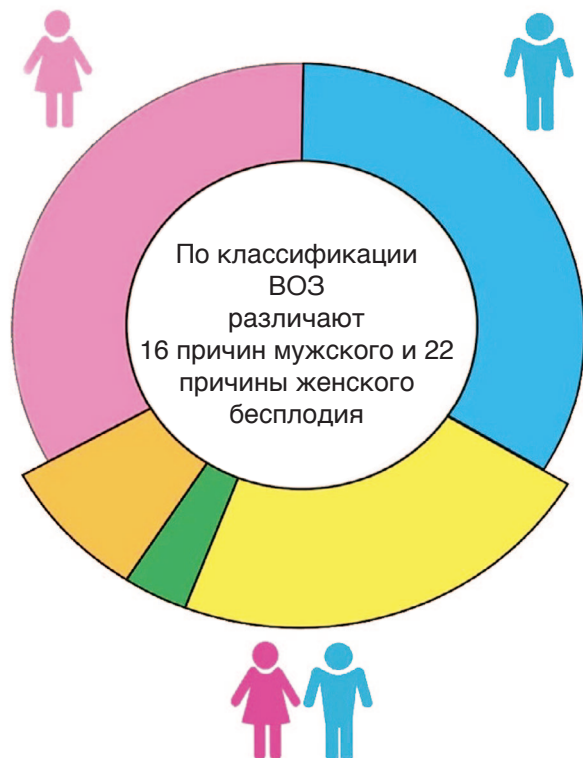
Вначале Игорь Алексеевич напомнил, что клинические рекомендации в подавляющем большинстве случаев обновляются раз в три года. Отечественные указания по мужскому бесплодию в последний раз обновлялись в 2019 г., так что в 2022 г. следует ожидать выхода их новой редакции.

Как предположил Игорь Алексеевич, алгоритм маршрутизации и обследования мужчины вряд ли изменится с выходом обновленных рекомендаций: пациента нужно обследовать в том числе с применением методов инструментальной диагностики и принять решение о том, возможно ли что-то изменить в сфере его фертильности. Если это недостижимо — передать его специалистам по вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). При этом также обязательно учитывать фертильный статус женщины.

К применению ВРТ переходят в том случае, если лечение было неэффективным на протяжении года. В этиологии и патогенезе мужского бесплодия, возможно, появятся новые разделы: в частности, зачастую говорится о том, что проблемы фертильности могут быть следствием других заболеваний. Помимо этого, все чаще наблюдается идиопатическое бесплодие.

Множество разговоров посвящается тому, что целесообразно выделить мужское бесплодие, вызванное оксидативным стрессом. Это очень распространенная проблема: известно, что оксидативный стресс играет полезную роль в созревании и капацитации сперматозоидов, а также акросомальных реакциях. В то же время он может вызывать повреждение мембран и молекул, фрагмен-

Причины бесплодия



Если при регулярной половой жизни без предохранения беременность не наступает в течение одного года, то можно предполагать бесплодие и начинать обследование обоих супругов.

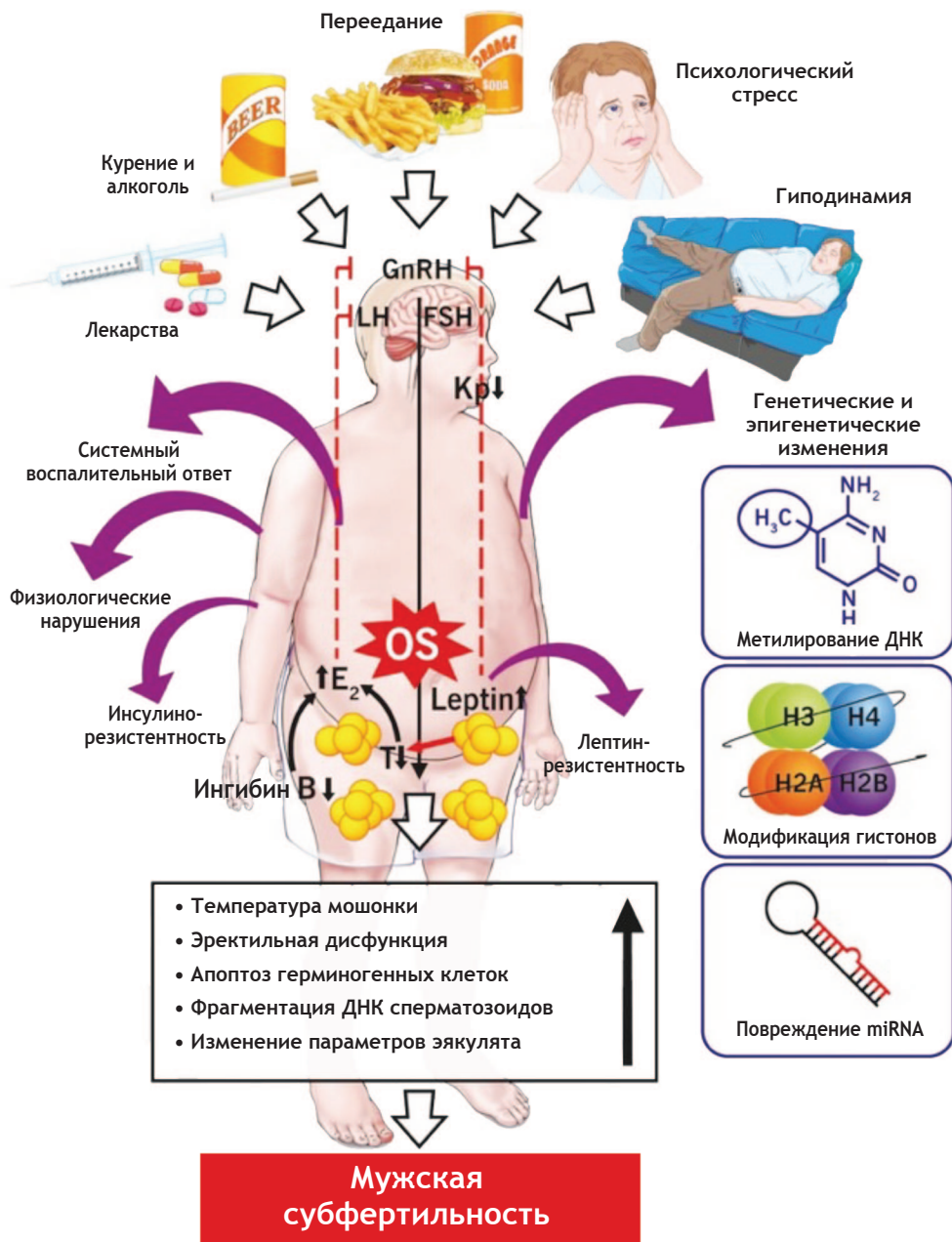
30% Мужской фактор считается причиной бесплодного брака, если женщина здорова, а у мужчины есть нарушения оплодотворяющей способности спермы, патология сексуальной или эякуляторной функций.

30% При нарушении гормональной регуляции диагностируется эндокринная форма бесплодия, при отсутствии или непроходимости маточных труб говорят о трубной форме бесплодия.

20% У 20% супружеских пар причиной бесплодия являются нарушения у обоих партнеров (то есть могут быть проблемы у женщины, проблемы у мужчины, проблемы у обоих).

3% У 3% супружеских пар с нормальными показателями функции репродуктивной системы бесплодия может быть обусловлено иммунологической несовместимостью, когда в организме женщины образуются антитела, которые инактивируют сперму партнера.

17% И наконец, бесплодие может быть среди совершенно здоровых и хорошо совместимых супружеских пар. Это случаи так называемого идиопатического (необъяснимого) бесплодия.





тацию ДНК, а также способствовать апоптозу и, вероятно, мутациям и патологиям у плода. Очень часто выявляется высокий оксидативный стресс у мужчин, имеющих разные факторы бесплодия, в том числе идиопатическое бесплодие (до 30–80% пациентов). Таким образом, вероятно введение классификационной единицы «мужское бесплодие, вызванное оксидативным стрессом». В английском языке для его обозначения используется аббревиатура MOSI.

Скорее всего, также появятся новые данные по эпидемиологии и распространенности мужского бесплодия в Российской Федерации. Возможно, если будет принята новая редакция Международной классификации болезней (МКБ-11), за ней последуют и клинические рекомендации. На сегодня в МКБ-10 упомянуты только азооспермия и олигоспермия. Как подчеркнул Игорь Алексеевич, последний термин не выдерживает критики с точки зрения современных представлений о терминологии. Также звучат предложения внести в МКБ и другие формулировки, в том числе основанные на физиологии бесплодия.

Вероятно, в следующей редакции гайдлайна мало что изменится относительно сбора жалоб и анамнеза, равно как и в области физикального исследования. При этом могут поменяться части относительно спермограммы и способов ее выполнения. Сейчас проходит широкое обсуждение новой редакции — 6-го издания руководства ВОЗ по исследованию эякулята человека. В частности, там предложены новые референтные интервалы. При этом эксперты ВОЗ подчеркивают широту заблуждения, которое состоит в том, что референтные интервалы, которые были указаны в предыдущих редакциях, рассматриваются как показатели разницы между мужчинами здоровыми и мужчинами с патологией, своего рода знак отличия фертильных от нефертильных. В комментариях к документам прямо указано, что мужчины с нормозооспермией необязательно фертильны, а с патозооспермией — необязательно бесплодны.

Бесплодие вообще определяется не описанием показателей спермограммы, а невозможностью получения беременности при регулярной половой жизни. Тем не менее, заблуждение относительно показателей спермограммы распространяется среди врачей, хотя в литературе уже показано, что 0% нормальных ■

сперматозоидов необязательно является ограничением для фертильности мужчины: со стопроцентной тератозооспермией все еще можно получить беременность естественным путем [1]. Наиболее важным показателем можно считать подвижность сперматозоидов. Но и здесь, опять же, нет порогового значения. Для каждого значения, предложенного в таблице ВОЗ, существует определенная вероятность того, что наступит беременность. Поэтому, вероятно, можно судить о принадлежности пациента к группе большей или меньшей эффективности, но индивидуальный прогноз эти показатели дать не позволяют.

На сегодня существует острая потребность в дополнительном тесте, который будет характеризовать функциональные свойства сперматозоидов. В клинической практике на сегодняшний день одобрен только тест на присутствие антиспермальных антител. Другие тесты существуют, однако, как подчеркнул Игорь Алексеевич, их появление в клинических рекомендациях невозможно, потому что они не входят в номенклатуру медицинских услуг в Российской Федерации — на текущий момент это формальное препятствие, которое невозможно обойти.

Часто, обсуждая репродуктивные проблемы, говорят о возможности фрагментации ДНК сперматозоидов. Характеризуя изменения в популяции, связанные с каким-то негативным воздействием, можно использовать этот показатель, чтобы продемонстрировать определенное негативное влияние. Однако индивидуальный прогноз и тут невозможно сделать. Существует несколько тестов, пороговые значения для каждого из которых различаются. Это осложняет включение каких-либо значений и показателей в национальные клинические рекомендации, поэтому есть сомнения, что фрагментация ДНК сперматозоидов войдет в свежие гайдлайны [2]. Однозначно нельзя утверждать и о том, что этот показатель влияет на результативность ВРТ [3].

Интересным направлением является измерение уровня оксидативного стресса сперматозоидов, однако на сегодня нет стандартизированных методов, принятых в этом направлении. Как подчеркнул Игорь Алексеевич, иногда специалисты подменяют оксидативный стресс фрагментацией ДНК сперматозоидов, однако это совсем не одно и то же. Сейчас появился и активно исследуется новый тест в этом направлении — возможно, это позволит прийти к единой



точке в области измерения оксидативного стресса [4]. Тогда по количеству оксидативных молекул можно будет выбирать то или иное направление лечения пациентов, в частности пациентов с варикоцеле.

На сегодня принято рекомендовать оперативное лечение лишь пациентам с клинически значимым варикоцеле при наличии олигозооспермии. Но даже после такого лечения зачатие естественным путем происходит в среднем у 1 мужчины из 7. Если расширить эту рекомендацию, включив в нее также мужчин с патозооспермией, этот показатель будет еще ниже — скажем, 1 из 17. Тут уже возникает вопрос об эффективности подобного хирургического лечения и правомерности подобной рекомендации.

Другое интересное направление — попытаться взять сперматозоиды хирургическим путем (TECE) в тех случаях, когда сперматозоиды эякулята оказываются некачественными. Действительно, сперматозоиды в яичке закрыты для оксидативного стресса [5]. Однако не стоит недооценивать то, как много некачественных сперматозоидов в яичках. Взяв их напрямую оттуда, можно обнаружить меньший уровень оксидативного стресса, но, к примеру, больше мутации [6]. Сегодня дать убедительные рекомендации по этому поводу нельзя, не прояснив ряд вопросов.

Стоит учитывать, что ВРТ своими лабораторными подходами, например, центрифугированием, позволяют убрать лишние сперматозоиды и все то, что является источником оксидативного стресса. Эти методы также можно совершенствовать, и, возможно, со временем они войдут в клинические рекомендации.

Как подчеркнул Игорь Алексеевич, могут измениться и сами показания к использованию ВРТ: к примеру, в них может добавиться уже упомянутое показание с опорой на классификационную единицу оксидативного стресса, а также социальные показания (применение суррогатного материнства в случае гибели женщины в паре при наличии замороженных эмбрионов).

В части эндокринологии, вероятно, появится фоллитропин альфа при гипогонадотропном гипогонадизме. Также можно со временем ожидать появления конкретных рекомендаций по антиоксидантной терапии у мужчин с идиопатическим бесплодием. Кроме того, сегодня в России действует наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности гонадотропной терапии (препарат Менотропин 1200 МЕ) у мужчин с проблемами репродукции. ■

По ее окончании можно будет говорить о целесообразности включения такого метода в рекомендации.

В заключение Игорь Алексеевич отметил, что критерии качества оказания медицинской помощи приводятся в первую очередь для того, чтобы уберечь врача от напряженных взаимоотношений с экспертами, поэтому маловероятно, что здесь что-то изменится: они несложные, и их соблюдение ожидается любыми специалистами. Кроме того, в 2020 г. увидел свет новый приказ Министерства здравоохранения «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий», так что, скорее всего, можно ожидать связанных с ним поправок в новых клинических рекомендациях. ■

Источники:

1. Kovac JR et al. *Asian J Andr*, 2017
2. Cissen M et al. *PLoS One*, 2016
3. Ten J. *Human Fertil*, 2012
4. Aganwal A et al. *Fertil Steril*, 2016
5. Suganuma R et al. *Hum Reprod*, 2005
6. Moskovtsev SI et al. *Syst Biol in Reprod Med*, 2012

Материал подготовила В.А. Шадеркина



НАСТАЛО ВРЕМЯ СТАТЬ ОТЦОМ!

Дорогие коллеги!

Команда УроВеб представляет вашему вниманию новую урологическую веб-игру под слоганом **«Настало время стать отцом!»**.

Помогите сперматозоиду обойти все преграды в виде негативных привычек и достичь своей цели. Не забывайте также собирать коробочки с лекарством, которые прибавят вам очков и помогут добраться до заветной цели. Мы желаем вам успехов и море веселья!



Что нужно делать?

Собирайте Сперотон для повышения фертильности.

Старайтесь избегать вредных факторов, они могут навредить

Цель игры:

Набрать максимальное количество очков при встрече с яйцеклеткой



Узнайте, на что вы способны!

Соревнуйтесь с коллегами и попробуйте попасть в самый топ! Таблица ТОП-20 лидеров будет опубликована на нашем портале.



SINERGIN[®]

СИНЕРГИН[®]

Антиоксидантный комплекс



Синергичное действие липофильных и гидрофильных антиоксидантов

При применении в комплексной терапии мужского бесплодия:¹



на 35,9 % уменьшает количество сперматозоидов с повышенным уровнем фрагментации ДНК,



на 110 % повышает общую антиокислительную активность спермы.

Содержит компоненты, которые эффективны:



при инфекционных заболеваниях мочеполовой системы,²



воспалительных заболеваниях органов малого таза,³



доброкачественной гиперплазии простаты.⁴

АКВИОН | Доказанная эффективность

reproduction.info



СГР № RU 7799 57.003.E.002192.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Напильничкова Н. А., Крулин В. Н., Селиванова С. А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. К московской урологической школе. Специальный выпуск — 2016. — С.68–71.

² Gazdlová K., Gvozdičková A., Kucharská J., Spustová V., Braunová Z., Džurík R. Effect of coenzyme Q10 in patients with kidney diseases. [Article in Slovak] Cas Lek Cesk. 2001. May 24;140(10):307–310.

³ Zhou J. F1, Xiao W.Q., Zheng Y. C., Dong J., Zhang S. M. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis. Asian J Androl. 2006 May;8(3):317–23.

⁴ Schwarz S1, Obermüller-Jevic U.C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H. K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. J Nutr. 2008 Jan;138(1):49–53.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор: Шадеркина Виктория Анатольевна
- »» Зам. главного редактора: Сивков Андрей Владимирович
- »» Шеф-редактор: Шадеркин Игорь Аркадьевич

Специальные корреспонденты:

- »» Красняк Степан Сергеевич
 - »» Зеленская Мария Петровна
 - »» Коршунов Максим Николаевич
 - »» Болдырева Юлия Георгиевна
 - »» Асланова Юлия Георгиевна
-
- »» Дизайн и верстка: Белова Оксана Анатольевна
 - »» Корректор: Ниофитова Наталья Валентиновна

Тираж 3000 экземпляров

Распространение бесплатное – Россия, страны СНГ

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Аудитория – урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство «УроМедиа»

Адрес редакции: 105094, г. Москва, Золотая улица, 11. БЦ «Золото»,
офис 2Б12

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ
№ ФС77-54663 от 09.07.2013

E-mail: info@uromedia.ru

www.urodigest.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест обязательна!

В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать с мнением редакции.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

