

В.А. БОЖЕДОМОВ, д.м.н., профессор, **И.М. РОХЛИКОВ**, к.м.н., **А.А. ТРЕТЬЯКОВ**, к.м.н., **Н.А. ЛИПАТОВА**, к.м.н., доц., **И.В. ВИНОГРАДОВ**, д.м.н., профессор,
ФБГУ «Поликлиника №1» УДП РФ, ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ФПКМР ГБОУ ВПО «РУДН»,
ГБУЗ «Городская поликлиника №3» и «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы

АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗДЕТНОГО БРАКА

Во всем мире 10–20% супружеских пар репродуктивного возраста страдают от отсутствия детей, и в половине случаев причиной бесплодия является та или иная патология у мужчины (ВОЗ, 2000). Учитывая неблагоприятную демографическую ситуацию в России, эта проблема требует особого внимания всех ответственных специалистов, занимающихся вопросами репродукции: урологов-андрологов, гинекологов, эмбриологов, эндокринологов, психотерапевтов. Однако разработка алгоритмов и стандартов помощи бесплодным парам с предполагаемым мужским фактором представляет собой весьма трудную задачу. Эта статья посвящена рассмотрению основных вопросов этиопатогенеза, диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции мужчин на основе междисциплинарного подхода с учетом организационно-методических аспектов.

Ключевые слова: репродукция, урология, гинекология, бесплодие

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

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

Согласно рекомендациям ВОЗ (2000) выделяют 16 основных нозологий, каждая из которых, в свою очередь, включает до нескольких десятков конкретных патогенетических факторов (*табл. 1*); 4 из 16 диагнозов являются описательными, без указания на истинную причину: идиопатическая олиго-, астено-, терато- и азооспермия. Большая часть «идиопатических» форм на самом деле генетически обусловлена и связана с мутациями и полиморфизмом многих генов: развитие сперматозоидов регулируют более 2000 генов, только 230 из них находятся в Y хромосоме [9, 3].

Для многих факторов риска, включая варикоцеле и простатит, взаимосвязь с бесплодием в целом остается недоказанной [5, 6]. Одни и те же факторы в зависимости от генетических особенностей мужчин могут либо снижать фертильность, либо нет. Например, в качестве предрасполагающих факторов бесплодия при варикоцеле описаны микроделеции некоторых митохондриальных генов, недостаточность белков теплового шока, экспрессии каспаз, Ваk, p53 и ряд других факторов, противостоящих оксидативному стрессу и нарушающих соотношение пролиферация – апоптоз (Chang et al., 2010; Li et al., 2011; Guo et al., 2012; Gashti et al., 2013, и др.). Генетические дефекты, снижающие фертильность мужчин, являются сегодня предметом активного изучения.

Данные о распространенности основных причин мужского бесплодия представлены в *таблице 2*.

В последние годы стало ясно, что плохое качество сперматозоидов – причина не только отсутствия беременности, но

также нарушений развития зародыша, врожденных аномалий и даже рака у детей [2, 5, 7, 8 и др.]. В основе этого – нарушения структуры хроматина сперматозоидов. Вероятность оплодотворения *in vivo* и при внутриматочной инсеминации близка к нулю, если количество сперматозоидов с повреждением (фрагментацией) ДНК превышает 25–30%. До 40% выкидышей может быть предсказано с помощью оценки целостности спермальной ДНК. Выполненные недавно метаанализы опубликованных работ, посвященных роли фрагментации ДНК, установили, что риск спонтанных аборт и нарушений развития зародыша увеличивается в 2,2–3,9 раза при повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов (норма – 20–30% в зависимости от использованных методов) даже после ЭКО и ИКСИ [10]. Между фрагментацией ДНК и процентом патологических форм имеется положительная корреляция, с подвижностью – отрицательная, но повышенная фрагментация ДНК может иметь место даже при «нормозооспермии» [2, 8].

Повреждение ДНК может быть из-за внутренних или внешних факторов. Внутренние – недостаточность протаминов и топоизомераз; внешние – курение табака, инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта, перегревание яичек, варикоцеле, антиспермальные антитела, диабет и др. В основе экзогенного повреждения – гиперпродукция активных форм кислорода (озон, перекись водорода, оксид азота), что приводит к оксидативному стрессу сперматозоидов [1, 4, 5, 7, 8]. Одно- или двухцепочечные разрывы ДНК, приводящие к снижению фертильности и аномалиям развития, возникают при ОС на фоне недостаточности антиоксидантных систем и механизмов репарации ДНК.

ДИАГНОСТИКА

Эффективное лечение возможно в случае установления причин мужского бесплодия. Причины в большинстве случаев удастся выявить при тщательном сборе анамнеза, физикальном обследовании, проведении анализа спермы, специ-

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

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

Таблица 2. Этиология и распространенность различных форм мужского бесплодия, %

Причины бесплодия	WHO, 2000 (n = 7 053)	Nieschlag E., Behre H.M. (Eds.), 2010 (n = 12 945)	Божедомов В. и соавт., 2004 (n = 2 800)
Сексуальные дисфункции	1,7	2,4	0,5
Урогенитальные инфекции	6,6	9,3	32,0
Врожденные аномалии развития (гермофродитизм, крипторхизм и др.)	2,1	11,2	7,2
Действие неблагоприятных внешних факторов	2,6	–	7,0
Варикоцеле	12,3	14,8	27,4
Эндокринные нарушения	0,6	10,1	2,5
Иммунологический фактор	3,1	3,9	17,5
Другие ненормальности	3,0	8,5	5,0
Идиопатические нарушения качества спермы	75,1	30,0	38,0

альных гормональных, генетических, микробиологических и других исследованиях.

Стандартизированный подход к обследованию пациентов, четкие принципы и алгоритм диагностики причин, лежащих в основе бесплодия, описаны в *Руководстве ВОЗ по стандартному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар (2000)*. Цель обследования – выявить факторы риска, перечисленные выше.

Ведущая роль в обследовании мужчин из бесплодных пар принадлежит лабораторным методам. В последние годы в этом направлении появилось много нового. По рекомендациям последнего *Руководства ВОЗ по исследованию спермы (2010)* снижены требования к количественным параметрам стандартной спермограммы: объему, концентрации, подвижности, доли нормальных форм; признается факт, что нарушение фертильности может иметь место и при нормальных показателях стандартной спермограммы.

В соответствии с современными требованиями андрологическая лаборатория должна выполнять анализ спермы, включающий:

- оценку жизнеспособности и подвижности сперматозоидов и признаков воспаления (лейкоциты, эластаза, активные формы кислорода),
- антиоксидантную активность эякулята,
- оценку поврежденных ДНК сперматозоидов,
- определение антиспермальных антител (АСАТ).

В андрологической лаборатории также проводятся анализ постэякуляторной мочи и другие функциональные тесты [11]. Естественно, объем обследования и методическая оснащённость лабораторий должны отличаться в различных ЛПУ.

С позиций организации здравоохранения можно выделить два уровня обследования и оснащения. Первый является обязательным для всех ЛПУ, в той или иной форме занимающихся проблемой бесплодного брака – андрологических кабинетов поликлиник, консультаций «Брак и семья». Он включает:

- стандартную спермограмму, в т. ч. окраску сперматозоидов специальными красителями и «строгую» оценку морфологии;
- определение АСАТ на подвижных сперматозоидах (MAR-или IBT-тест);

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

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

- гормональные (определение ФСГ, пролактина, ингибина В, тестостерона, андроген-связывающего глобулина и др.);
- генетические (кариотипирование, диагностика микроделеций и точечных мутаций АЗФ, муковисцидоза, полиморфизма рецепторов андрогенов и др.);
- биохимические исследования эякулята (фруктоза, цитрат, цинк, альфа-гликозидаза, акрозин и др.);
- оценка взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью in vivo и in vitro;
- гипоосмотический тест;
- оценка акросомной реакции (иммуофлюоресценция, проточная цитометрия);
- измерение продукции активных форм кислорода (хемилюминесценция);
- оценка фрагментации ДНК (TUNEL, COMET, SCD);
- оценка соотношения гистоны/протамины сперматозоидов (СМА3, Aniline blue, Acridine orange);
- комплексное исследование «отмытых» в градиенте Перкола сперматозоидов.

Не следует забывать, что нарушения качества спермы – акросомной реакции, фрагментация ДНК, аутоиммунные реакции и др., – могут иметь место при «нормозооспермиях».

Сложный с клинической точки зрения диагноз «азооспермия» – отсутствие сперматозоидов в эякуляте. Это может быть следствием принципиально различных механизмов: в одном случае – нарушения сперматогенеза, во втором – непроходимости семявыносящего тракта. Дифференциальная диагностика основана на оценке размеров и консистенции яичек и придатков, наличии АСАТ, содержании ФСГ и ингибина В, карнитина и альфагликозидазы, генетического исследования на AZF и CFTR (кистозный фиброз). Для окон-

чательного решения вопроса о природе азооспермии, наличии сперматозоидов в яйчке и возможностях их использования для ЭКО ИКСИ проводится биопсия, одновременно и диагностическая, и лечебная процедура.

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

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Ведение мужчин из бесплодных пар можно разделить на три этапа комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции.

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

Для восстановления фертильности мужчин необходимо:

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

- исключить перегревание, снизить физические нагрузки при занятиях экстремальными видами спорта;
- устранить факторы, вызывающие депрессию, состояние страха, неврозы.

Выполнение этих условий во многих случаях способствует улучшению показателей спермограммы.

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

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

В ряде случаев возможно **этиотропное лечение**: при инфекционно-воспалительных заболеваниях, варикоцеле, непроходимости семявыносящего тракта, гиперпролактинемии при опухолях гипофиза и др.

Во многих случаях возможно **патогенетическое лечение**: при гипогонадотропном гипогонадизме, оксидативном стрессе, секреторной недостаточности дополнительных половых желез, сексуальной и эякуляторной дисфункций и др. [4, 5, 7, 8].

Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин не ясен (чаще из-за недостаточного объема обследования), применяют т. н. «**эмпирическую терапию**». Ни для одного из методов эмпирической терапии (табл. 3) эффективность с точки зрения доказательной

Таблица 3. Эмпирическая терапия идиопатической олигоастенотератозооспермии

	Терапевтические подходы	Оценка эффективности
Гормональные	ГнРГ	Результаты противоречивы, нет контролируемых испытаний
	ЛГ/ХГЧ	Эффективность низкая, не рекомендованы
	ФСГ (гонал-ф, пурегон, меногон, пергонал, метродин, фертинорм)	Показано четырехкратное увеличение процента наступивших беременностей, но данные по родам не убедительны, требуются дальнейшие исследования
	Андрогены	Эффективность низкая. Не рекомендованы
	Анти-эстрогены (кломифена цитрат, тамоксифен)	Потенциально эффективны при относительно сниженном содержании гонадотропинов. Возможны побочные эффекты
	Ингибиторы ароматазы (тестолактон, анастрозол, лигнанс)	Возможно применение при снижении соотношения Т/Е ₂ . Эффективность низкая. Показания требуют уточнения. Есть побочные эффекты
	Альфа-адренергические агонисты (клонидин)	Возможно применение при олигозооспермии, ассоциированной с недостаточностью соматотропина. Возможны побочные эффекты
	Системные кортикостероиды	Эффективность низкая. Возможно применение в некоторых случаях при иммунном бесплодии
Не гормональные	Калликриин	Эффективность низкая. Не рекомендовано
	Бромкриптин	Не эффективны. Не рекомендовано
	Антиоксиданты (витамины Е и С, глутатион)	Могут быть эффективны при оксидативном стрессе сперматозоидов
	Блокаторы тучных клеток	Показана некоторая эффективность. Необходимы дальнейшие исследования
	Альфа-блокаторы (теразозин гидрохлорид, буназозин и др.)	Способствуют увеличению объема эякулята. Возможно применение при патологии семенной плазмы. Есть побочные эффекты
	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл)	Эффективны для отдельных групп с нарушениями тАПФ. Требуются дальнейшие исследования
	L-карнитин и ацетилкарнитин (Проксид, Спермактин, Карнитон, Спематон)	Эффективны для отдельных групп с астенозооспермией и нарушениями акросомной реакции. Требуются дальнейшие исследования
	Стимуляторы внутриклеточного метаболизма (инозин-гипоксантин-рибозид, альфа-липоевая кислота и др.)	Эффективны для отдельных групп с олигоастенозооспермией. Требуются дальнейшие исследования
Пентоксифиллин	Эффективны для отдельных групп с астенозооспермией. Требуются дальнейшие исследования	

медицины не подтверждена [4, 5, 7, 8]. Однако опыт показывает, что все эти препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов, если удастся понять реальный патогенез ухудшения качества спермы: например, антиоксиданты при оксидативном стрессе; антиэстрогены – при сниженном уровне гонадотропинов и наличии ответа гипофиза; карнитины, фруктоза, лимонная кислота – при функциональной недостаточности придатка яичек, семенных пузырьков и простаты.

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

В последние годы появились биомедицинские клеточные технологии, которые позволяют снять блок сперматогенеза – т. н. «арест» сперматогенеза, – и на некоторое время обеспечить его завершение до образования зрелых сперматозоидов [4]. Однако первопричина – генетические нарушения – при этом не устраняется, и сперматозоиды могут передать потомству дефектный ген.

Продолжительность этиопатогенетического и эмпирического лечения не должна быть больше 1–2 лет. В случаях, когда этиопатогенетическое лечение оказалось не эффективным (или невозможно), используют **симптоматическое лечение**. Применительно к лечению мужского бесплодия это методы ВРТ, в первую очередь ЭКО ИКСИ. За 20 лет технология ЭКО ИКСИ доказала свою эффективность – при мужском факторе бесплодия после 3–4 циклов дети рождаются у половины пар [4, 5, 7, 8].

В ряде случаев лечение невозможно: при нечувствительности к андрогенам, микроделециях в локусах AZFa и b,

других генетических дефектах, приводящих к синдрому «только клетки Сертоли». В этом случае паре должны быть предложены альтернативные способы достижения социального отцовства: инсеминация донорской спермой или усыновление.

■ Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма

III этап: третичная профилактика – уменьшение осложнений симптоматического лечения.

При ВРТ возможны осложнения: в 15–20% вследствие стимуляции суперовуляции, в 3–5% после пункции. Самый сложный вопрос – здоровье детей после ИКСИ. «...Дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных aberrаций de novo (в три раза по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем) и наследуемых структурных хромосомных аномалий. ЭКО было сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых, скелетно-мышечных, мочеполовых и желудочно-кишечных нарушений и детского церебрального паралича...», – отмечают эксперты Европейской урологической ассоциации (EAU, 2013), со ссылкой на несколько опубликованных работ (Van Steirteghem et al., 2002; Bonduelle et al., 2002; ESHRE Capri Workshop group ICSI in 2006: evidence and evolution, 2007; Davies et al., 2012). Пока не ясно, является ли это следствием ВРТ или отражает особенности популяции, включенных в ВРТ (Feuer et al., 2013). Рассмотрение этих вопросов является предметом дальнейших исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А. Мужское бесплодие. Андрология. Клинические рекомендации / под ред. П.А. Щеплева. М., 2012. С. 30–58.
2. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Споршиш Е.А., Рохликов И.М., Виноградов И.В. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. 2012. №3. С. 83–91.
3. Оль Д., Шустер Т., Кволич С. Мужское бесплодие // Репродуктивная медицина и хирургия / под ред. Т. Фальконе, В. Херд. 2013. С. 616–631.
4. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. Практическое руководство для урологов и гинекологов. М.: Эксмо, 2009.
5. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd ed. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag (Ed.). 2010. P. 629.
6. Guidelines on Male Infertility / A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle et al. (Ed.) © European Association of Urology. 2013. №60.
7. Infertility in the male. 4th ed. / L.I. Lipshultz, S.S. Howards, C.S. Niederberger (Ed.), 2009. P. 677.
8. Male infertility / S.J. Parekattil, A. Agarwal (Ed.). 2012. Springer. P. 518.
9. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis // Reprod. Biomed. Online. 2008. №16 (4). P. 504–513.
10. Robinson L. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. 2012. №27 (10). P. 2908–2917.
11. Snow-Lisy D., Sabanegh E. Jr. What does the clinician need from an andrology laboratory? // Front. Biosci. (Elite Ed). 2013. №1; 5. P. 289–304.
12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO. 2010. P. 271.
13. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. №91.