doi: 10.17116/repro201723180-83

Мужская инфертильнось — методы выявления и пути коррекции

Д.м.н., проф. С.Б. АРТИФЕКСОВ, к.м.н. И.В. БОРОДАЧЕВА, к.м.н. М.Ю. СЕРГЕЕВ

[1] ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород, Россия, 603006

Верификация диагноза мужской инфертильности представляет серьезную методическую проблему. Этиологические и патогенетические аспекты патоспермии недостаточно обоснованы, что обусловлено преобладанием ее идиопатических форм и сопровождается, как правило, использованием в рамках коррекции эмпирической терапии или оперативным лечением по относительным показаниям. Установлено, что использование интегрального показателя фертильности (ИПФ) мужчины позволяет оптимизировать процесс идентификации патоспермии и одновременно облегчить выбор оптимального варианта ее коррекции. В исследовательских целях такой подход позволяет более объективно оценивать результативность и эффективность лечения.

Ключевые слова: патоспермия, мужская инфертильность, диагностика, ИПФ.

Male infertility — the methods of diagnosis and correction

S.B. ARTIFEKSOV, I.V. BORODACHEVA, M.YU. SERGEEV

GBUZ «Clinical diagnostic center», Nizhny Novgorod, Russia, 603006

Verification of the diagnosis of male infertility is a serious methodological problem. Etiological and pathogenetic aspects of patospermia are insufficiently substantiated, which is accompanied by the predominance of its idiopathic forms and usually use in the correction of empiric therapy or surgical treatment for a relative indications. It was established that integral indicator of fertility men (IIF) can optimize the identification process patospermia and at the same time to facilitate the choice of optimal correction. This approach allows us to evaluate the effectiveness and efficiency of treatment more objectively.

Keywords: pathospermia, male infertility, diagnostics, IIF.

Мужское бесплодие до сих пор остается актуальной проблемой, но, в отличие от женских, мужские факторы инфертильности верифицированы на основании весьма сомнительной и спорной доказательной базы, хотя при этом проще обнаруживаются (варикоцеле, инфекции, передаваемые половым путем, «оксидативный стресс», хронический простатит, гипогонадизм, олигозооспермия и пр.) [1, 6, 10]. Этот перечень представляет собой набор нозологических форм, неспецифических метаболических сдвигов и даже названий микроорганизмов, а точнее, состояний их бессимптомного носительства (уреаплазмоз и пр.), компоненты которого находятся в совершенно неопределенных причинно-следственных взаимоотношениях, являющихся лишь проявлением весьма пестрого многообразия симптомов одного и того же синдрома патоспермии. Именно поэтому в клинической практике эти факторы и их комбинации, «снижающие фертильность» у мужчин, так мало влияют на выбор стратегии их коррекции. Последняя в зависимости от обнаруженных в процессе весьма обширного и затратного обследования описанных выше феноменов сводится лишь к стереотипному лечению не пациента, а его гамет с использованием комбинированных препаратов, анонсируемый эффект которых в свою очередь также является эмпирическим производным от перечня описанных выше и вероятных причин патоспермии. Отсутствие четких диагностических критериев приводит к тому, что мужская стерильность с невыясненной этиологией может достигать частоты 25% [2, 6]. По другим данным [8, 9], идиопатическими считаются от 30 до 75% случаев, что связывают с недостаточностью сведений об этиологии и патогенезе нарушений мужской фертильности. В настоящее время критерии нормы для показателей спермограммы весьма расплывчаты, в первую очередь с позиций их прогностической значимости [10, 11]. Действительно, эффективность естественного зачатия, как и внутриматочной инсеминации спермой донора здоровой женщины (донор по определению здоров) в нестимулированном цикле, составляет лишь 20%. Однако если «субфертильны» все параметры спермы, вероятность наступления беременности за оди-

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: artifex54@mail.ru

наковый интервал времени всего лишь снижается. Кроме того, можно в любой момент забеременеть от мужчины, сперма которого как выше, так и ниже нормы по тому или иному показателю. Нами еще в 1989 г. было установлено, что у 14% фертильных мужчин (по факту беременности) количество сперматозоидов в эякуляте составляло менее 10 млн, т.е. в 4 раза ниже предлагаемой нормы [3]. Подобная неопределенность, проявляющаяся, в частности, экстраординарной вариабельностью нормативных морфофункциональных характеристик мужских гамет, указывает на однозначную инфертильность лишь в случае полного отсутствия или их самих (азооспермия), или некоторых их качеств (подвижности). Справедливости ради следует сказать, что даже такой феномен, как некроспермия, не может быть формально отнесен к разряду достоверных критериев инфертильности, поскольку представляет собой лишь случай, когда низок процент живых и высок процент неподвижных сперматозоидов в эякуляте, что на самом деле означает — исход в бесплодие не очевиден [11].

Сохранение фертильности при выраженной патоспермии является отражением специфики мужского компонента полового диморфизма [7] и инструментом обеспечения процесса наследования потомством новых качеств, обеспечивающих адаптацию к изменяющимся условиям среды обитания. У мужского пола, по сравнению с женским, выше частота мутаций, меньше аддитивность наследования родительских признаков, уже норма реакции, выше агрессивность и любознательность, активнее поисковое, рискованное поведение и другие качества, «приближающие к среде». Все они, целенаправленно вынося мужской пол на периферию распределения, обеспечивают ему преимущественное получение экологической информации, но, как нам представляется, нередко сопутствуют снижению и/или утрате фертильности. Поскольку в результате консервативно-оперативной специализации полов происходит их асинхронная эволюция: новые признаки появляются сначала в оперативной подсистеме (мужской пол) и только потом попадают в консервативную (женский пол). Следовательно, в филогенетическом плане мужской пол (в том числе и «качество» гамет) более изменчив, пластичен, а значит, и уязвим [7].

Тем не менее для оценки фертильности мужчины и по сей день широко используется общепринятая методика анализа эякулята [11]. Она включает первоначальную макроскопическую оценку эякулята (разжижение, вид, объем, вязкость, определение pH); первый этап микроскопического исследования эякулята (предварительная оценка концентрации сперматозоидов, оценка их подвижности, изучение клеточных элементов эякулята, кроме сперматозоидов); второй этап микроскопического исследования эякулята, в ходе которого выполняется количественное изучение параметров жизнеспособности, подвижности и морфологии гамет эякулята, предусматривающее детальный анализ их патологических форм [11]. Таким образом, описанная методика дает характеристику спермограммы по разным параметрам, число которых приближается к двум десяткам, демонстрируя при этом чрезвычайно выраженный разброс индивидуальных показателей [2, 5]. Показатели спермограмм по отдельности сопоставляются с процентными характеристиками нормы, которые также имеют выраженный разброс [11].

Цель исследования — изучение информативности общепринятого протокола исследования фертильности мужчин, состоящих в бесплодном браке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 120 супружеских пар (120 мужчин соответственно), состоящих в бесплодном браке от 1 года до 10 лет. Возраст мужчин во всех исследуемых группах составлял 23—47 лет. Пациентов обследовали с использованием методов, включающих изучение анамнеза, типовые клинические обследования и специальное обследование с помощью инструментальных методов (тепловидение, термо- и допплерография, ультразвуковое исследование органов мошонки и предстательной железы, рентгенография черепа и кисти для определения костного возраста) [2]. Лабораторное исследование предусматривало проведение инфекционного скрининга (бакпосев, метод прямой иммунофлюоресценции, полимеразная цепная реакция), определение гормонального статуса, биопсия яичек, исследование эякулята, трехстаканную пробу. Алгоритм обследования мужчин был заимствован из «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen» — 5th ed. World Health Organization (2010) [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что мужское бесплодие, о котором свидетельствовало уменьшение количества половых клеток в 1 мл эякулята до 15 млн при количестве прогрессивно подвижных гамет менее 32% и морфологически нормальных форм менее 4%, было выявлено лишь у 25% (30 мужчин). У остальных пациентов определялись разные варианты сдвигов показателей спермограмм, включающие, как правило, какой-либо один или несколько параметров спермограммы при сохранении других в пределах нормы. Чаще варьировали показатели прогрессивно подвижных гамет (72% случаев), лейкоцитоспермии (45%), MAP теста (25%) и морфологии сперматозоидов (нормальные формы) — 24%. Сочетания изменений перечисленных параметров в динамике повторных исследований свидетельствовали об их случайном характере. Повторное исследование

эякулята проводилось с интервалом 24—32 дня на фоне приема витаминов, минеральных веществ и микроэлементов, аминокислот и экстракта женьшеня в виде официального комплексного препарата Динамизан (Famar/«Novartis Consumer» CA). Это необходимо, на наш взгляд, для формирования у пациента мотивации к коррекции образа жизни с исключением наиболее очевидных, выявленных при сборе анамнеза погрешностей, поскольку известно, что показатели спермограммы являются в первую очередь «зеркалом образа жизни» [8, 11]. Такой подход сопровождался в 53% случаев нормализацией показателей спермограммы в целом и/или отдельных ее параметров. В 31% случаев выявленные прежде изменения сохранялись, в 16% случаев имели отрицательную динамику. Наиболее стабильны были выявленные первоначально сдвиги при выраженной олигоастенотератозооспермии, некрозооспермии и лейкоцитоспермии.

Таким образом, видно, что стандартный подход к оценке фертильности мужчин, предусматривающий раздельную оценку множества параметров эякулята и сопоставление их с формализованной нормой, сложен, трудоемок, малодостоверен и весьма неопределенно характеризует их репродуктивный потенциал, на что указывают и другие исследователи [5, 6]. Исходя из вышеизложенного, нами была предпринята попытка разработки подхода, позволяющего получить интегральный показатель репродуктивного потенциала мужчин, но с использованием общепринятых методик, прошедших длительную и многостороннюю проверку качества и опубликованных в «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen» — 5th ed. World Health Organization, 2010 [11]. По результатам этой работы нами предложен оригинальный способ оценки фертильности мужчины по интегральному показателю [4], представляющему собой абсолютное количество в эякуляте мужчины активно подвижных и морфологически сохраненных сперматозоидов, которые определяются с использованием того или иного метода выделения сперматозоидов. Эффективность метода выделения сперматозоидов обычно выражают в абсолютном количестве сперматозоидов, общем числе подвижных сперматозоидов или проценте морфологически нормальных сперматозоидов. Выбор методов обработки эякулята был продиктован природой образца спермы. Например, прямой метод swim-up часто используют, когда характеристики образца эякулята приближены к нормативным значениям. При этом в случаях тяжелой олигозооспермии, тератозооспермии или астенозооспермии обычно предпочитают центрифугирование в градиенте плотности, так как может быть получено большее число подвижных сперматозоидов [11]. Мы именно с целью выбора методики выделения сперматозоидов использовали первоначальную макроскопическую оценку эякулята (разжижение, вид, объем, вязкость, определение pH); первый этап микроскопического исследования эякулята (предварительная оценка концентрации сперматозоидов, оценка их подвижности, изучение клеточных элементов эякулята, кроме сперматозоидов). Для проведения процедуры выделения использовались стандартные среды, процедура регламентировалась руководящими инструкциями из «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen». — 5th ed. World Health Organization (2010) [11]. На завершающем этапе ресуспендировали центрифугат в обогащенной среде так, чтобы можно было определить концентрацию подвижных и морфологически сохранных гамет. По результатам их оценки проводился перерасчет этих показателей на весь исходный объем эякулята, который и использовался в качестве интегрального показателя фертильности (ИПФ). С использованием интегрального показателя и общепринятой методики было обследовано 85 мужчин на базе ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр». Установлено, что в тех случаях, когда количество функционально активных сперматозоидов составляло 5,3±0,6 млн — 1-я группа, 56 (65,8%) мужчин, беременность у половых партнерш фиксировалась во всех случаях наблюдения. В тех случаях, когда количество функционально активных сперматозоидов составляло менее 5 млн (2-я группа, 29 (34,2%) мужчин), беременность у половых партнерш не наступила в течение всего периода обследования (8 мес). По стандартной методике исследования эякулята как в 1-й, так и во 2-й группе сводились к оценке изменений подвижности, морфологии, жизнеспособности и не имели достоверных различий **(см. таблицу)**.

Пример.

Пациент *В.*, 34 лет, из бесплодной супружеской пары. При анализе эякулята по общепринятой методике получены следующие данные: концентрация сперматозоидов — 10 млн/мл, общее число сперматозоидов — 35 млн (10% прогрессивно подвижных гамет, 10% морфологически нормальных форм). Заключение: олигостенотератозооспермия; мужской фактор бесплодия. При оценке предлагаемым нами способом получены следующие данные: интегральный показатель 5,1 млн. Заключение: репродуктивный потенциал сохранен; пациент фертилен. После обследования супруги был установлен диагноз: эндокринное бесплодие (гипотиреоз), фармакологическая коррекция которого завершилась беременностью.

Таким образом, оценка эякулята по общепринятой методике является недостаточно информативной и не позволяет в ряде случаев адекватно определять репродуктивный потенциал мужчины. Тогда как определение ИПФ существенно оптимизирует этот процесс, позволяет прогнозировать целесообразность терапии и ее эффективность. Хотелось бы подчеркнуть, что результаты, свидетельствующие

Показатели спермограммы в исследуемых группах при оценке эякулята по общепринятой методике, отклоняющиеся от нормы

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	число мужчин	количество отклонений, %	число мужчин	количество отклонений, %
Снижение подвижности	11	19,64±5,31	7	24,14±8,08
Изменения морфологии	21	37,50±6,47	9	31,03±8,74
Снижение жизнеспособности	10	17,86±5,12	4	13,80±6,51
Сочетание двух и более факторов	14	25,00±5,79	9	31,03±8,74

о «достоверном» улучшении показателей спермограмм в процессе предлагаемого или опробуемого исследователем метода лечения, корректны только в том случае, если они исходно ниже описанного порога фертильности, определяемого на основании индекса фертильности. В противном случае можно принять желаемое за действительное и получить «мнимое» улучшение элементов спермограммы, не имеющее никакого отношения к достоинствам технологии терапевтического или хирургического воздействия, учитывая крайнюю вариабельность параметров спермограмм у отдельного индивидуума и сопутствующее изменение в процессе терапии образа жизни пациента. Такое улучшение именно у мужчин с потенциально сохраненной фертильностью происходит, как правило, на фоне изменения психического статуса и отказа на время лечения от образа жизни, включающего хронические бытовые, а нередко, и производственные интоксикации [2]. То же можно сказать и о большинстве патологических состояний и болезней половой системы мужчин, а также любой другой психической и соматической патологии в их организме. Наконец, использование предлагаемой технологии одномоментно позволяет провести скрининг возможности эффективного применения вспомогательных репродуктивных технологий и в первую очередь, например, искусственной инсеминации, обеспечивая тем самым самостоятельный и информированный выбор партнерской парой метода коррекции бесплодия в браке.

И, наконец, направленный поиск фертильных и морфофункциональных «совершенных» гамет физиологически оправдан значительно в большей степени, чем разработка все более затратных, энергоемких и сложных методик выявления аномалии мужских гамет, которые не позволяют однозначно прогнозировать результат их участия в последующем оплодотворении и получить достоверное восстановление фертильности партнерской пары при их целенаправленной коррекции, о чем свидетельствуют анализ большинства комментариев экспертного совета ВОЗ и наши исследования [2, 11].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакиров А.Н. Повреждения ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. *Урология*. 2009;3:86-91.
2. Артифексов С.Б., Бородачева И.В., Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. *Невротические расстройства в андрологической практике*. Уфа: Дизайн Пресс. 2013.
3. Артифексов С.Б., Рыжаков Ю.Д. Состояние репродуктивной функции у мужчин с варикоцеле. *Советская медицина*. 1989;5:111-113.
4. Артифексов С.Б., Сергеев М.Ю., Седышева И.В. Способ оценки фертильности мужчины. Патент РФ на изобретение №2360247/27.06.09. Бюл. №5.

   Доступно по: http://bd.patent.su/2360000-2360999/pat/servl/servlet0259.html ссылка активна на 01.12.2016
5. Байкошкарова С.Б., Рудь С.Е., Отарбаев М.К., и др. О вариабельности эякулята. *Проблемы репродукции*. 2009;4:59-61.
6. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В., и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009;2:51-55.
7. Геодакян В.А. Эволюционная теория пола. *Природа*. 1990;8:60-69.
8. Егорова А.М. Параметры репродуктивной функции у рабочих, занятых в черной металлургии. *Урология*. 2009;2:65-68.
9. Чалый М. Репродуктивная функция мужчин в XXI веке. *Врач*. 2009;6:6-7.
10. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: does really exist? *Hum Reprod*. 2006;21(8):34-42.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. *World Health Organization*. 2010;271.