



А.В. Соловьёва, О.В. Лищук

## Для зачатия нужны двое...

Что должен знать акушер-гинеколог о диагностике  
мужского бесплодия

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Приложение к журналу



2019

StatusPraesens  
*profmedia*



А.В. Соловьёва, О.В. Лищук

# Для зачатия нужны двое...

Что должен знать акушер-гинеколог  
о диагностике мужского бесплодия

Информационный бюллетень  
Под редакцией В.Е. Рагзинского

Москва

**StatusPraesens**  
*— profmedia —*

2019

УДК 618.2  
ББК 57.16  
С60

**Авторы:**

*Соловьёва Алина Викторовна*, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГПК МР Медицинского института РУДН (Москва);

*Лищук Олег Васильевич*, StatusPraesens (Москва).

**С60 Для зачатия нужны двое... Что должен знать акушер-гинеколог о диагностике мужского бесплодия** : информационный бюллетень / А.В. Соловьёва, О.В. Лищук; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 16 с.

ISBN 978-5-6042694-0-4

Бесплодием — неспособностью зачать ребёнка в течение года регулярной половой жизни без контрацепции — страдает в среднем каждая седьмая пара. Традиционно «ответственной» за это считают партнёршу, и вопросам женской infertility уделяют наибольшее внимание.

Тем не менее мужские и женские факторы бесплодия выявляют примерно с одинаковой частотой. Именно поэтому обследование и при необходимости лечение обоих партнёров — неотъемлемая часть прегравидарной подготовки и в норме, и при репродуктивных неудачах. Настоящий бюллетень посвящён некоторым причинам infertility и путям их преодоления как силами медицинских специалистов, так и самой пары, планирующей зачатие.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**УДК 618.2**  
**ББК 57.16**

ISBN 978-5-6042694-0-4

© Соловьёва А.В., 2019  
© ООО «Медиабюро Статус презент», 2019

«Что же это вы — год (полтора, два) как женаты, а детей всё нет?» Подобные вопросы от родственников и знакомых приходится выслушивать каждой седьмой семейной паре. Причём почти всегда такой плохо скрытый укор обращён к женщине, поскольку, как принято считать, именно от неё зависит наступление беременности. Тем не менее, в действительности мужские и женские факторы бесплодия выявляют примерно с **одинаковой частотой**, и задача специалиста — донести эту нехитрую мысль до обоих супругов, убедив их **совместно** пройти диагностику и, при необходимости, лечение.

**П**о определению ВОЗ бесплодие (инфертильность) — неспособность зачать ребёнка в течение года регулярной (3–4 раза в неделю) половой жизни без использования контрацепции. Это состояние наблюдают в среднем у 15% пар<sup>1</sup>. «Ответственными» за ненаступление беременности могут быть оба партнёра, причём с почти одинаковой частотой. Согласно экспертным оценкам, приблизительно у 35% супружеских пар проблема обусловлена только женскими факторами, у 30% — только мужскими; у 20% — диагностируют комбинированное бесплодие, а у 15% причину выявить не удаётся<sup>1</sup>. Тем не менее вопросам женской инфертильности традиционно уделяют **наибольшее внимание**.

Впрочем, с 1960-х годов специалисты активно изучают способы преодоления мужского бесплодия. Последнее стало **самостоятельным показанием** к применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и в первую очередь интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Предметом многочисленных исследований служат собственно половые клетки и вещества, входящие в состав семенной жидкости; обсервационные работы позволили оценить вклад различных факторов в развитие инфертильности у мужчин.

## В чём же дело?

**У девяти из десяти** мужчин бесплодие обусловлено снижением количества и/или качества сперматозоидов, которое, в свою очередь, может иметь **разнообразные причины**<sup>1</sup>. При этом приблизительно у трети пациентов конкретный механизм установить **не удаётся**<sup>1,2</sup>.

Возраст, хронические и острые воспалительные заболевания, ожирение и голодание, курение и злоупотребление алкоголем, гормональные нарушения и генетические аномалии, стресс и перегревание, токсические воздействия и эффекты радиации, продукция антиспермальных антител и ятрогенные вмешательства, включая

**[ У 35% супружеских пар инфертильность обусловлена только женскими факторами, у 30% — только мужскими; у 20% — диагностируют комбинированное бесплодие, и ещё у 15% причину выявить не удаётся. ]**

хирургические операции, — эти и многие другие факторы ответственны за развитие бесплодия.

Следует отдельно упомянуть о резком снижении фертильности при злоупотреблении **анаболическими стероидами**, обусловленном желанием быть более мужественным и привлекательным<sup>3</sup>. В 2019 году оно даже получило собственное название — **парадокс Моссмена–Пейси**<sup>4\*</sup>.

## Окисление и восстановление

Одним из важнейших механизмов снижения качества спермы, в том числе при идиопатическом бесплодии, в настоящее время признан **окислительный стресс**, вызванный активными формами кислорода (АФК). Повышение их содержания при недостаточной антиоксидантной защите провоцирует нарушение окислительно-восстановительного потенциала, уменьшение подвижности сперматозоидов и **повреждение их ДНК**<sup>1,2,5</sup>.

Как известно, сперматозоиды **крайне чувствительны** к окислительному стрессу — их мембрана и цитоплазма содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, а способность высокоспециализированных клеток к выработке антиоксидантов и их потенциал восстановления ДНК невысоки. Впрочем, определённая **концентрация АФК** играет важную роль в клеточных сигнальных путях и поддержании гомеостаза; она необходима для созревания мужских половых клеток и таких ключевых стадий оплодотворения, как **капацитация**, гиперактивация, акросомальная реакция и слияние с яйцеклеткой. Однако **избыточная продукция АФК** легко перекрывает нейтрализующую способность ферментных и неферментных антиоксидантов в цитоплазме сперматозоидов, из-за чего и возникают нежелательные эффекты<sup>1,2,5</sup>.

**Эндогенными источниками АФК** служат окислительно-восстановительные реакции в митохондриях, а также цитоплазматические процессы с участием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Стимулировать продукцию этих веществ могут варикоцеле, повышенная температура, гипергликемия и инфекции различных отделов мужской репродуктивной системы (уретры, простаты, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, яичек и их придатков). Исследователи установили, что при инфекционно-воспалительных заболеваниях лейкоциты в сперме способны производить в 1000 раз больше АФК и свободных радикалов, чем любые другие клетки с аэробным метаболизмом<sup>5</sup>.

**Экзогенные факторы**, повышающие концентрацию АФК в сперме, включают курение, злоупотребление алкоголем, контакт с тяжёлыми металлами (в первую очередь со свинцом, а также с кадмием, железом и медью) и другими химическими веществами (фталатами, пестицидами и пр.). Окислительный стресс сопутствует также злокачественным новообразованиям (в том числе экстрагенитальным), химио- и лучевой терапии<sup>5</sup>.

Действию АФК противостоят взаимодействующие между собой **антиоксидантные факторы**, обнаруженные и в сперме. Основные представлены металлосодер-

\* Назван по именам описавших его британских исследователей — биолога-эволюциониста Джима Моссмена (Jim Mossman) и андролога Аллана Пейси (Allan Pacey).

## Глоссарий\*

**Олигозооспермия** — низкое содержание сперматозоидов в сперме: менее 15 млн/мл, или менее 39 млн во всём эякуляте.

**Астенозооспермия** — сниженная подвижность сперматозоидов: менее 40% подвижных клеток или менее 32% с прогрессивным движением.

**Тератозооспермия** — нарушение морфологии сперматозоидов: менее 4% клеток нормальной формы.

**Олигоастенотератозооспермия** — сочетание вышеперечисленных нарушений.

**Азооспермия** — отсутствие сперматозоидов в эякуляте.

**Аспермия** — полное отсутствие продукции спермы.

**Олигоспермия** — низкий объём эякулята: менее 1,5 мл.

**Некроспермия** — содержание в сперме только мёртвых сперматозоидов.

**Пиоспермия, или лейкоспермия**, — высокое содержание лейкоцитов в сперме: более 1 млн/мл; чаще всего служит признаком инфекции.

\* Примечание. Значения показателей приведены по критериям ВОЗ, 2010.

жащими ферментами супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионпероксидазой, которые находятся как внутри клеток, так и во внеклеточной жидкости. Уменьшение активности первого из этих энзимов коррелирует со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов, второго — с ухудшением их прогрессивной подвижности, третьего — с такими нарушениями, как астено-, олиго- и тератозооспермия<sup>5</sup>.

В семенной жидкости также содержатся витамины А, Е и С, глутатион, кофермент Q10, карнитин, цинк, селен и другие соединения, обладающие **антиоксидантными** свойствами<sup>5,6</sup>. В настоящее время эти вещества включают в состав комплексных препаратов для улучшения качества спермы (например, «Профертил»). Рассмотрим эффекты некоторых из них.

**Каротиноиды** — группа органических соединений, содержащихся в оранжевых, красных, жёлтых и розовых фруктах и овощах. Большинство из них служат прекурсорами витамина А (ретинола) и природными антиоксидантами, необходимыми для поддержания целостности клеточных мембран. Кроме того, эти вещества участвуют в регуляции сперматогенеза. Их дефицит связан со снижением подвижности сперматозоидов.

**Витамин Е** (α-токоферол) — жирорастворимая молекула, содержащаяся в растительных и животных маслах, орехах, шпинате, авокадо и батате. Он обладает мощным антиокислительным действием, нейтрализуя свободные радикалы и ингибируя повреждающее действие АФК на клеточные мембраны, что предотвращает перекисное окисление липидов и усиливает действие других антиоксидантов.

**Витамин С** (аскорбиновая кислота) — водорастворимое соединение, высокие концентрации которого обнаружены в цитрусовых и свежих ягодах. Его влияние на функции спермы подтверждено рядом исследований. Например, в эксперименте на животных назначение этого вещества устраняло вызванный циклофосфамидом

окислительный стресс в яичках<sup>7</sup>. Его недостаток и повышенное содержание АФК наблюдали в семенной жидкости мужчин с астенозооспермией.

**Глутатион** — трипептид, содержащий сульфгидрильную группу ( $-SH$ ), благодаря которой он предохраняет клетки от окислительного стресса. Среди его разнообразных биологических функций — поддержание внутриклеточного восстановительного потенциала и нейтрализация токсичных эндо- и экзогенных соединений.

**Кофермент Q10** — важный компонент системы клеточного дыхания, обнаруженный во многих продуктах питания. Содержание этого соединения в сперме напрямую связано с подвижностью и антиоксидантной активностью сперматозоидов.

**Карнитин** не только служит антиоксидантом, но и увеличивает энергопродукцию в сперматозоидах, повышая их подвижность. Авторы систематического обзора 2007 года выяснили, что при мужском бесплодии назначение карнитина вчетверо повышает вероятность зачатия по сравнению с плацебо<sup>8</sup>.

[ Установлено, что от целостности ДНК сперматозоидов зависит не только способность к зачатию, в том числе с применением ВРТ, но и течение беременности. Эпигенетические модификации отцовского генома влияют также на здоровье будущего ребёнка. ]

**Цинк** играет роль кофактора многочисленных ферментов, отвечающих за транскрипцию и синтез белка. Он принимает участие в разнообразных репродуктивных процессах, включая стероидогенез, дифференцировку гонад, развитие яичек, продукцию гонадотропинов, формирование и созревание сперматозоидов, акросомальную реакцию и оплодотворение. Действуя синергично с антиоксидантными ферментами, этот металл улучшает параметры спермы и повышает вероятность зачатия у мужчин с олигоастенотератозооспермией.

**Селен** входит в состав как минимум 25 ферментов, принимающих участие в синтезе тестостерона, формировании и поддержании структурной целостности сперматозоидов.

Защита от избытка АФК в сперме должна прежде всего обеспечить сохранение носителей **наследственной информации**. Геном мужских половых клеток имеет ряд особенностей, рассмотренных ниже.

## Сохраним ДНК

Растущий объём доказательств однозначно указывает на ключевую роль **целостности ядерной и митохондриальной ДНК** сперматозоидов в обеспечении мужской фертильности. Большая её часть плотно упакована положительно заряженными **протаминами**, что позволяет максимально рационально использовать ограниченное пространство ядра и надёжно защищает наследственную информацию от внешних воздействий. Эта «посылка» содержит и специфические эпигенетические маркёры

активации и выключения генов, связанных с оплодотворением, ранним эмбриональным развитием, имплантацией и последующим течением беременности.

Таким образом, от целостности ДНК сперматозоидов зависит не только способность к зачатию, в том числе с применением ВРТ, но и течение беременности. Показано, что эпигенетические модификации отцовского генома влияют также на здоровье будущего ребенка<sup>5,9</sup>.

Несмотря на наличие защитных механизмов, различные повреждения генома сперматозоидов весьма часты. Их наблюдают в том числе на стадии позднего сперматогенеза, когда возможности репарации ДНК ограничены. Основным «поражающим фактором» служит окислительный стресс; свою роль играют также нарушения мейоза и неполный апоптоз дефектных клеток. Факторы риска включают в первую очередь возраст старше 40 лет, несбалансированный рацион, нездоровый образ жизни, ожирение, загрязнители окружающей среды, инфекции, травмы яичка, химио- и лучевую терапию<sup>5,9</sup>.

Повреждения генома сперматозоидов могут быть следующих типов<sup>9,10</sup>:

- фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС);
- поломки митохондриальной ДНК;
- укорочение теломер;
- микроделеции Y-хромосомы;
- эпигенетические нарушения.

АФК запускают модификацию азотистых оснований ДНК, приводящую к продукции их окисленного «сородича», 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-оксо-dG) — маркера ФДС. Пропорционально накоплению 8-оксо-dG снижается вероятность зачатия, как естественного, так и с использованием ВРТ. Кроме того, риск привычного невынашивания беременности повышается даже в парах с нормальными прочими параметрами спермограммы<sup>5,9</sup>.

Опубликованный в мае 2019 года систематический обзор и метаанализ 13 научных работ показал, что при привычном невынашивании беременности уровень ФДС в среднем почти в 12 раз выше, чем в здоровых парах<sup>11</sup>. Именно поэтому последние гайдлайны профильных американских и европейских ассоциаций подчёркивают важность анализа на ФДС в ходе обследования пациентов с бесплодием и подготовки к ЭКО/ИКСИ<sup>9,12</sup>. К сожалению, в российские протоколы эта рекомендация пока не включена.

Жгутик сперматозоида содержит в среднем 70–80 митохондрий, которые не защищены гистонами и протaminaми. Они вырабатывают аденозинтрифосфат, обеспечивающий подвижность клетки. Дисфункция этих органелл приводит к повышенной продукции АФК и, как следствие, к повреждению собственной ДНК и недостаточному энергообеспечению движения<sup>9,10</sup>.

Теломеры представляют собой некодирующие участки на концах хромосом. В сперматозоидах они предохраняют ядерную ДНК от повреждения АФК. Из-

[ Повреждения генома сперматозоидов весьма часты. Основным «поражающим фактором» их ДНК в условиях ограниченной способности к репарации служит окислительный стресс; свою роль играют также нарушения мейоза и неполный апоптоз дефектных половых клеток. ]

[ Прегравидарное консультирование должно мотивировать обоих будущих родителей на осознанную подготовку к беременности и, при необходимости, на коррекцию образа жизни. У мужчины, как и у женщины, необходимо тщательно собрать персональный и семейный анамнез. ]

нос и укорочение этих последовательностей свидетельствует о старении клетки и входе её в фазу апоптоза. Повышенный уровень окислительных реакций **ускоряет этот процесс** и связан со стимуляцией ФДС<sup>9,10</sup>.

**Микроделеции Y-хромосомы** могут быть вызваны промутагенными изменениями под влиянием АФК, а также неполным апоптозом и дефектами упаковки хроматина. Как и другие типы повреждения ДНК, они могут быть причиной бесплодия<sup>9,10</sup>.

Неблагоприятные **эпигенетические изменения** генома, медиаторами которых чаще всего становятся всё те же АФК, оказывают выраженное негативное воздействие на функции сперматозоидов, причём механизмы этого явления точно не изучены<sup>9,10</sup>. По данным метаанализа 2017 года, на качество спермы, а следовательно, и на частоту мужского бесплодия и эпигенетические риски при использовании ВРТ влияет как гипо-, так и гиперметилирование ДНК<sup>13</sup>.

Как видно из сказанного, в основе **всех типов** повреждения генома сперматозоидов лежит **окислительный стресс**, вызванный АФК, что подчёркивает важность нормального функционирования **антиоксидантной системы** и при необходимости **восполнения дефицита** соответствующих веществ специализированными средствами.

## Всё по протоколу

Учитывая многообразие факторов мужского бесплодия и их распространённость, для успешного зачатия и рождения здорового ребёнка необходима адекватная **прегравидарная подготовка (ПП) обоих партнёров**.

Согласно клиническому протоколу Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), обследование мужчины входит во **все алгоритмы ПП**, в том числе у здоровых пар<sup>14</sup>. «Избежать избыточности ПП позволяет дифференцированный подход, основанный на выделении групп высокого риска. При этом ПП в минимальном объёме целесообразна для всех супружеских пар, планирующих беременность, а глубина последующего обследования и спектр назначений зависят от результатов первичного обследования», — говорится в документе.

В частности, **прегравидарное консультирование** должно мотивировать обоих будущих родителей на осознанную подготовку к беременности и при необходимости на коррекцию образа жизни. При первичном обследовании пары у мужчины, как и у женщины, необходимо тщательно собрать **персональный и семейный анамнез**.

Наличие у партнёра урологических или андрологических заболеваний служит показанием для **консультации уролога-андролога**, который должен составить индивидуальный план дополнительных лечебно-профилактических мероприятий. При наличии факторов риска (воспалительные заболевания репродуктивных органов

# НА МЕЛКИЕ ЧАСТИ

## ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ В ГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ\*



### Этиопатогенез повреждений ДНК сперматозоидов

#### Внутренние (тестикулярные) факторы:

- неполный апоптоз;
- нарушения созревания.

#### Внешние (экстратестикулярные) факторы:

- **окислительный стресс**;
- прямое токсическое воздействие.

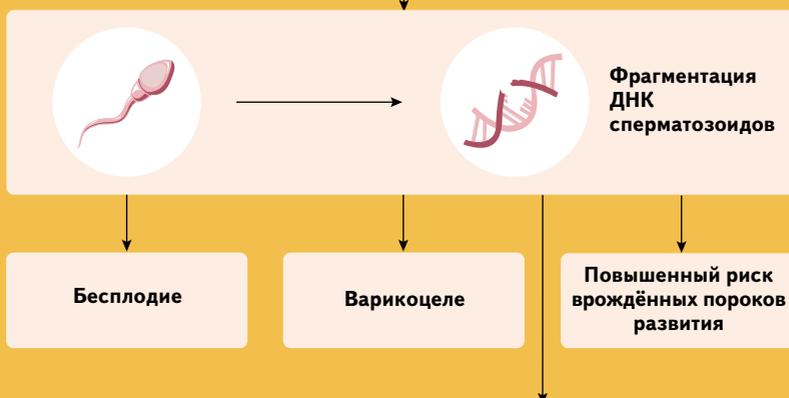
### Факторы риска

#### Эндогенные:

- возраст старше 40 лет;
- ожирение;
- инфекции и травмы яичка;
- системные инфекции.

#### Экзогенные:

- питание и образ жизни;
- загрязнение окружающей среды.



#### Ухудшение репродуктивных исходов:

- неэффективность **внутриматочной инсеминации**;
- снижение **частоты оплодотворения** и клинической беременности при ЭКО/ИКСИ;
- ухудшение **качества эмбрионов**;
- высокий риск **привычного невынашивания**.

**ВЫВОД:** Фрагментация ДНК сперматозоидов **крайне негативно** влияет на мужскую фертильность, **исходы ВРТ** и течение беременности у женщин, а также на здоровье будущего ребёнка.

\* По Agarwal A., Panner Selvam M.K., Baskaran S., Cho C.L. Sperm DNA damage and its impact on male reproductive health: a critical review for clinicians, reproductive professionals and researchers // Expert Rev Mol Diagn. 2019. №5. P. 1–15. [PMID: 31056976]

и ИППП в анамнезе, возраст старше 40 лет, вредные условия труда) зачастую целесообразен анализ **спермограммы**. Исследование эякулята обязательно выполняют при **дифференциальной диагностике бесплодия**.

Необходимо обратить внимание будущего отца на крайнюю нежелательность курения и чрезмерного приёма алкоголя, в том числе пива, которое многие не склонны причислять к алкогольным напиткам. Консультирование должно включать и вопросы нормализации режима дня (отход ко сну не позднее 23.00–24.00 для обеспечения физиологических условий синтеза соматотропина и мелатонина; длительность сна 7–8 ч). Необходимо также минимизировать воздействие стрессов, обеспечить сбалансированный рацион (при необходимости с микронутриентной поддержкой) и нормализовать массу тела.

Следует проинформировать мужчину о нежелательном воздействии **физических факторов**, как бытовых — перегревания тазовых органов (подогрев автомобильных сидений, горячие ванны, баня), так и производственных (электромагнитные волны, вибрация, ионизирующие излучения и другие). Кроме того, нужно напомнить паре об оптимальной частоте половых контактов — 3–4 раза в неделю без использования контрацепции.

Не следует забывать и о женских проблемах: одновременная ПП партнёров при эффективном сотрудничестве акушера-гинеколога и уролога-андролога позволяет **снизить частоту** ранних самопроизвольных абортов в 3 раза, врождённых пороков развития — в 4 раза и перинатальную смертность — на 60%<sup>15</sup>.

## Ключевые вопросы

В 2017 году международная экспертная рабочая группа представила ВОЗ свои рекомендации по разработке глобального руководства по диагностике мужского бесплодия<sup>16</sup>. Специалисты намерены выработать консенсус по перечисленным ниже основным вопросам.

1. Какова распространённость мужского бесплодия и какая доля всех эпизодов infertility зависит от мужчин?
2. Необходимо ли всем бесплодным пациентам проходить тщательное обследование?
3. Каково клиническое значение (при использовании ВРТ или без него) традиционных параметров спермограммы?
4. Какие факторы образа жизни мужчин (особенно ожирение, перегревание и табакокурение) в первую очередь влияют на фертильность?
5. Имеют ли пероральные антиоксидантные пищевые добавки и фитотерапия существенное влияние на фертильность бесплодных пациентов?
6. Каковы доказательные критерии выполнения генетического скрининга при мужском бесплодии?
7. Как злокачественные новообразования в анамнезе и их лечение влияют на репродуктивное здоровье и фертильность?
8. Каково влияние варикоцеле на мужскую фертильность и улучшает ли коррекция этого состояния характеристики спермы и способность к зачатию?

У женщин, даже здоровых, первичное обследование в рамках ПП **обязательно** включает: гинекологический осмотр с определением влагалищного рН, оценкой микрофлоры и анализом цитологических мазков; лабораторные исследования (общий анализ крови, определение концентрации глюкозы, общий анализ мочи, оценка функций щитовидной железы); УЗИ органов малого таза и мочочных желёз.

Всем женщинам, планирующим беременность, в рамках ПП показана **микронутриентная поддержка**. В Российской Федерации в неё входит назначение фолиевой кислоты и железа, включённых в общемировые рекомендации, а также йода, витамина D и полиненасыщенных жирных кислот, что связано с особенностями рациона. При необходимости выполняют коррекцию вагинальной микробиоты, вакцинацию против краснухи, ветряной оспы и кори, а также профилактику режус-конфликта.

При выявлении **гинекологических заболеваний или при отягощённом акушерском анамнезе** обязательна прегравидарная коррекция имеющихся расстройств, в том числе устранение дефицита прогестерона, восстановление толщины эндометрия и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза.

## Попробуй уговори

Несмотря на необходимость прегравидарной подготовки **обоих партнёров**, особенно при бесплодии пары и репродуктивных потерях, диагностика и лечение мужской инфертильности представляют собой **непростую задачу**. Подобный диагноз серьёзно ухудшает психологическое состояние большинства мужчин, вплоть до потери самоуважения и самоуверенности, из-за чего боязнь оказаться «официально» бесплодным часто ведёт к полному или частичному **отказу** от обследования<sup>17</sup>. Более того, в обществе укоренено мнение о том, что неспособность к зачатию — удел женщины. Это нередко служит причиной необоснованных претензий и расторжения брака.

Для российских (и не только) мужчин характерно **нежелание** в принципе обращаться за медицинской помощью, даже консультативной, — большинство идут на это, лишь когда им «совсем невмоготу». В западных странах ситуацию немного упрощает то, что первичное обследование при подготовке к зачатию или бесплодию выполняет семейный врач или врач общей практики, к которому супруги или партнёры обращаются по любому поводу, связанному со здоровьем. В России же эта задача возложена на **акушера-гинеколога**, должностная инструкция которого не предусматривает работу с «сильным полом». Действующие клинические рекомендации ограничивают его полномочия назначением анализа эякулята.

В подобной ситуации акушеру-гинекологу необходимо тщательно объяснить женщине, какую роль в репродуктивных неудачах играет мужской фактор и насколько важно консультирование и обследование обоих членов пары. Именно партнёрше придётся **убеждать мужчину** в целесообразности визита к урологу-андрологу и выполнения всех рекомендаций, а также взять на себя контроль этого процесса, включая приём необходимых препаратов, коррекцию питания, образа жизни и т.п. Задача сложная, но при должном подходе со стороны врача и пациентки, а также при взаимопонимании между половыми партнёрами выполняемая.

## Не повредит

При чётко выявленной «мужской» причине репродуктивных неудач тактика ведения, как правило, **вполне очевидна**: в зависимости от этиологии это хирургическая коррекция анатомических нарушений, лечение половых инфекций, воспалительных поражений уrogenитального тракта, общесоматических хронических заболеваний, а также другие воздействия, выполняемые профильным специалистом (урологом-андрологом, терапевтом, эндокринологом)<sup>1,2</sup>. Если диагноз не ясен или нет желания полностью пройти обследование, задача значительно усложняется.

Учитывая то, что окислительный стресс в той или иной степени играет существенную роль в **3Ф–8Ф% эпизодов** мужского бесплодия<sup>18</sup>, в том числе идиопатического, при подготовке к зачатию, как естественному, так и с использованием ВРТ, целесообразно **эмпирическое назначение** специализированных антиоксидантных комплексов с доказанной эффективностью в качестве монотерапии или дополнительного средства<sup>6,19</sup>. Действенность подобного подхода к коррекции infertility в целом и при подготовке к ЭКО подтвердили недавние **систематические обзоры** рандомизированных контролируемых исследований.

Так, авторы опубликованной в 2015 году работы пришли к выводу, что антиоксиданты значимо повышают частоту беременностей и живорождений при идиопатическом мужском бесплодии, традиционно оговорив, что объём собранных данных ограничен<sup>6</sup>. Схожие результаты применительно к мужчинам в парах перед ВРТ получили и в Кокрейновском обзоре 2019 года, указав на необходимость проведения прямых сравнительных исследований отдельных антиоксидантных соединений<sup>18</sup>.

## А если доказать

Для применения у мужчин при бесплодии или ожидаемых репродуктивных проблемах (возраст после 40 лет, выкидыши в анамнезе пары, трудности с зачатием и т.д.) разработаны **специализированные антиоксидантные комплексы**, компоненты которых подобраны с учётом влияния на качественные и количественные характеристики спермы. Примером такого средства с собранной доказательной базой применения, доступного в России, служит «Профертил», который классифицируют как «диетическое питание для специальных медицинских целей»<sup>20</sup>.

В каждую капсулу препарата входят восемь компонентов с антиоксидантными свойствами: 220 мг L-карнитина, 125 мг L-аргинина моногидрохлорида, 60 мг витамина E, 20 мг цинка цитрата, 40 мг L-глутатиона, 7,5 мг кофермента Q10, 30 мкг натрия селената и 400 мкг фолиевой кислоты. Его эффектам посвящено несколько научных работ.

[ При известной «мужской» причине бесплодия тактика ведения обусловлена этиологически — это хирургическая коррекция анатомических нарушений, лечение инфекций или хронических заболеваний. При неясном диагнозе или нежелании обследоваться задача усложняется. ]

120 участников пилотного исследования 2006—2008 годов (средний возраст 35,9 года) на момент включения страдали бесплодием в течение 2 лет и более и имели не менее двух спермограмм с какими-либо отклонениями. Все они получали по одной капсуле препарата 2 раза в день на протяжении 3 мес. По окончании лечения у пациентов повторно анализировали спермограмму.

Выяснилось, что концентрация мужских половых клеток возросла в среднем с 29,46 до 53,19 млн/мл, а объём эякулята — с 2,91 до 3,61 мл. Доля сперматозоидов без морфологических отклонений увеличилась с 31,14 до 38,9%, подвижных — с 33,13 до 49,27%, в том числе с прогрессивной подвижностью — с 8,95 до 19,27%. По итогам лечения у 30 из 120 участников показатели спермограммы нормализовались; за период наблюдения в парах наступила 21 беременность<sup>21</sup>.

В другой работе приняли участие 55 мужчин (средний возраст 32 года) с субклиническим варикоцеле, инфертильностью в течение 2 лет и более (в среднем 2,7 года) и двумя аномальными спермограммами с интервалом не менее месяца. Все они получали «Профертил» в течение 3 мес. Обследование после курса лечения продемонстрировало статистически значимое улучшение всех параметров спермы (в частности, концентрация сперматозоидов возросла на 11,88%, доля клеток с нормальной морфологией — на 18,22%, с прогрессивной подвижностью — на 43,72%, объём эякулята — на 15,57%). Беременность наступила у 41,18% пар<sup>22</sup>.

[ Роль мужского бесплодия до сих пор недооценивают как акушеры-гинекологи, так и пациенты. Из-за этого во многих ситуациях, требующих обследования и лечения потенциального отца, — одного или вместе с женщиной — достичь желанной беременности не удаётся. ]

К участию в контролируемом исследовании 2006—2010 годов пригласили 205 субфертильных мужчин. В основную группу, получавшую в течение 3 мес по две капсулы препарата в день, вошли 132 из них, в контрольную — 73. Критериями включения служили возраст от 18 до 65 лет, бесплодие в течение года и не менее двух спермограмм с отклонениями.

У участников из основной группы показатели концентрации спермы, среднего объёма эякулята, доли гамет с прогрессивной подвижностью, подвижных и с нормальной морфологией через 3 мес повысились на 33,3; 215,5; 83,1; 36,4 и 23% соответственно, что значимо превосходило результаты в контрольной группе. Для этих когорт количество беременностей в парах на протяжении полугодового периода наблюдения составило 34 и 11 соответственно<sup>23</sup>.

Ещё одна работа была посвящена изменению уровня ФДС под действием антиоксидантных микронутриентов. Существующие методики показали, что ФДС обратно пропорциональна зрелости сперматозоидов, определённой по их связыванию с гиалуриновой кислотой (компонентом мембраны яйцеклетки), — у незрелых клеток нет соответствующих рецепторов.

Исследователи использовали тот же трёхмесячный курс лечения, что и в предыдущих работах, у 67 субфертильных мужчин; ещё 40 аналогичных пациентов

вошли в контрольную группу. По окончании терапии доля сперматозоидов, связывающихся с гиалуроновой кислотой, **возросла** в среднем на 19,7%, в то время как после приёма плацебо она снизилась на 2,1%<sup>24</sup>.

И, наконец, авторы работы 2016 года сравнили эффективность трёхмесячного курса антиоксидантного комплекса с монотерапией L-карнитином аналогичной продолжительности. Все исследованные параметры спермы (объём эякулята, концентрация, доля клеток с прогрессивным движением и с нормальной морфологией) существенно улучшились в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Однако степень этих изменений оказалась **значимо выше** ( $p < 0,05$ ) у мужчин, принимавших комбинированный препарат<sup>25</sup>.

Отметим, что антиоксидантную терапию применяют и у женщин. Как показал Кокрейновский систематический обзор 2017 года, включивший 50 исследований с общим участием 6510 субфертильных пациенток, приём различных комбинаций антиоксидантов может значимо повышать вероятность наступления клинической **беременности** (ОШ=1,52; 95% ДИ 1,31–1,76) и **рождения живого ребёнка** (ОШ=2,13; 95% ДИ 1,45–3,12)<sup>26</sup>.



Несмотря на результаты большого количества исследований, убедительно доказавшие, что репродуктивные неудачи пары зависят от обоих партнёров примерно в равной степени, **роль мужского фактора бесплодия** до сих пор **недооценивают** как акушеры-гинекологи, так и пациенты. Из-за этого во многих ситуациях, требующих обследования и лечения потенциального отца (одного или вместе с женщиной), достичь желанной беременности **не удаётся**.

Ситуацию усугубляет то, что в силу менталитета, предубеждений и психологических факторов мужчины не склонны обращаться за медицинской помощью и подсознательно боятся диагноза infertility. В такой ситуации от акушеров-гинекологов требуется умение **объяснить пациентке** роль мужского фактора в репродуктивном здоровье пары и проинструктировать её, как донести необходимую информацию партнёру и убедить его в целесообразности профессиональной консультации.

Кроме того, в ситуации идиопатического бесплодия или нежелания мужчины пройти полное обследование следует помнить о большой роли окислительного стресса в этиопатогенезе infertility. Даже **эмпирическое назначение** антиоксидантных комплексов значительно улучшает перспективы наступления беременности. **SP**

## Литература

1. Leaver R.B. Male infertility: An overview of causes and treatment options // *Br. J. Nurs.* — 2016. — Vol. 25. — № 18. — P. S35–S40. [PMID: 27734725]
2. Katz D.J., Teloken P., Shoshany O. et al. Male infertility: The other side of the equation // *Aust. Fam. Physician.* — 2017. — Vol. 46. — № 9. — P. 641–646. [PMID: 28892594]
3. Mossman J.A., Pacey A.A. The fertility fitness paradox of anabolic-androgenic steroid abuse in men // *J. Intern. Med.* — 2019. [Epub ahead of print] [PMID: 30972835]
4. Horwitz H., Dalhoff K.P., Andersen J.T. The Mossman-Pacey paradox // *J. Intern. Med.* — 2019. [Epub ahead of print] [PMID: 30957922]
5. Alahmar A.T. Role of oxidative stress in male infertility: An updated review // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2019. — Vol. 12. — № 1. — P. 4–18. [PMID: 31007461]
6. Garg H., Kumar R. Empirical drug therapy for idiopathic male infertility: What is the new evidence? // *Urology.* — 2015. — Vol. 86. — № 6. — P. 1065–1075. [PMID: 26255035]
7. Das U.B., Mallick M., Debnath J.M. et al. Protective effect of ascorbic acid on cyclophosphamide-induced testicular gametogenic and androgenic disorders in male rats // *Asian J. Androl.* — 2002. — Vol. 4. — № 3. — P. 201–207. [PMID: 12364977]
8. Zhou X., Liu F., Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: A systematic review // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 16. — Suppl. 1. — P. 383–390. [PMID: 17392136]
9. Agarwal A., Panner Selvam M.K., Baskaran S. et al. Sperm DNA damage and its impact on male reproductive health: A critical review for clinicians, reproductive professionals and researchers // *Expert Rev. Mol. Diagn.* — 2019. — Vol. 19. — № 6. — P. 443–457. [PMID: 31056976]
10. Nowicka-Bauer K., Lepczynski A., Ozgo M. et al. Sperm mitochondrial dysfunction and oxidative stress as possible reasons for isolated asthenozoospermia // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 69. — № 3. — P. 403–417. [PMID: 30149371]
11. McQueen D.B., Zhang J., Robins J.C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* — 2019. [Epub ahead of print] [PMID: 31056315]
12. Agarwal A., Cho C.L., Majzoub A. et al. The society for translational medicine: Clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility // *Transl. Androl. Urol.* — 2017. — Vol. 6. — Suppl. 4. — P. S720–S733. [PMID: 29082206]
13. Santi D., De Vincentis S., Magnani E. et al. Impairment of sperm DNA methylation in male infertility: A meta-analytic study // *Andrology.* — 2017. — Vol. 5. — № 4. — P. 695–703. [PMID: 28718528]
14. МАРС. Прегавидарная подготовка: Клинический протокол. — М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2016. — 84 с.
15. Маркарян Д.С. Прегавидарная подготовка мужчин повышает рождаемость и снижает в 3–4 раза уровень ранней перинатальной патологии: Сб. тезисов / 5-й Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья». — М., 2013. — С. 98.
16. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J. et al. The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities // *Hum. Reprod. Update.* — 2017. — Vol. 23. — № 6. — P. 660–680. [PMID: 28981651]
17. Mikkelsen A.T., Madsen S.A., Humaidan P. Psychological aspects of male fertility treatment // *J. Adv. Nurs.* — 2013. — Vol. 69. — № 9. — P. 1977–1986. [PMID: 23215849]
18. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2019. — Vol. 3. — Art. №CD007411. [PMID: 30866036]
19. Cardoso J.P., Cocuzza M., Elterman D. Optimizing male fertility: Oxidative stress and the use of antioxidants // *World J. Urol.* — 2019. — Vol. 37. — № 6. — P. 1029–1034. [PMID: 30719570]
20. PROFertil® — a special medical food. — URL: <https://profertil.eu/proproduct/profertil-a-dietary-food/>.
21. The use of the nutraceutical PROFertil® a therapy of the male factor. — URL: <https://profertil.us/pro/48-work-pilot-study>.
22. Micronutrients as an alternative to fertility treatment in men with subclinical varicocele. — URL: <https://profertil.us/pro/47-work-varicocele-study>.
23. Imhof M., Lackner J., Lipovac M. et al. Improvement of sperm quality after micronutrient supplementation // *ESPEN J.* — 2012. — Vol. 7. — № 1. — P. e50–e53.
24. Lipovac M., Bodner F., Imhof M. et al. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 14. — № 1. — P. 84. [PMID: 27938385]
25. Lipovac M., Bodner F., Schütz A. et al. Increased hyaluronan acid binding ability of spermatozoa indicating a better maturity, morphology, and higher DNA integrity after micronutrient supplementation // *EMJ Urol.* — 2014. — Vol. 1. — № 1. — P. 60–65.
26. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V. et al. Antioxidants for female subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 7. — Art. №CD007807. [PMID: 28752910]

*Научно-практическое издание*

**Соловьёва** Алина Викторовна, **Лищук** Олег Васильевич

## **ДЛЯ ЗАЧАТИЯ НУЖНЫ ДВОЕ...**

**Что должен знать акушер-гинеколог о диагностике  
мужского бесплодия**

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

*Медицинский директор:* Светлана Александровна Маклецова

*Креативный директор:* Виталий Кристал

*Редакционный директор:* Александр Васильевич Иванов

*Заместители редакционного директора:* Ольга Анатольевна Раевская,

Хильда Юрьевна Симоновская, Ольга Александровна Быкова

*Научный эксперт:* Ольга Анатольевна Раевская

*Аппарат ответственного секретаря редакции:* Мария Кириченко,

Надежда Васильева, Татьяна Николаева

*Ответственные редакторы:* Олег Лищук, Сергей Дьяконов

*Старший дизайнер:* Латип Латипов

*Препресс-директор:* Наталья Левкина

*Выпускающий редактор:* Анастасия Пушкарь

*Вёрстка:* Галина Калининна, Юлия Скуточкина

*Корректоры:* Елена Соседова, Эльнара Фридовская

*Художники:* Вячеслав Полевой, Елена Шибаева

Подписано в печать 28.06.2019. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 400 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

E-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru), сайт: [praesens.ru](http://praesens.ru).

Группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens).

Группа в Фейсбуке: [facebook.com/stpraesens](https://facebook.com/stpraesens).

Профиль в Инстаграме: [instagram.com/statuspraesens](https://instagram.com/statuspraesens).

Отпечатано в типографии

ООО «Типография МАКСПРИНТ»

105264, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 49, корп. 1



9 785604 269404



# От желания иметь ребенка к желанному ребенку

## ПРОФЕРТИЛ®

### РЕЗУЛЬТАТ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

ЗАПАТЕНТОВАННАЯ  
КОМБИНАЦИЯ\*

Биологически активная добавка к пище ПРОфертил (PROfertil) (капсулы массой 884 мг). Изготовитель (производитель) Vitis Vitalis GmbH, Moosham 29, 5585 Unternberg, Австрия для Lenus Pharma GmbH, Seeboeckgasse 59, A-1160, Vienna, Австрия. Условия реализации: для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети. Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище, источника L-карнитина, цинка, фолиевой кислоты, витамина E, коэнзима Q10, селена, содержащей глутатион. Рекомендации по применению: взрослым мужчинам по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Условия хранения: хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта. СИОП от 08.02.2019 на основании СГР от 19.12.2014. \* Патент № 015422 «Евразийское патентное ведомство».

ПОДГОТОВКА  
МУЖЧИН  
К ЗАЧАТИЮ  
И ПРОГРАММЕ ЭКО

Удобная схема и форма приема:  
капсулы для приема внутрь  
один раз в день



реклама

## БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ПРОфертил®  
Свидетельство о государственной регистрации:  
№ RU.77.99.11.003.E.012393.12.14 от 19.12.2014 г.  
RUPRF192321 от 01.07.2019

ООО «Эбботт Лабораториз»  
Россия, 125171, Москва, Ленинградское ш.,  
д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»  
Тел.: +7 (495) 258 42 86  
www.ru.abbott

