



В БЕЗДЕТНЫХ СЕМЬЯХ ВЛИЯНИЕ "МУЖСКОГО ФАКТОРА"

Рахимов Ф.Ф.

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ *Резюме*

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

Ключевые слова: Бесплодия, мужской фактор, репродуктивная система.

INFLUENCE OF "MALE FACTOR" IN CHILDLESS FAMILIES.

Rakhimov F.F.

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

✓ *Resume*

According to statistics from the World Health Organization, 10-20% of married couples of reproductive age suffer from the absence of children, and in half of the cases, the cause of infertility is one or another pathology in a man. Given the unfavorable demographic situation in Uzbekistan, this problem requires special attention from all domestic specialists involved in reproduction: urologists-andrologists, gynecologists, endocrinologists. The article is devoted to the consideration of the main issues of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of disorders of the reproductive function of men on the basis of an interdisciplinary approach, taking into account organizational and methodological aspects.

Keywords: Infertility, male factor, reproductive system.

ФАРЗАНДСИЗ ОИЛАЛАРДА "ЕРКАК ОМИЛ"НИНГ ТАЪСИРИ

Рахимов Ф. Ф.

Бухоро Давлат Тиббиёт Институти, Ўзбекистон

✓ **Резюме**

Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилотининг статистик маълумотларига кўра, репродуктив ёшдаги жуфтликларнинг 10-20% болалар йўқлигидан азият чекмоқда ва ҳолатларнинг ярмида бепуштлиқ сабаби еркадаги у ёки бу патологиядир. Ўзбекистондаги ноқулай демографик вазиятни ҳисобга олган ҳолда, ушбу муаммо кўпайиши билан шугулланадиган барча маҳаллий мутахассислар: андрологлар, гинекологлар, эндокринологларнинг алоҳида еътиборини талаб қилади. Сўнгги йилларда сперма сифатининг пастлиги нафақат ҳомиладорликнинг йўқлиги, балки ҳомила ривожланишининг бузилиши, тугма аномалиялар ва ҳатто болаларда саратон касаллигининг сабаби еканлиги аниқ бўлди. Бу сперма хроматинининг тузилишини бузилишига асосланган. Ин виво жонли уруғлантириш ва интраутерин уруғлантириш еҳтимоли нолга яқин, агар Днкнинг шикастланиши (парчаланиши) бўлган сперма сони 25-30% дан ошса; 40% гача тушиши сперма Днкнинг яхлитлигини баҳолаш орқали башорат қилиниши мумкин. Мақола ташикий ва услубий жиҳатларни ҳисобга олган ҳолда фанлараро ёндашув асосида еркаларнинг репродуктив касалликларини етиопатогенези, диагностикаси ва даволашининг асосий масалаларини кўриб чиқишига бағишланган.

Калит сўзлар: бепуштлиқ, еркак омили, репродуктив тизим.

Актуальность

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. Собственный опыт и данные публикаций обобщены нами в таблицах 1.

Таблица 1. Распределение факторов мужского бесплодия у 10 000 пациентов:

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Варикоцеле | 20 |
| 2 | Урогенитальные инфекции | 5 |
| 3 | Сексуальные дисфункции | 5 |
| 4 | Эндокринные нарушения | 15 |
| 5 | Иммунологический фактор | 5 |
| 6 | Врожденные аномалии развития (гермафродитизм, крипторхизм и др.) | 2 |
| 7 | Действие неблагоприятных внешних факторов | 3 |
| 8 | Идиопатические нарушения | 38 |
| 9 | Другие ненормальности | 7 |

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

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. В основе этого лежат – 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. Между фрагментацией ДНК и процентом патологических форм имеется положительная корреляция, с подвижностью – отрицательная, но повышенная фрагментация ДНК может иметь место даже при «нормозооспермии».

Таблица 2. Причины снижения мужской репродуктивной функции

| | |
|--|---|
| Анатомические | <ul style="list-style-type: none"> • варикоцеле • обструктивная азооспермия • недоразвитие семявыносящего протока • недостаточность придатка яичка |
| Воздействия окружающей среды | <ul style="list-style-type: none"> • перегревание • психологические стрессы • вибрация • неионизирующее электромагнитное излучение (СВЧ, мобильные телефоны) • вредные привычки курение злоупотребление алкоголем ожирение сидячий образ жизни опиаты (героин, морфин, метадон) • химическое загрязнение тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть) • хирургические вмешательства (простатэктомия, вазорезекция, киста и гидроцелэктомия) |
| Приобретенные | <ul style="list-style-type: none"> • тестикулярные травмы • инфекции • простатит • эпидидимит • орхит • рак яичка • системные заболевания (сахарный диабет, ХПН) • гипотиреоз • аутоиммунные реакции против сперматозоидов • злокачественные новообразования • возраст (больше 40 лет) |
| Нарушения эякуляции | <ul style="list-style-type: none"> • сексуальная дисфункция • ретроградная эякуляция • анэякуляция |
| Аномалии развития и строения | <ul style="list-style-type: none"> • специфические генетические синдромы 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? |

Обследование мужчин из вынужденно бездетных семьях

Стандартизированный подход к обследованию пациентов, четкие принципы и алгоритм диагностики причин, лежащих в основе бесплодия, описаны в Руководстве ВОЗ, уточнены и дополнены в последующих Руководствах и монографиях. Причины в большинстве случаев (в 60-80%) удастся выявить при тщательном сборе анамнеза, физикальном обследовании, проведении анализа спермы, специальных гормональных, генетических, микробиологических и других исследованиях. В частности, в соответствии с современными требованиями андрологическая лаборатория должна выполнять анализ спермы, включающий: оценку жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, признаков воспаления (лейкоциты, эластаза, активные формы кислорода), антиоксидантную активность эякулята, повреждения ДНК сперматозоидов, антиспермальных антитела (АСАТ), делать анализ постэякуляторной мочи, оценивать взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью и другие функциональные тесты. Естественно, объем обследования и методическая оснащенность лабораторий должны отличаться в различных ЛПУ. По нашему мнению, с позиций организации здравоохранения можно выделить три уровня обследования и, соответственно, оснащения.

Первый является обязательным для всех ЛПУ, имеющих в своем составе кабинет уролога. Он включает:

- первичное обследование мужчины, обратившегося к урологу поликлиники в связи с отсутствием желаемой беременности у постоянной половой партнерши (жалобы, анамнез, физикальное обследование);
- выполнение минимального лабораторного обследования мужчины, планирующего отцовство (анализы крови на ВИЧ (с согласия пациента), вирусные гепататы В и С, сифилис, мазок из уретры);
- УЗИ органов мошонки, предстательной железы и семенных пузырьков.

Второй является обязательным для всех ЛПУ, в той или иной форме занимающихся проблемой бесплодного брака андрологических кабинетов окружных (кустовых, районных и т.п.) урологических амбулаторно-поликлинических отделений, в т.ч. системы УДП РФ, консультаций «Брак и семья», центров планирования семьи и репродукции. Он включает:

- стандартную спермограмму, в т.ч. окраску сперматозоидов специальными красителями и «строгую» оценку морфологии;
- определение АСАТ на подвижных сперматозоидах;
- выявление инфекционно-воспалительных процессов репродуктивного тракта (лейкоциты в сперме и секрете простаты, при необходимости – микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование на инфекции);
- гормональные (определение ФСГ, пролактина, ингибина В, тестостерона, андрогенсвязывающего глобулина и др.).

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

- генетические (кариотипирование, диагностика микроделеций и точечных мутаций AZF, муковисцидоза, полиморфизма рецепторов андрогенов и др.);
- биохимические исследования эякулята (фруктоза, цитрат, цинк, альфа-гликозидаза, акрозин и др.);
- оценка взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью *in vivo* и *in vitro*;
- гипоосмотический тест;
- оценка акросомой реакции (иммуофлюоресценция, проточная цитометрия);
- измерение продукции активных форм кислорода (хемилюминесценция);
- оценка фрагментации ДНК (TUNEL, COMET, SCD);
- оценка нарушений упаковки и конденсации хроматина (СМАЗ, АВ, АО);
- комплексное исследование «отмытых» в градиенте Перкола сперматозоидов.

Урологи-андрологи кабинетов второго и третьего уровней должны владеть специальными теоретическими знаниями и практическими навыками, позволяющими целенаправленно выявлять патологические состояния, приводящие к снижению фертильности мужчины, назначать соответствующую терапию, при необходимости выполнять оперативные пособия, а также проводить отбор пациентов для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Установление конкретных патогенетических механизмов нарушения мужской репродуктивной функции позволяет шире использовать возможности специфической терапии, повысить ее эффективность и снизить стоимость.

Сохранение и восстановление репродуктивной функции мужчин

Рекомендации по лечению мужчин из бездетных пар представлены во многих Руководствах, монографиях и статьях. Но имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы и недостаточно надежны с точки зрения доказательной медицины. Стандарты помощи бездетным парам с мужским фактором не существуют ни в одной стране мира. По нашему мнению, ведение мужчин из бездетных семей следует рассматривать в виде трех взаимосвязанных этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции.

I этап: первичная профилактика устранение потенциально вредных факторов окружающей среды, работы и образа жизни. 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. Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин не ясен (чаще из-за недостаточного объема обследования), применяют т.н. «эмпирическую терапию»: карнитины, витамины А, В и С, калликреин, инозин, альфа-адренергические агонисты (клонидин), альфа-блокаторы (буназозин) и др. Ни для одного из методов эмпирической терапии эффективность с точки зрения доказательной медицины не подтверждена, но опыт показывает, что эти препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов, если 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.

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. 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 семей.

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

III этап: третичная профилактика – уменьшение осложнений симптоматического лечения. При ВРТ возможны осложнения: в 15-20% вследствие стимуляции суперовуляции, в 35% 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 со ссылкой на несколько опубликованных работ. Пока не ясно, является это следствием ВРТ, или отражает особенности популяции, включенных в ВРТ. Следует иметь виду, что методы ВРТ – способ преодоления бесплодия, который не устраняет факторов, приводящих к привычному спонтанному аборт на ранних сроках, в том числе обусловленному плохим качеством сперматозоидов. Использование методов ВРТ не исключает, а дополняет применение патогенетического лечения, которое, по возможности, должно проводиться в течение осуществления всей программы ВРТ.

Заключение

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Азимов С.И International Engineering journal for research and development (IEJRD) Vol.5, Special Issue 9 (2020)
2. Varshini J, Srinag BS, Kalthur G, et al. // Andrologia.2012. – V.44. – P.642-649.
3. Азимов С.И. Гуламов М.Х. Каримов Б.С. Вестник науки и образования 2021. № 4 (107). Часть 1. Москва
4. Хасанов Д.Ч., Рахимов Ф.Ф. Special Issue on COVID-19: Yesterday, Today, and Tomorrow ISSN: 2660-4159
5. Божедомов В.А. Мужское бесплодие / Андрология. Клинические рекомендации / Под ред. П.А.Щеплева, 2012: 30-58.
6. Оль Д., Шустер Т., Кволич С. Мужское бесплодие / Репродуктивная медицина и хирургия / Под ред. Т.Фальконе, В.Херд, 2013: 616-631.
7. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. мужское бесплодие. Практическое руководство для урологов и гинекологов, М.: Эксмо, 2009; 240 с ил. – Медицинская практика.
8. Azimov S.I., The role of the universal urological questionnaire in the screening of urological pathology in patients with tuberculosis//New Day in Medicine 3(31)2020 233-236 <https://cutt.ly/oxIUcRW>
9. E.Nieschlag., H.M.Behre, S.Nieschlag. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd.), 2010; 629.

Поступила 09.05.2022