

МУЖСКОЙ ФАКТОР БЕЗДЕТНОГО БРАКА — ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии (зав. — акад. РАН, проф. Г. Т. Сухих)
ИППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра клинической андрологии ФПКМР
медицинского института (зав. — д.м.н., проф. И.В.Виноградов) ГБОУ ВПО РУДН, Москва

Автор для связи: В. А. Божедомов — e-mail: vbojedomov@mail.ru

На основе опыта работы медицинских клиник урологического и гинекологического профиля, а также соответствующих кафедр системы послевузовского профессионального образования, анализа научной литературы предложена трехуровневая система оказания помощи мужчинам из вынужденно бездетных пар. Обосновано использование трех этапов комплексной профилактики мужского фактора бесплодия и невынашивания беременности. Отражены современные требования к оснащению андрологических лабораторий и методам оценки качества спермы. Охарактеризованы возможности и ограничения оперативного и консервативного лечения, вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бездетный брак, сперма, оксидативный стресс, хроматин сперматозоидов, фрагментация ДНК, акросомная реакция, варикоцеле, простатит, лечение бесплодия

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака — пути решения проблемы. Урология. 2016;1(приложение 1):00–00

Введение. Около 15% пар не могут зачать детей в первый год совместной жизни и 8% остаются бездетными в течение всей жизни; в половине случаев причина — мужской фактор [1, 2]. В последние годы стало ясно, что плохое качество сперматозоидов — причина не только отсутствия беременности, но и нарушений развития зародыша, врожденных аномалий и даже рака у детей [3–5]. Актуальность данной проблемы не вызывает сомнений, однако разработка стандартов помощи бездетным парам представляет весьма трудную задачу. Анализ четырех руководств, вышедших за последние годы (2008–2015), показывает расхождения в их подходах и содержании окончательных рекомендаций, что ограничивает их полезность в стандартизации клинической практики для улучшения результатов лечения бесплодия [6].

Настоящая работа посвящена рассмотрению актуальных вопросов этиопатогенеза, диагностики, профилактики и лечения нарушений репродуктивной функции мужчин как с клинических позиций, так и с точки зрения организации здравоохранения.

Этиопатогенез. Мужское бесплодие — это многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [7–9].

Согласно рекомендациям ВОЗ [1], выделяют 16 основных нозологий, каждая из которых включает до нескольких десятков конкретных патогенетических факторов; 4 из 16 диагнозов описательные, без указания истинной причины: 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 несколько десятков из них находятся в Y-хромосоме [3, 4].

Довольно широк перечень факторов внешней среды [7–9]. Значительную долю случаев составляют нарушения качества спермы, формально соответствующей «нормозооспермии» [10].

Этиопатогенез мужского бесплодия, по нашему мнению, может быть представлен следующим образом (*табл. 1*).

Данные о распространенности основных причин отечественных и зарубежных исследований, представлены в *табл. 2*.

При этом для многих «общепринятых» факторов риска, включая варикоцеле и простатит, взаимосвязь с бесплодием остается не доказанной [2, 7–9]. В зависимости от генетических особенностей одни и те же факторы могут либо снижать фертильность мужчин, либо нет. Например, фактором риска развития бесплодия при инфекционно-воспалительном процессе считают присутствие в сперме *Anaerococcus*, *E. coli*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, нарушение равновесия активация/апоптоз лейкоцитов в репродуктивном тракте мужчины, степень гиперпродукции активных форм кислорода (АФК), нарушение дренажной функции семенных пузырьков, наличие фиброза простаты и др. [11–15]. В качестве предрасполагающих факторов развития бесплодия при варикоцеле описаны антиспермальные антитела (АСАТ), микроделеции некоторых митохондриальных генов, недостаточность белков теплового шока, экспрессии каспаз, Ваk, р53 и ряда других факторов, противостоящих оксидативному стрессу (ОС) и нарушающих соотношение пролиферация/апоптоз сперматогенных клеток [15–18].

Из множества предполагаемых на сегодняшний день причин, вызывающих нарушение функции сперматозоидов, повреждение ядерной ДНК — наиболее изученная и все более признаваемая в качестве ключевого фактора, влияющего на качество

Причины снижения мужской репродуктивной функции

Нарушения эякуляции	Анеякуляция. Ретроградная эякуляция. Сексуальная дисфункция
Воздействие окружающей среды	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); - синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол, пероральные контрацептивы); - эфиры гликолевой кислоты, входящие в состав лаков и красок (2-метоксизтанол, 2-этоксизтанол); - пестициды (дибромхлорпропан, этилендидибромид); - растворители (дисульфид углерода); - хлорорганические соединения (диоксины, полихлорированные бифенилы, бифураны). Ятрогенные (вызванные различными методами лечения): - химиотерапия (цитостатики); - ионизирующее облучение; - лекарственные средства (циметидин, сульфасалазин, спиронолактон, нитрофурантоин, нирадозол, колхицин); - экзогенные гормоны (кортикостероиды, агонисты ГтРГ, анаболические стероиды, гестагены); - антиандрогены (бикалутамид, финастерид и др.). Хирургические вмешательства (простатэктомия, вазорезекция, кисто- и гидроцелэктомия)
Приобретенные	Тестикулярные травмы. Половые инфекции. Простатит. Эпидидимит. Орхит. Рак яичка. Системные заболевания (диабет, ХПН). Гипотиреоз. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов. Злокачественные новообразования. Возраст (старше 40 лет)
Анатомические	Варикоцеле. Обструктивная азооспермия. Недоразвитие семявыносящего протока. Недостаточность придатка яичка
Аномалии развития и строения	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	Гипосперматогенез (арест сперматогенеза). Аномалии строения сперматозоидов
Гормональные причины	Гипогонадотропный гипогонадизм. Гиперпролактинемия. Синдром нечувствительности к андрогенам
Идиопатические причины	Полиморфизм генов и точечные мутации (<i>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</i> и др.)

эмбриона, его развитие и имплантацию [3, 4, 7]. До 40% выкидышей может быть предсказано на основании результатов оценки целостности спермальной ДНК [3, 19, 20]. Мета-анализы, посвященные роли фрагментации ДНК, показали, что риск спонтанных аборт и нарушений развития зародыша увеличивается до четырех раз при повышенной фраг-

ментации ДНК сперматозоидов (норма – 15–30% в зависимости от использованных методов) даже после ЭКО и ИКСИ [3, 20]. При этом повышенная фрагментация ДНК может иметь место даже при «нормозооспермии» [3, 4, 10]. Избыточная фрагментация ДНК может быть врожденной – нарушения протаминации, недостаточная активность топоизо-

Распространенность (в %) различных форм мужского бесплодия

Причина бесплодия	WHO, 2000 (n=7053)	E. Nieschlag, H.M. Behre, eds., 2010 (n=12945)	В. Божедомов и соавт., 2012 (n=3816)
Сексуальные дисфункции	1,7	2,4	0,3
Инфекционно-воспалительные заболевания	6,6	9,3	19,1
Врожденные аномалии развития (гермофродитизм, крипторхизм и др.)	2,1	11,2	5,2
Неблагоприятные факторы среды	2,6	–	4,0
Варикоцеле	12,3	14,8	30,3
Эндокринные нарушения	0,6	10,1	5,5
Иммунологический фактор	3,1	3,9	12,3
Другие ненормальности	3,0	8,5	5,0
Идиопатические нарушения	75,1	30,0	33,8

мераз и шаперонов – или вызвана влиянием внешних факторов: курение табака, инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта, перегревание яичек, варикоцеле, АСАТ, диабет и др. [3, 4, 15, 19–22]. Ведущим патогенетическим механизмом таких повреждений считают гиперпродукцию АФК – озона, перекиси водорода, оксида азота, что приводит к ОС сперматозоидов [3, 7, 9, 15].

Обследование мужчин из бездетных пар. Стандартизированный подход к обследованию пациентов описан в руководстве ВОЗ [1], уточнен в последующих руководствах и монографиях [2, 6–9, 23, 24]. В большинстве (60–70%) случаев при тщательном сборе анамнеза, физикальном обследовании, УЗИ мошонки и простаты, по результатам анализа спермы, специальных гормональных, генетических, микробиологических и других исследований удается выявить причины мужского бесплодия. В соответствии с современными требованиями лаборатория андрологии-сперматологии должна выполнять анализ спермы, включающий оценку количества, морфологии, жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, признаков воспаления (лейкоциты, эластаза, АФК), антиоксидантную активность эякулята, повреждения ДНК сперматозоидов, АСАТ, анализ постэякуляторной мочи; оценивать взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью и другие функциональные тесты [2, 7–9, 24, 25].

Объем обследования и методическая оснащенность лабораторий должны различаться в различных ЛПУ. С позиций организации здравоохранения можно выделить три уровня обследования и, соответственно, оснащения.

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

- первичное обследование мужчины, обратившегося к урологу в связи с отсутствием желаемой беременности у супруги (жалобы, анамнез, физикальное обследование);
- выявление инфекционно-воспалительных процессов репродуктивного тракта (определение лейкоцитов в мазке и секрете простаты, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование на инфекции);
- УЗИ органов мошонки, предстательной железы и семенных пузырьков;

- анализы крови на ВИЧ (с согласия пациента), вирусные гепатиты В и С, сифилис.

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

Он включает:

- выполнение стандартной спермограммы, в том числе окраску сперматозоидов специальными красителями и «строгую» оценку морфологии;
- определение АСАТ на подвижных сперматозоидах (MAR- или ИВТ-тест);
- гормональные исследования (ФСГ, пролактин, ингибин В, тестостерон, андроген-связывающий глобулин 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, микроделеции и точечные мутации AZF, муковисцидоз, полиморфизм 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 (иммунофлуоресценция, проточная цитометрия);
- измерение продукции АФК в нативном эякуляте и отмытыми сперматозоидами (хемилюминесценция);
- оценка фрагментации ДНК (TUNEL, COMET, SCD);
- оценка нарушений упаковки и конденсации хроматина (СМАЗ, Aniline blue, Acridine orange);
- комплексное исследование «отмытых» сперматозоидов.

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

Урологи-андрологи кабинетов второго и третьего уровней должны владеть специальными теоре-

тическими 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, повышать ее эффективность и снижать стоимость.

Сохранение и восстановление репродуктивной функции мужчин. Рекомендации по лечению мужчин из бездетных пар представлены во многих руководствах, монографиях и статьях [2, 6–9, 23]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы и недостаточно надежны с точки зрения доказательной медицины [6]. Стандартов помощи бездетным парам с мужским фактором нет ни в одной стране мира.

По нашему мнению, ведение мужчин из бездетных пар 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 (см. *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, ритм половой жизни, провести лечение сопутствующих заболеваний;
- исключить перегревание, снизить физические нагрузки при занятиях экстремальными видами спорта;
- устранить факторы, вызывающие депрессию, состояние страха, неврозы.

Выполнение этих условий в половине случаев 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 – при инфекционно-воспалительных заболеваниях, варикоцеле, непроходимости семявыносящего тракта, гиперпролактинемии при опухолях гипофиза и др. – возможно этиотропное лечение. Однако эффективность лечения остается во многих случаях неопределенной [2, 7–9, 23]. Например, обзоры и мета-анализы, посвященные варикоцеле, констатируют улучшение лабораторных показателей спермы после варикоцелэктомии в отсутствие достоверного увеличения числа беременностей [26–28]; данные по родам практически отсутствуют. По результатам специального мета-анализа, посвященного роли нарушений ДНК при варикоцеле, варикоцелэктомия уменьшает фрагментацию ДНК спермы в среднем всего на 3,4% (95% доверительный интервал [ДИ] – от -4,1 до -2,6) [29]. Несмотря на то что

операция по Иванисевичу характеризуется самой большой частотой рецидивов, а микрохирургическая из субингвинального доступа – самой маленькой [2], в отсутствие рецидива варикоцелэктомия независимо от хирургической техники обеспечивает схожие результаты: улучшение показателей спермограммы в 60–85% случаев, наступление спонтанных беременностей примерно в 30% наблюдений [26–28]. В качестве важных прогностических факторов восстановления фертильности после варикоцелэктомии, по нашему мнению, следует учитывать не только традиционные (возраст, объем яичек, степень олигозооспермии, стадию варикоцеле, уровень ФСГ и ингибина В), но и охарактеризованные выше – уровень ОС, фрагментацию ДНК, количество АСАТ [30].

Во многих случаях возможно **патогенетическое лечение**: при гипогонадотропном гипогонадизме, ОС, секреторной недостаточности дополнительных половых желез, сексуальной и эякуляторной дисфункции и др. [2, 7–9, 23].

Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин не ясен (чаще из-за недостаточного объема обследования), применяют так называемую **эмпирическую терапию** (*табл. 3*).

Ни для одного из методов эмпирической терапии эффективность с точки зрения доказательной медицины не подтверждена [2, 7–9, 23]. Однако опыт показывает, что все эти препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов, если удастся понять реальный патогенез ухудшения качества спермы: например, антиоксиданты при ОС; антиэстрогены – при сниженном уровне гонадотропинов и нормальном содержании ингибина В; карнитины, фруктоза, лимонная кислота – при функциональной недостаточности придатка яичек, семенных пузырьков и простаты соответственно [4, 7–9, 31].

В ряде случаев этиопатогенетическое лечение невозможно: 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 ряде случаев: нечувствительность к андрогенам, микроделеции в локусах AZFa и b, другие генетические дефекты, приводящие к синдрому «только клетки Сертоли», – лечение невозможно и паре должны быть предложены **альтернативные способы достижения социального отцовства**: инсеминация донорской спермой и усыновление.

Поскольку лекарственная терапия должна быть достаточно длительной (не менее 3 мес с учетом продолжительности цикла сперматогенеза), важно иметь некие предварительные критерии будущей эффективности. В этом смысле клинически значимым считается выделение форм мужского бесплодия в зависимости от содержания в крови гонадотропинов: гипо-, нормо- и гипергонадотропной [2, 7–9, 23].

Гипогонадотропная форма (менее 10% случаев) – это нарушение регуляции сперматогенеза и/или андрогенпродуцирующей функции яичек из-за секреторной недостаточности гипоталамуса и/или гипофиза. При дефиците ФСГ сперматогенные клетки

Эмпирическая терапия идиопатической олигоастенотератозооспермии

	Препараты	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	Вызывают контрацептивный эффект. Не рекомендованы
	Анти-эстрогены (кломифена цитрат, тамоксифен)	Потенциально эффективны при относительно сниженном содержании гонадотропинов. Показано увеличение в 2,5 раза количества наступивших беременностей
	Ингибиторы ароматазы (тестолактон, анастрозол, лигнанс)	Возможно применение при снижении соотношения Т/Е2, гиперэстрогении. Эффективность низкая. Показания требуют уточнения. Есть побочные эффекты
Не гормональные	Альфа-адренергические агонисты (клонидин)	Возможно применение при олигозооспермии, ассоциированной с недостаточностью соматотропина. Возможны побочные эффекты
	Системные кортикостероиды	В некоторых случаях возможно применение (иммунное бесплодие, хронический простатит категории IIIA). Эффективность низкая. Возможны побочные эффекты
	Калликриин	Эффективность низкая. Не рекомендовано
	Бромкриптин	Не эффективно. Не рекомендовано
	Антиоксиданты (витамины Е и С, глутатион, бета-каротин, кверцитин, селен, цинк и др.)	Эффективны при ОС сперматозоидов – вчетверо повышают вероятность спонтанной беременности. Не имеют побочных эффектов в физиологических дозах
	Блокаторы тучных клеток	Показана некоторая эффективность. Необходимы дальнейшие исследования
	α-адреноблокаторы (теразозин гидрохлорид, буназозин)	Способствуют увеличению объема эякулята. Возможно применение при патологии семенной плазмы. Есть побочные эффекты
	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл)	Эффективны для отдельных групп с нарушениями тАПФ. Требуются дальнейшие исследования
	Карнитины (входят в Проксид, Спермактин, Карнитон, Спематон и др.)	Эффективны для отдельных групп с астенозооспермией, нарушениями акросомной реакции, ОС, недостаточностью функции придатков яичек. Требуются дальнейшие исследования
	Стимуляторы внутриклеточного метаболизма (инозин, α-липоевая кислота и др.)	Эффективны для отдельных групп с астенозооспермией. Требуются дальнейшие исследования
Пентоксифиллин	Эффективен для отдельных групп с астенозооспермией. Требуются дальнейшие исследования	

еще в яичке подвергаются пассивному апоптозу, и в сперме снижено количество сперматозоидов. В этом случае высокоэффективна заместительная терапия ГТ-РГ или гонадотропинами [2, 7–9, 23].

Гипергонадотропная форма (15–20% случаев) отражает недостаточность яичек вследствие генетических или приобретенных повреждений (орхит вирусной, хламидийной, туберкулезной или аутоиммунной этиологии, радиация, интоксикации). Прогностически это самая неблагоприятная форма мужского бесплодия: чем выше уровни гонадотропинов в крови, тем больше выражены нарушения функции яичек: склероз и гиалиноз канальцев, отсутствие клеток сперматогенеза, в эякуляте – азооспермия (редко олигозооспермия).

Нормогонадотропная форма снижения качества спермы – самая распространенная и полиэтиологичная форма мужского бесплодия. В ее основе лежат как врожденные, так и приобретенные нарушения рецепции гормонов, системы внутриклеточных вторичных мессенджеров, недостаточность дополнительных половых желез, воспаление и др. механизмы. Эффективность лечения данной формы определяется установлением патогенетического механизма снижения фертильности. Нормогонадотропная форма азооспермии с частотой до 20% является следствием непроходимости семявыносящего тракта – обструкции [2, 7–9, 23].

Продолжительность этиопатогенетического и симптоматического лечения не должна превы-

шать 1–2 лет. В случаях когда этиопатогенетическое лечение оказалось неэффективным (или невозможно), используют **симптоматическое лечение**. Применительно к лечению мужского бесплодия – это методы ВРТ, в первую очередь ИКСИ. Отбор пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ в России регламентируется Приказом МЗ РФ N 107н [32]. Эффективность ICSI в среднем по Европе – 30% беременностей и менее 20% родов после одного цикла [33].

III этап: третичная профилактика – снижение частоты осложнений симптоматического лечения.

Использование для ИКСИ сперматозоидов, не прошедших «сито» естественного отбора, вызывает обеспокоенность. Эксперты EAU отмечают [2]: «...Дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных aberrаций *de novo* (в 3 раза по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем) и наследуемых структурных хромосомных аномалий. Экстракорпоральное оплодотворение сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых, скелетно-мышечных, мочеполовых и желудочно-кишечных нарушений и детского церебрального паралича...» [34–36]. Остается неясным, связано ли это с процедурой ЭКО, или это характерно для больных, прибегающих к ЭКО, однако наиболее актуальный на сегодняшний день по-прежнему вопрос о возможных отдаленных последствиях ЭКО. Рассмотрение этих вопросов является предметом дальнейших

исследований. Следует иметь в 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. Преимплантационный генетический скрининг не повышает при этом безопасность и эффективность ЭКО [37]. Использование методов ВРТ не исключает, а дополняет патогенетическое лечение, которое по возможности должно проводиться в процессе реализации всей программы ВРТ.

Заключение. Установление патогенеза нарушенной мужской репродуктивной функции позволяет использовать возможность специфической терапии, повышать ее эффективность, снижать стоимость. Реализация предлагаемого алгоритма ведения мужчин из бездетных пар подразумевает совершенствование работы системы ЛПУ, создание специальных подразделений уроandroлогического, гинекологического, клинико-лабораторного профиля, тесно взаимодействующих между собой, и их соответствующего оснащения. Необходима программа последипломного повышения квалификации урологов по андрологии для получения необходимых знаний, в том числе из смежных дисциплин: эндокринологии, дерматовенерологии, сексологии, гинекологии, эмбриологии, иммунологии, генетики. «Мужской фактор» следует рассматривать не только в качестве частой причины бесплодного брака, но и как фактор риска невынашивания беременности, т.е. вынужденно бездетного брака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press. 2000;91.
2. *Guidelines on Male Infertility / A. Jungwirth (Ed.), T. Diemer, G.R. Dohle et al.* European Association of Urology. 2015; 42.
3. Sperm chromatin: biological and clinical application in male infertility and assisted reproduction / A. Zini, A. Agarwal (Ed.), 2011, Springer, 512.
4. *Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C.* Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 2015;150(5):159–174.
5. *Caseiro A.L., Regalo A., Pereira E., Esteves T., Fernandes F., Carvalho J.* Implication of sperm chromosomal abnormalities in recurrent abortion and multiple implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):481–485.
6. *Esteves S.C., Chan P.* A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(9):1441–1456.
7. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3rd. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag (Ed.). 2010;629.
8. *Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A.* Male infertility. A Practical Guide for urologists and gynecologists, M.: Eksmo, 2009; 240 p. Russian (Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. Практическое руководство для урологов и гинекологов, М.: Эксмо, 2009; 240 с. ил.)
9. *Male infertility / S.J. Parekattil, A. Agarwal (Ed.), 2012, Springer; 518.*
10. *Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., Dalleac A., Amar E., Zini A.* Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility. *Fertil Steril*. 2014; 101(6):1588–1593.
11. *Alshahrani S., McGill J., Agarwal A.* Prostatitis and male infertility. *J Reprod Immunol*. 2013;100(1):30–36.
12. *Hou D., Zhou X., Zhong X., Settles M.L., Herring J., Wang L., Abdo Z., Forney L.J., Xu C.* Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1261–1269.

13. *Bozhedomov V.A., Semenov A.V., Konyshov A.V., Lipatova N.A., Patsanovskaya G.M., Bozhedomova G.E., Tret'yakov A.V.* Reproductive function in men with chronic prostatitis: clinical, disease history and microbiological risk aspects. *Urologia*. 2015;1:70–78. Russian (Божедомов В.А., Семенов А.В., Конышев А.В., Липатова Н.А., Пацановская Г.М., Божедомова Г.Е., Третьяков А.В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. *Урология*. 2015;1:70–78).
14. *Huang C., Zhu H.L., Xu K.R., Wang S.Y., Fan L.Q., Zhu W.B.* Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2015; 3(5):809–816.
15. *Bozhedomov V.A., Gromenko D.S., Ushakova I.V., Toroptseva M.V., Galimov Sh.N., Aleksandrova L.A., Teodorovich O.V., Sukhikh G.T.* Oxidative stress of sperm in the pathogenesis of male infertility. *Urologia*. 2009; 2: 51–56. Russian (Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В., Торопцева М.В., Галимов Ш.Н., Александрова Л.А., Теодорович О.В., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009; 2: 51–56).
16. *Camargo M., Intasqui P, Bertolla R.P.* Proteomic profile of seminal plasma in adolescents and adults with treated and untreated varicocele. *Asian J Androl*. 2015; Dec 4. [Epub ahead of print].
17. *Gashti N.G., Salehi Z., Madani A.H., Dalivandan S.T.* 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele. *Andrologia*. 2014; 46(3):258–262.
18. *Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M., Alexeev R.A., Ushakova I.V., Sukhikh G.T.* Male fertility and varicocele: role of immune factors. *Andrology*. 2014;2 (1):51–58.
19. *Gannon J.R., Emery B.R., Jenkins T.G., Carrell D.T.* The sperm epigenome: implications for the embryo. *Adv Exp Med Biol*. 2013;791:53–66.
20. *Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J., Rajkhowa M., Miller D., Lewis S., Kirkman-Brown J., Coomarasamy A.* The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2012;27(10):2908–2917.
21. *García-Peirão A., Martínez-Heredia J., Oliver-Bonet M., Abad C., Amengual M.J., Navarro J., Jones C., Coward K., Gosálvez J., Benet J.* Protamine 1 to protamine 2 ratio correlates with dynamic aspects of DNA fragmentation in human sperm. *Fertil Steril*. 2011; 95(1):105–109.
22. *Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Sukhikh G.T.* Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015;112:95–101.
23. *Andrology for the Clinician edited by W.-B. Schill, F.H. Comhaire, T.B. Hargreave*, per. s angl. M.: GEOTAR-Media, 2011, 800 p.: il. Russian (Клиническая андрология / Под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхайра, Т. Харгрива; пер. с англ. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 800 с.: ил.).
24. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth ed., WHO, 2010; 271.
25. *Snow-Lisy D., Sabanegh E.Jr.* What does the clinician need from an andrology laboratory? *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:289–304.
26. *Baazeem A., Belzile E., Ciampi A., Dohle G., Jarvi K., Salonia A., Weidner W., Zini A.* Varicocele and male factor infertility treatment: a new metaanalysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;60(4):796–808.
27. *Schauer I., Madersbacher S., Jost R., Hübner W.A., Imhof M.* The impact of varicoectomy on sperm parameters: a meta-analysis. *J. Urol*. 2012;187(5):1540–1547.
28. *Kroese A.C., de Lange N.M., Collins J., Evers J.L.* Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000479.
29. *Wang Y.J., Zhang R.Q., Lin Y.J., Zhang R.G., Zhang W.L.* Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):307–314.
30. *Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al.* A method of predicting the normalization of reproductive function of men after varicoectomy. The patent for invention №2519185, prioritet ot 13.12.2012, zaregistrirovano v Gosreestre izobretenii

11.04.2014. Russian (Божедомов В.А., Николаева М.А. Ушакова И.В. и соавт. Способ прогнозирования нормализации репродуктивной функции мужчин после варикоцелеэктомии. Патент на изобретение № 2519185, приоритет от 13.12.2012, зарегистрирован в Госреестре изобретений 11.04.2014).

31. *Garg H., Kumar R.* Empirical Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: What is the New Evidence? *Urology*. 2015. Aug. 5 p.ii: S0090-4295(15)00714-1.
32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. N 107н «On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use». Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»).
33. *Kupka M., Calhaz-Jorge C., Castilla-Alcala J.A. et al.* Assisted reproductive technology in Europe: results generated from European registers by ESHRE. Preliminary results. *Hum Reprod.: Abstracts of the 30th Annual Meeting of the ESHRE*, 2014: 54–55.
34. ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum. Reprod. Update*. 2007;13(6):515–526.
35. *Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P., Priest K., Scott H., Haan E.A., Chan A.* Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(19):1803–1813.
36. *Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P., Liebaers I.* Follow-up of children born after ICSI. *Hum. Reprod. Update*. 2002; 8(2):111–116.
37. *Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H.* Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014, 12:22.

Поступила 07.12.15

Принята в печать 22.12.15

Received 07.12.15

Accepted 22.12.15

THE MALE FACTOR IN CHILDLESS MARRIAGE – PROBLEM-SOLVING STRATEGIES

V. A. Bozhedomov

Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology (Head-Academician of the RAS, Prof. G.T. Sukhikh), IPEP, I.M. Sechenov First MSMU, Department of Clinical Andrology, FATHCW of Medical Institute (Head. - Dr.Med.Sci., Prof. I.V.Vinogradov), Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Corresponding author: V.A. Bozhedomov –
e-mail: vbojedomov@mail.ru

This paper proposes a three-level care system for men from involuntarily childless couples. The proposal is based on the experience of federal and regional clinics of urology and gynecology, respective departments for postgraduate education and on the analysis of scientific literature.

Using three-stage comprehensive prevention of male infertility factor and recurrent pregnancy loss is substantiated. Up-to-date requirements for equipping andrology laboratories and testing sperm quality are outlined. The prospects and limitations of surgical and medical treatment modalities and assisted reproductive technologies are described.

Keywords: *childless marriage, sperm, oxidative stress, sperm chromatin, DNA fragmentation, acrosome reaction, varicocele, prostatitis, infertility treatment*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Bozhedomov V.A. The male factor in childless marriage – problem-solving strategies. Urologiia. 2016;1(Suppl. 1):00–00 (in Russian).

Сведения об авторе:

Божедомов В.А. – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и кафедры клинической андрологии ФПКМР медицинского института ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», научный руководитель по андрологии и репродукции ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ; e-mail: vbojedomov@mail.ru