

При поддержке



БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

Методическое пособие
для акушеров-гинекологов,
репродуктологов, урологов
и врачей смежных специальностей



ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ® —
СБАЛАНСИРОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ
КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Способствует повышению концентрации и подвижности сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама

Алгоритм обследования пациенток с бесплодием



Пестрикова Татьяна Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЙ ДОКУМЕНТ

«Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения)», 2018 г.

Составители:

- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация репродукции человека

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером. Вмешательства по поводу бесплодия могут быть начаты и ранее 1 года, основываясь на данных медицинского, сексуального и репродуктивного анамнеза, возраста, данных физикального обследования и диагностических тестов.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и требованиями Министерства здравоохранения РФ, МКБ-10 является единственным нормативным документом формулировки и учета диагнозов в системе здравоохранения на территории страны:

- N97.** Женское бесплодие (включены: неспособность забеременеть, стерильность женская; исключены: относительное бесплодие).
- N97.0.** Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.
- N97.1.** Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).

N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).

N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.

N97.4. Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.

N97.8. Другие формы женского бесплодия.

N97.9. Женское бесплодие неуточненное.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОСТЬ

При бесплодии пациентке показана консультация врача акушера-гинеколога; при необходимости проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) показана консультация врача-репродуктолога. При наличии инфекций, передающихся половым путем (ИППП), следует провести консультацию у врача-дерматовенеролога; при наличии эндокринной патологии – консультацию врача-эндокринолога. При выявлении мужских факторов бесплодия полового партнера направляют к урологу/андрологу. При наличии генетических факторов требуется консультация генетика и т.д.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТКИ У ГИНЕКОЛОГА

I ВИЗИТ/ПОСЕЩЕНИЕ

Опрос

1. Оценка жалоб включает данные о длительности бесплодия, нарушениях общего самочувствия.
2. Соматический/семейный анамнез уточняет наличие экстрагенитальной патологии (включая оперативные вмешательства), вредных привычек.



3. Гинекологический анамнез уточняет характер менструальной функции, половой жизни, наличие беременностей (их течение и исход), а также наличие гинекологической патологии, включая оперативные вмешательства, наличие ИППП.

Общий осмотр

Необходимо определить тип телосложения (нормостенический, астенический, гиперстенический); тип распределения подкожной жировой клетчатки; состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек; тип оволосения; рассчитать индекс массы тела (ИМТ), степень развития и состояния молочных желез путем осмотра и пальпации для определения узловых образований и наличия галактореи; провести пальпацию периферических лимфатических узлов.

Гинекологический осмотр

1. Включает бимануальное исследование и осмотр с помощью влагалищных зеркал.
2. Проводится измерение pH влагалищного содержимого; забор материала для микроскопии мазков, полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики), цитологическое исследование (результаты обследования забора биологических материалов готовятся в течение 5–7 дней).

Для проведения лабораторного исследования на первом визите дают направление на определение:

1. уровня прогестерона в крови (за 7 дней до менструации) для оценки овуляции;
2. уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови для определения овариального резерва;
3. базальной концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ), АМГ, пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), общего тестостерона (Т), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе, которое проводится на 2–5-й день менструального цикла;
4. результатов общего анализа крови и мочи;
5. наличия антител к вирусу гепатита В, С; бледной трепонеме; вирусу иммунодефицита человека;
6. показателей спермограммы полового партнера.

Для проведения обследования на первом визите дают направление для определения:

1. размеров матки и яичников, диагностики новообразований матки и ее придатков, аномалий развития внутренних половых органов, патологических процессов в эндометрии (полипы, гиперплазия, хронический эндометрит), толщины эндометрия с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза;
2. овуляции с помощью ультразвукового мониторинга, который позволяет оценить рост и созревание фолликулов, произошедшую овуляцию, формирование желтого тела.

II ВИЗИТ/ПОСЕЩЕНИЕ

Во время второго визита (через 7 дней) по данным результатов обследования пациенток происходит верификация диагноза.

1. При постановке диагноза **эндокринных форм бесплодия возможны два варианта:**
 - коррекция массы тела;
 - коррекция гиперпролактинемии;
 - овариальная стимуляция для естественного зачатия;
 - лечение бесплодия в программах ВРТ при неэффективности циклов овариальной стимуляции.
2. При подозрении на **трубное бесплодие** необходимо провести гистеросальпингографию (ГСГ) или соногистеросальпингографию для оценки состояния маточных труб либо лапароскопию.
3. При подозрении на **маточную форму бесплодия** необходимо провести гистероскопию (с биопсией эндометрия при необходимости); соногистеросальпингоскопию; ГСГ.
4. При подозрении на **женское бесплодие цервикального происхождения** необходимо провести кольпоскопию; офисную цервико- и гистероскопию.
5. При подозрении на **женское бесплодие, комбинированное с мужскими факторами**, необходимо:
 - направить полового партнера к врачу-урологу, андрологу;
 - бесплодным мужчинам, которым не удается обеспечить возможность зачатия естественным путем, показано применение ВРТ.

6. При подозрении на другие формы бесплодия (эндометриоз) необходимо провести лапароскопию с патоморфологическим исследованием удаленной ткани. Хирургическое вмешательство выполняется с деструкцией или удалением пораженной ткани и максимальным сохранением яичниковой ткани.

7. При верификации диагноза «женское бесплодие неуточненное» – это форма бесплодия, когда в процессе обследования на амбулаторном этапе у супружеской пары не выявлены причины бесплодия, т.е. женщина имеет регулярный менструальный цикл, сохраненную овуляцию, сохраненный овариальный резерв, проходимые маточные трубы и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенные гинекологические операции, а партнер – фертильную сперму. Тактика включает:

- проведение ВРТ;
- хирургическое лечение оправдано в качестве 2-й линии при безуспешных попытках лечения с применением ВРТ или по показаниям, возникающим в процессе лечения.

III ВИЗИТ/ ПОСЕЩЕНИЕ

Во время третьего визита (через 14–20 дней), по данным результатов обследования пациенток, происходит верификация диагноза.

1. После верификации трубно-перитонеального бесплодия:

- консервативное лечение, направленное на достижение беременности при данной форме бесплодия, неэффективно;
- методом достижения беременности является применение ВРТ.

2. После верификации маточной формы бесплодия:

- хирургическое лечение (лапарогистероскопия); выбор и объем хирургического пособия определяется особенностями патологических изменений матки и ее полости;
- консервативное лечение оправдано после проведения хирургического вмешательства только в качестве компонента комплексного восстановительного лечения, для улучшения условий наступления беременности;
- Лечение в программах ВРТ – при отсутствии внутриматочной патологии.

3. После верификации женского бесплодия цервикального происхождения:

- хирургическая коррекция;
- программы ВРТ.

4. После верификации других форм бесплодия (эндометриоз) на основании данных лапароскопии:

- медикаментозная терапия эндометриоза прогестагенами и агонистами гонадолиберинов (аГнРГ) рекомендуется только для лечения болевого синдрома при эндометриозе;
- медикаментозная терапия аГнРГ в течение 3–6 мес при распространенном инфильтративном эндометриозе улучшает частоту наступления беременности перед применением ВРТ;
- программы ВРТ после хирургического лечения следует рекомендовать женщинам с эндометриозом III–IV стадии и нарушением проходимости маточных труб независимо от возраста пациентки и фертильности мужа.

Наблюдение на данном этапе не должно превышать 6 мес, таким образом у нас есть 6 мес на нутритивную поддержку пары. В этот

Эффективность лечения пациенток с бесплодием оценивается на основании верификации беременности.

БИОХИМИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ – беременность, диагностированная только путем определения β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в сыворотке крови или в моче.

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ – беременность, диагностированная путем визуализации при УЗИ одного или более плодных яиц или наличия достоверных клинических признаков беременности. Кроме маточной беременности, термин включает клинически подтвержденную эктопическую беременность.

период целесообразно решать вопрос о до-
тации витаминов и микроэлементов, и если
для женщин использование витаминно-мине-
ральных комплексов (ВМК) – рутинная практи-
ка, то для мужчин назначение ВМК широко не
используется. Тем не менее для мужчин соз-
даны биологически активные добавки (БАД),
содержащие все необходимые компоненты
для поддержания сперматогенеза.

На этапе подготовки к программам ВРТ це-
лесообразно рекомендовать партнеру ан-
тиоксидантные комплексы с целью улучше-
ния показателей спермограммы и анти-
оксидантной защиты в целом, например
АндроДоз. Ряд исследователей подчерки-
вают, что использование БАД АндроДоз вы-
сокоэффективно и может позволить доби-

ваться положительных результатов. В ходе ис-
следования было продемонстрировано ста-
тистически значимое улучшение показате-
лей спермограммы. АндроДоз можно счи-
тать эффективным и безопасным сред-
ством нутритивной поддержки, он может
быть рекомендован к применению пациен-
тами с патоспермией при подготовке пары
к беременности. Стоит обратить внимание
на длительность приема и объяснить паци-
ентам необходимость контроля приема ан-
тиоксидантных препаратов. Так, рекоменду-
ется принимать антиоксидантные комплек-
сы от 1 до 12 мес (оптимально начинать при-
ем за 3 мес до предполагаемого оплодо-
творения, продолжать – до наступления бе-
ременности) [1, 2].

Литература

1. Алчинбаев М.К., Медеубеков У.Ш., Хусаинов Т.Э., Мухамеджан И.Т.
Новые подходы к лечению патоспермии. Урология. 2013; 2: 46–9.

2. Божedomов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В. Нормализация ак-
росомальных реакций сперматозоидов в результате комплексной те-
рапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой. Проблемы репро-
дукции. 2009; 9 (6): 49–52.



ВИДЕО-ЛЕКЦИЯ

«ЖЕНСКОЕ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ»

ЛЕКТОРЫ:

СМОЛЬНИКОВА ВЕРОНИКА ЮРЬЕВНА

д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных
технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова

КАЗАРЯН ЛИЯ МИХАЙЛОВНА

к.м.н., главный врач Клиники Репродукции и Генетики Next Generation Clinic

СТРИЖОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

к.м.н., заведующая отделением ВРТ ОП ЖК ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»



Ановуляторное бесплодие



Зефирова Татьяна Петровна –

д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии,
КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Нарушения на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также другие заболевания эндокринных желез приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, формированию ановуляции и бесплодия. Ановуляция – это нарушение процесса роста и созревания доминантного фолликула с персистенцией большого количества малых антральных фолликулов. Ановуляция сопровождается нарушением стероидогенеза.

Эндокринным бесплодием следует считать отсутствие беременности в течение 12 мес, связанное с нарушением овуляции: ановуляцией (отсутствием овуляции) или олигоовуляцией (редкими овуляциями). В структуре причин бесплодия нарушение овуляции занимает 25–27%.

ВОЗ КЛАССИФИЦИРУЕТ НАРУШЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ НА 4 ГРУППЫ:

1. Группа I: гипогонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадизм).

Характерна первичная или вторичная аменорея с низким уровнем гонадотропинов и эстрогенов в сыворотке крови.

2. Группа II: нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (синдром поликистозных яичников – СПКЯ).

Эндокринопатия, ассоциированная с гиперандрогенией, ановуляторным бесплодием, метаболическими нарушениями.

3. Группа III: гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция.

Различают первичную форму яичниковой недостаточности (дисгенезия гонад) и вторичную форму (генетическая, идиопатическая, аутоиммунная, ятрогенная).

4. Группа IV: гиперпролактинемия.

Гиперпролактинемия опухолевого генеза обусловлена лактотрофными аденомами гипофиза (пролактиномами). Гиперпролактинемия неопухолевого генеза (функциональная) встречается при заболеваниях почек, первичном гипотиреозе, при приеме нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиатов, анестетиков, комбинированных оральных контрацептивов и др.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ РАЗЛИЧАЮТСЯ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ:

Ранний репродуктивный период

- эндокринопатии
- нейроинфекции
- травмы головного мозга
- другие причины (воздействие стресса, низкая масса тела, физические нагрузки)

Средний репродуктивный период

- СПКЯ
- гиперпролактинемия различного происхождения
- воспалительные заболевания половых органов, последствия аборт
- патология щитовидной железы и надпочечников
- состояния после осложненных родов

Поздний репродуктивный период

- угасание функции яичников, истощение овариального резерва
- снижение чувствительности яичников
- соматические заболевания
- все причины, характерные для среднего репродуктивного периода



Клинико-лабораторные характеристики при различных формах ановуляции

Характер ановуляции	Клинико-лабораторные характеристики
Гипогонадотропная Гипоэстрогенная	- отсутствие самостоятельных менструаций, реже – олигоменорея - низкие концентрации гонадотропинов (ЛГ < 3,0 МЕ/л) и Е2 в сыворотке крови - отрицательная проба с гестагенами (реже – положительная проба при ФГА) - положительная эстроген-прогестероновая проба
Нормогонадотропная Нормоэстрогенная	Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)», 2015 г.
Гипергонадотропная Гипоэстрогенная	- олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4–6 мес - уровень ФСГ в крови более 25 МЕ/л в 2 исследованиях с интервалом не менее 4 нед - снижение уровня Е2 в крови
Гиперпролактинемия	Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по гиперпролактинемии», Министерства здравоохранения РФ, 2015 г.

Наличие овуляции определяется по данным УЗИ и путем исследования уровня прогестерона в крови через 5–7 дней после предполагаемой овуляции или за 5–7 дней до предполагаемой менструации. Критерием, подтверждающим овуляцию, следует считать наличие в яичнике желтого тела и уровень прогестерона >10 нмоль/мл. Возможно использования мочевого теста на овуляцию, позволяющего исследовать уровень ЛГ в моче. Коммерческие тесты идентифицируют пик ЛГ за 1–2 дня до овуляции и помогают определить период времени с максимальной вероятностью зачатия, соответствующий дню положительного теста и последующим двум дням.

Диагностические критерии ановуляции:

- нарушение менструального цикла (аменорея, олигоменорея);
- монотонно низкие уровни гормонов – лютеинизирующего (до 4 МЕ/л), ФСГ (до 3 МЕ/л), эстрадиола (не более 150 пмоль/л);
- уменьшенная толщины эндометрия по УЗИ (не более 5 мм);
- объем яичников не более 3–4 см³;
- единичные антральные фолликулы до 2–3 мм в диаметре.

Также ановуляция может иметь место у женщин

- с регулярным менструальным циклом;
- при нормальном уровне гонадотропинов, но без овуляторных пиков;
- при отсутствии доминантных фолликулов, желтого тела;
- при размере яичников в пределах нормы, содержащих антральные фолликулы диаметром до 8–10 мм.

В терапии ановуляторного бесплодия, помимо коррекции причин, приводящих к ановуляции, основную роль для естественного зачатия играет не прямая и прямая индукция овуляции с применением гормональных препаратов. Лечение бесплодия в программах ВРТ рекомендовано при неэффективности циклов овариальной стимуляции.

Показания для применения методов ВРТ:

- созревание в цикле овариальной стимуляции более 3 фолликулов;
- неэффективность циклов овариальной стимуляции;
- сочетание с другими факторами бесплодия (мужское, трубно-перитонеальное).

Принципы терапии ановуляторного бесплодия в зависимости от причин ановуляции

Характер ановуляции	Методы стимуляции овуляции
Гипогонадотропная Гипоэстрогенная	• кломифен (при достаточном уровне эстрадиола) • препараты группы менотропинов, содержащих комбинацию ФСГ и ЛГ
Нормогонадотропная Нормоэстрогенная	• кломифен (первая линия терапии) • овариальная стимуляция гонадотропинами (вторая линия терапии) или лапароскопия
Гипергонадотропная Гипоэстрогенная	• рекомендуются программы ВРТ • при первичной недостаточности яичников – донация ооцитов
Гиперпролактинемия	• терапия агонистами дофамина • пациенткам с микро- или макроаденомами, резистентными к лечению агонистами дофамина, – рассмотреть вопрос о хирургическом лечении

Литература

Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. М., 2019.
Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril 2017; 108 (3): 393–406.

Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2015; 288 р.
NICE Guideline "Fertility problems: assessment and treatment". September 2017.

Бесплодие трубного происхождения

Трубное бесплодие обусловлено нарушением проходимости маточных труб вследствие аномалии развития, в результате перенесенного воспаления (сальпингита) или отсутствия маточных труб. В воспалительный процесс могут вовлекаться яичник (сальпингоофорит, аднексит) и брюшина малого таза. Бесплодие, связанное с сочетанием непроходимости маточных труб и спаечным процессом, в отечественной практике получило название «трубно-перитонеальное». Как правило, преобладает трубный фактор (35–40%), а перитонеальная форма встречается реже (9,2–34%). В целом частота трубно-перитонеального бесплодия в России составляет 25–70% в структуре бесплодия.

Этиологические факторы:

- воспалительные заболевания органов малого таза;
- внутриматочные манипуляции, в том числе искусственные аборт и диагностические выскабливания полости матки;
- перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости;

- эндометриоз;
- туберкулез внутренних половых органов.

Наиболее грозное осложнение трубного бесплодия, возникшего на фоне функциональной или частичной органической непроходимости маточных труб, – внематочная беременность.

С целью диагностики состояния маточных труб рекомендовано проведение гистеросальпингографии (ГСГ) или соногистеросальпингографии.

Возможные результаты при ГСГ:

- непроходимость маточных труб в интерстициальном или истмическом отделах (визуализация маточных труб до истмического отдела);
- непроходимость маточных труб в ампулярном отделе (визуализация маточных труб на всем протяжении, отсутствие излития контрастного вещества в брюшную полость);
- увеличение размеров маточных труб (сактосальпинкс);

- неравномерное распределение контрастного вещества в малом тазу, подтянутость труб к костным ориентирам таза, излитие контраста в небольшом количестве (затрудненная проходимость труб).

ЛЕЧЕНИЕ

- Консервативное лечение, направленное на достижение беременности при трубно-перитонеальном бесплодии, неэффективно.
- Метод достижения беременности первого выбора – применение ВРТ.
- Лапароскопия проводится при наличии показаний. Во время лапароскопии можно коагулировать и разделять спайки, удалять сопутствующие новообразования, которые могут препятствовать зачатию и вынашиванию беременности, – ретенционные кисты яичников, интрамуральные и субсерозные миомы матки, очаги эндометриоза.

Виды реконструктивно-пластических операций при трубно-перитонеальном бесплодии с использованием эндовидеохирургии:

- сальпинголизис (освобождение маточных труб от деформирующих их спаечных сращений);

Литература

Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. М., 2019.
Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WLDM, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane database Syst Rev [Internet] 2015; (7): CD010537.

- фимбриопластика (восстановление входа в воронку маточной трубы);
- сальпингостомия (создание нового отверстия в зарощенном ампулярном отделе);
- тубэктомия при наличии гидросальпинксов перед применением ВРТ.

Хирургический подход, основанный на односторонней сальпингэктомии, считается безопасным, без отрицательного воздействия на резерв яичников и их реакцию на контролируемую стимуляцию, но при этом с положительным эффектом на частоту наступления беременности. Данные относительно двусторонней сальпингэктомии и резерва яичников противоречивы.

Критерии отбора для хирургического лечения:

- возраст до 35 лет;
- сохраненный овариальный резерв;
- подтвержденная овуляция;
- отсутствие патозооспермии у партнера.

Повторные реконструктивно-пластические операции на маточных трубах для восстановления их проходимости и достижения беременности не показаны ввиду их неэффективности.

Noventa M, Gizzo S, Saccardi C, Borgato S, Vitagliano A, Quaranta M et al. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. 88 Ovarian Res [Internet] 2016; 9 (1): 74.
NICE Guideline "Fertility problems: assessment and treatment". September 2017.

Женское бесплодие маточного происхождения



Зефирова Татьяна Петровна –

д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии,
КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Женское бесплодие маточного генеза связано с нарушением процесса имплантации в связи с анатомическими или функциональными отклонениями в состоянии матки, которые могут носить врожденный или приобретенный характер. **К их числу относятся:**

- удвоение тела матки (с удвоением влагалища и шейки матки или другие);
- двурогая матка и однорогая матка;
- хроническая воспалительная болезнь матки;
- полип тела матки и полип;
- лейомиома и доброкачественные новообразования матки;
- внутриматочные синехии;

В структуре причин женского бесплодия частота маточного фактора составляет около 50%.

ДИАГНОСТИКА ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:

- сбор анамнеза (внимание на наличие маточных кровотечений, перименструальных и межменструальных кровянистых выделений, болевого синдрома, ранее перенесенных инфекций, передающихся половым путем, внутриматочных манипуляций);
- УЗИ органов малого таза;
- гистероскопия по показаниям (с биопсией эндометрия при необходимости);
- соногистеросальпингоскопия, ГСГ (при удвоении матки, двурогой и однорогой матке, полипах тела матки, лейомиоме);
- МРТ (при аномалиях развития матки и лейомиоме).

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПРИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Внутриматочная патология

Гистероскопия и гистерорезектоскопия

Отсутствие беременности в течение 6–12 мес (в зависимости от возраста и анамнеза пациентки) после окончания лечения или в течение 6–12 мес (в зависимости от возраста и анамнеза пациентки) с момента начала достижения беременности после проведенного хирургического лечения

Вспомогательные репродуктивные технологии

ЛЕЧЕНИЕ

- Хирургическое лечение при аномалиях развития матки, лейомиоме, гиперплазии и полипах эндометрия (лапарогистероскопия). Необходимость оперативного лечения, его выбор и объем определяется особенностями патологических изменений матки и ее полости.
- Консервативное лечение рекомендовано после проведения хирургического вмешательства как компонент восстановительного лечения, для улучшения условий наступления беременности.

Период ожидания наступления беременности после операции на матке – не более 1 года при условии проходимости маточных труб, сохраненной овуляции, нормальном овариальном резерве и отсутствии мужского фактора бесплодия. При отсутствии хотя бы одного из этих условий показано направление для лечения в программы ВРТ по окончании восстановительного периода после операции.

Варианты операций при маточной форме бесплодия:

- выскабливание полости матки под контролем гистероскопа (при наличии гиперплазии эндометрия);
- удаление полипа эндометрия с использованием гистероскопических манипуляторов;
- удаление субмукозного миоматозного узла, внутриматочных синехий, инородного тела в матке, перегородки полости матки.

Влияние миомы матки на способность к зачатию:

- Субсерозная миома не оказывает существенного влияния на способность к зачатию.
- Интрамуральная миома может быть связана с уменьшением вероятности зачатия и увеличением частоты самопроизвольных выкидышей.
- Субмукозная миома связана с уменьшением вероятности зачатия и увеличением частоты самопроизвольных выкидышей. При субмукозной лейомиоме есть данные об улучшении фертильности после миомэктомии.
- Эффект множественной лейомиомы различного размера на вероятность зачатия и рождаемость является неопределенным и

требует изучения. При больших размерах узла и большом количестве узлов миомэктомия может улучшать естественную фертильность.

Лекарственные средства не рекомендуются для консервативного лечения лейомиомы. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) могут быть использованы краткосрочно для предоперационной подготовки у пациенток с анемией.

Показания к хирургическому лечению лейомиомы матки:

- субмукозная лейомиома матки;
- интрамуральная лейомиома матки, деформирующая полость матки или имеющая признаки нарушения питания;
- субсерозная лейомиома матки с перешеечным расположением узла или при больших размерах узла (более 4–5 см) или имеющая признаки нарушения питания.

Программы ВРТ могут быть рекомендованы при одиночных или множественных интерстициальных миоматозных узлах до 4–5 см в диаметре, не деформирующих полость матки и не имеющих признаков нарушения питания; при одиночных или множественных субсерозных миоматозных узлах небольших размеров (до 4–5 см) и не имеющих признаков нарушения питания.

Внутриматочные синехии представляют собой патологию эндометрия, при которой происходит нарушение анатомической целостности полости матки за счет образования фибринозных спаек различной степени выраженности. Частота внутриматочных синехий может достигать 21,5%.

Причины синехий многочисленны и разнообразны, в том числе неполный аборт, неразвивающаяся беременность, остатки плацентарной ткани, пузырьный занос, послеродовое кровотечение, повторный кюретаж матки.

ДИАГНОСТИКА

- жалобы на нарушения менструального цикла по типу аменореи или гипоменореи;
- бесплодие и невынашивание беременности;

- УЗИ органов малого таза;
- ГСГ;
- соногистеросальпингография;
- гистероскопия.

Основной метод лечения – гистероскопический адгезиолизис (механический, электрический, лазерный). Эффективность хирургического лечения внутриматочных синехий достигает 85–90%, при этом репродуктивная функция восстанавливается всего у 23–35% женщин.

Литература

Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. М., 2019.

Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 393–406.

Эндометриозассоциированное бесплодие



Зорина Инна Михайловна –

к.м.н., врач гинеколог-репродуктолог сети центров репродукции и генетики «Нова Клиник»

КОДЫ ПО МКБ

- Другие формы бесплодия (МКБ-10/N97.8)
- Эндометриоз (МКБ-10/N80)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНА

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1, 2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе развития эндометриоза лежит иммунновоспалительная реакция тканей в ответ на выживание и рост эндометриоидных клеток в условиях гиперэстрогении, что сопровождается чрезмерной продукцией провоспалительных цитокинов, простагландинов и приводит к формированию болевого синдрома, бесплодия и невынашивания беременности.

Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия, составляет от 20 до 50% [4].

Факторы, способствующие развитию эндометриоза [1, 3]:

- ухудшение экологии;
- снижение иммунитета;
- стресс;
- вредные привычки;
- ранние, обильные и длительные менструации;
- обструктивные пороки развития;
- использование внутриматочных контрацептивов;
- спонтанные и искусственные прерывания беременности;

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее значимыми клиническими проявлениями эндометриоза являются:

- Тазовая боль (дисменорея, диспареуния, дисхезия и хроническая тазовая боль [5, 6].
- Бесплодие.
- Нарушения менструального цикла.
- Аномальные маточные кровотечения.
- Наличие опухолевидных образований (эндометриоидные кисты) в малом тазу [4].

Эндометриоз следует заподозрить у пациенток, включая молодых женщин до 17 лет, при наличии следующих симптомов [7]:

- Хроническая тазовая боль [8, 9].
- Дисменорея, негативно влияющая на качество жизни и повседневную активность.
- Диспареуния – боль во время и/или после полового акта.
- Гастроинтестинальные симптомы, связанные с менструацией, – боль в кишечнике, запоры или поносы, тенезмы.
- Симптомы со стороны мочевой системы, связанные с менструацией, например боль при мочеиспускании, появление крови в моче.
- Бесплодие в сочетании с одним или более симптомами.

Диагноз устанавливается на основании данных жалоб и анамнеза пациенток, физического обследования, а также данных инструментальных методов обследования (УЗИ органов малого таза, МРТ малого таза, диагностическая лапароскопия) [4].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Рекомендовано назначение УЗИ органов малого таза у пациенток с подозрением на эндометриоз в качестве первичной инструментальной диагностики заболевания [4, 10–17].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2).

Примечание

УЗИ необходимо провести для диагностики эндометриоза, даже если гинекологический осмотр не выявил патологии для диагностики эндометриомы и глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением кишечника, мочевого пузыря или мочеоточника.

- Использование МРТ малого таза не рекомендовано для рутинной диагностики эндометриоза [4, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Следует проводить МРТ, чтобы оценить степень глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением кишечника, мочевого пузыря или мочеоточника и при сочетанных заболеваниях – аденомиоз (узловой или кистозная форма) у пациенток репродуктивного возраста для выбора доступа и объема реконструктивно-пластической операции.

- Рекомендовано проведение лапароскопии для расширения возможности диагностического поиска при наличии симптомов заболевания и в случаях отсутствия патологии по данным осмотра, УЗИ или МРТ [4, 10, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Лапароскопия является «золотым стандартом» диагностики эндометриоза [4, 10].

- Рекомендовано проведение гистероскопии у пациенток с эндометриозом с целью исключения внутриматочной патологии при аномальных маточных кровотечениях (АМК), эндометриозассоциированном бесплодии при отсутствии эффекта от проводимого лечения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

При бесплодии у пациенток с эндометриозом и неэффективными двумя и более попытками ЭКО в анамнезе гистероскопия

является методом исключения внутриматочных синехий, эндометрита, пороков развития гениталий с одновременным удалением этих заболеваний или коррекции порока развития матки, а также оценки проходимости маточных труб [4].

- Рекомендована лапароскопия для верификации диагноза эндометриоза, определения степени распространения, клинических форм, выявления инфильтративного эндометриоза, эндометриом, сочетанных заболеваний [4, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Лапароскопия при подозрении на эндометриоз должна быть предложена в следующих ситуациях [4]: когда для пациентки приоритетным является наступление беременности; наличие болевого синдрома и отсутствие эффекта от консервативного лечения.

- Рекомендовано для подтверждения эндометриоза проведение патологоанатомического исследования операционного материала [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Положительный морфологический результат подтверждает диагноз эндометриоза, а отрицательный – не исключает его наличие. Во всех случаях эндометриоза яичников и глубокого инфильтративного эндометриоза необходима биопсия для уточнения малигнизации. Рекомендовано провести визуальную оценку состояния мочеоточников, мочевого пузыря, а также кишечника при подозрении на их вовлечение в инфильтративный процесс, при предоперационной подготовке провести специальное обследование для определения объема операции.

- Рекомендовано при проведении лапароскопии у пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием использовать стандартизованную методику и оценку индекса фертильности эндометриоза с учетом данных анамнеза и хирургического вмешательства (Endometriosis Fertility Index – EFI) [4, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

ЛЕЧЕНИЕ

Эндометриозом страдают до 50% инфертильных женщин, а 30–50% женщин с эндометриозом имеют бесплодие [4, 19]. Этапы лечения эндометриоза у женщин с бесплодием определяется клинической симптоматикой и стадией заболевания.

- Пациенткам с эндометриозассоциированным бесплодием не рекомендовано назначать гормональное лечение перед операцией, для улучшения спонтанного показателя наступления беременности, поскольку доказательства положительного эффекта гормональной терапии на фертильность отсутствуют [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано при оперативном лечении проведение энуклеации капсулы эндометриоидных кист, что улучшает частоту спонтанной беременности, уменьшает частоту рецидивирования по сравнению с дренированием/коагуляцией эндометриомы (≥ 3 –4 см) [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Удаление небольших эндометриом перед ЭКО не рекомендуется, особенно в случае повторных операций при подтвержденном диагнозе эндометриоза.

Тем не менее операция остается обязательной при наличии подозрительных результатов УЗИ и у женщин с синдромом тазовых болей.

Как выжидательная, так и хирургическая тактика при эндометриоме яичников у женщин, планирующих ВРТ, имеют потенциальные преимущества и риски, которые должны быть тщательно оценены перед принятием решения.

Требуется оценка овариального резерва (контроль АМГ и подсчет антральных фолликулов) перед планированием оперативного лечения у пациенток с эндометриомами яичников [7, 21].

- Рекомендовано перед подготовкой пациентки с эндометриозом к ЭКО назначение аГНРГ с заместительной «addback»-терапией от 3 до 6 мес до ЭКО, что коррелирует с увеличением частоты наступления беременности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано хирургическое лечение пациенток с бесплодием и эндометриозом при любой степени распространения процесса, что улучшает репродуктивный прогноз [4, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуются оперативное лечение лапароскопическим доступом при малых или умеренных формах эндометриоза, что улучшает показатели наступления беременности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано у пациенток с бесплодием при эндометриозе I/II стадии (AFS/ASRM) провести хирургическое удаление эндометриоза в полном объеме для повышения частоты живорождения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Оперативная лапароскопия у пациенток с эндометриозом, страдающих бесплодием, позволяет расширить поиск причин бесплодия, выявить сопутствующие нарушения или заболевания (воспаление, спаечный процесс, нарушения проходимости маточных труб) и провести их коррекцию.

- Рекомендовано пациенткам с бесплодием при эндометриозе I/II стадии по AFS/ASRM выполнить оперативную лапароскопию (иссечение или абляция очагов эндометриоза), включая адгезиолизис, а не только диагностическую лапароскопию, для улучшения фертильности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано у пациенток с бесплодием при эндометриозе I/II стадии по AFS/ASRM, наряду с механическим иссечением и коагуляцией, применять CO₂-лазерную вапоризацию очагов эндометриоза, так как она ассоциирована с более высокой частотой спонтанных беременностей [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Не рекомендовано пациенткам с эндометриозассоциированным бесплодием назначать гормональное лечение после операции в случае радикального удаления очагов для улучшения спонтанных показателей беременности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано использование методов ВРТ для достижения беременности после хирургического лечения женщинам с эндометриозом III–IV стадии и нарушением проходимости маточных труб **независимо от возраста пациентки и фертильности мужа**, при неэффективности хирургического лечения и консервативного лечения в течение 6–12 мес [4, 23].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендовано применение длинного протокола стимуляции функции яичников

с аГнРГ (по АТХ – аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) при использовании методов ВРТ у пациенток с эндометриозом при наличии бесплодия [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Примечание

Различия в эффективности протоколов стимуляции функции яичников с аГнРГ и антагонистов ГнРГ в программах ВРТ при эндометриозе не доказаны. Ультратонкий протокол с аГнРГ инфильтративном, распространенном эндометриозе может обладать преимуществом.

■ Не рекомендуется дополнительная гормонотерапия перед применением ВРТ пациенткам с аденомиозом II стадии распространения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

■ Рекомендовано назначение аГнРГ (по АТХ – аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона) в течение 3–4 мес при аденомиозе III–IV

стадии распространения для увеличения частоты наступления беременности при использовании методов ВРТ [4].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

■ Рекомендовано оперативное лечение узловой формы аденомиоза у пациенток с АМК [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание

Частота наступления беременности у пациенток с аденомиозом III–IV стадии не превышает 10–15%, так как ни один из видов лечения не позволяет создать благоприятных условий для имплантации эмбрионов. Единственным эффективным методом лечения аденомиоза является тотальная гистерэктомия. При наличии бесплодия у пациенток с узловой формой аденомиоза, сопровождающегося АМК, – возможно выполнение реконструктивно-пластической операции с максимальным удалением пораженной ткани для уменьшения маточных кровотечений и повышения возможности реализации репродуктивной функции.

Литература

1. Клинические рекомендации (протокол лечения). Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). М., 2019.
2. Адамян Л.В., Андреева ЕН, Аполихина И.А., и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В. Адамян. М.: 2013.
3. NICE Guideline. Endometriosis: diagnosis and management. September, 2017.
4. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М., 2020.
5. Cozzolino M et al. Variables associated with endometriosis-related pain: a pilot study using a visual analogue scale. In: Revista Brasileira de Gynecologia e Obstetricia/RBGO Gynecology and Obstetrics. 2019; 41 (03): 170–5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer & Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2011.
6. Latthe P et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC public health 2006; 6 (1): 177.
7. Guideline NICE. Endometriosis: diagnosis and management. 2017.
8. Овакимян А.С. Клиническая иммуноморфологическая характеристика хронической тазовой боли при различных формах наружного генитального эндометриоза. Дис. ... к-та мед. наук. М., 2016.
9. Ласкевич А.В. и др. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Проблемы Репродукции. 2017; 23 (6).
10. Dunselman GAJ et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human reproduction 2014; 29 (3): 400–12.
11. Адамян Л.В. и др. Диагностика эндометриоза. В кн.: Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012.
12. Van den Bosch T, Van Schoorbroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 51: 16–24.
13. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28 (5): 655–681.
14. Van Holsbeke C et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35 (6): 730–40.
15. Exacoustos C et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertil steril 2014; 102 (1): 143–50.
16. Noventa M et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. Fertil steril 2015; 104 (2): 366–83.
17. Barbieri RL. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis. OBG Manag 2017; 29: 8–11.
18. Abbott J et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertility and sterility 2004; 82 (4): 878–84.
19. Tomassetti C et al. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. BJOG: Int J Obstetrics Gynaecol 2020; 127 (1): 107–14.
20. Nisenblatt V et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2.
21. RCOG. Endometriosis. Information for you. 2021. <https://www.rcog.org.uk/>
22. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada et al. Endometriosis: diagnosis and management. SOGC clinical practice guideline no. 244. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32: S1–S28.
23. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. Fertil steril 2015; 104 (4): 764–70.
24. Коган Е.А., Калинина Е.А., Колотовкина А.В. и др. Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружно-генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2014; 8: 42–57.

Вспомогательные репродуктивные технологии: программы, методы, принципы маршрутизации пациентов



Стрижова Татьяна Владимировна –

к.м.н., заведующая отделением ВРТ ОП ЖК ГБУЗ
«ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»

Известно, что диагноз бесплодия должен быть выставлен женщине в случае отсутствия беременности в течение 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции. А пациенткам в возрасте 35 лет и старше – в течение 6 мес регулярной половой жизни. При наличии абсолютного фактора бесплодия (отсутствие матки, яичников, маточных труб, азооспермии и др.) следует незамедлительно направлять пациентку в профильное учреждение для решения вопроса о проведении программы вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ).

При отсутствии бесплодия программы ВРТ могут быть выполнены:

- при наличии показаний к преимплантационному генетическому тестированию (ПГТ);
- при сексуальных нарушениях;
- ВИЧ-инфицированным дискордантным парам.

С каждым годом количество проводимых циклов ВРТ в нашей стране прогрессивно растет. По данным регистра ВРТ Россий-

ской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ), за 2018 г. выполнено более 145 тыс. циклов ВРТ. Для решения проблемы рождаемости в Российской Федерации был разработан национальный проект «Демография», который рассчитан показать результаты в 5-летний срок, на период с 2019 по 2024 г. Одним из целевых показателей является увеличение суммарного коэффициента рождаемости (до 1,7 детей на одну женщину). В рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования осуществляется базовая программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), криоконсервация эмбрионов (при наличии показаний) и перенос криоконсервированных эмбрионов в полость матки (ПРЭ). Стоимость лечения определяется территориальным фондом ОМС (ТФОМС) ежегодно.

Следует отметить, что на сегодняшний день для отбора пациенток в базовую программу ВРТ за счет средств ТФОМС возраст пациентки не является ограничением. Количество программ ЭКО для одной пациентки не должно быть более двух за год, а программ ПРЭ – не более четырех (Информационно-

С 2013 г. лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) включено в программу государственных гарантий и финансируется за счет средств фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС). Программа пролонгирована Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. и на плановый период 2022 и 2023 гг.».

Такой метод лечения бесплодия, как перенос размороженных эмбрионов в полость матки (ПРЭ), также возможен за счет средств ФОМС (Информационно-методическое письмо Минздрава РФ 15-4/682-07 от 26.02.2018 «О совершенствовании медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ»).

методическое письмо Минздрава РФ 15-4/682-07 от 26.02.2018 «О совершенствовании медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ»).

С 1 января 2021 г. отбор и лечение пациенток для базовой программы ЭКО и ПРЭ осуществляются согласно новому порядку – Приказ Минздрава РФ №803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их использованию».

Базовой программой ВРТ является программа ЭКО, в которую включены следующие этапы:

- овариальная стимуляция;
- пункция фолликулов яичников для получения ооцитов;
- инсеминация ооцитов специально подготовленной спермой мужа/партнера методом ЭКО или путем инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ);
- культивирование эмбрионов;
- перенос эмбрионов в полость матки;
- криоконсервация эмбрионов/половых клеток (при наличии показаний);
- размораживание их с последующим переносом в полость матки размороженного эмбриона.

В случае, когда пациентке для достижения беременности необходимо использование донорского материала (донорские яйцеклетки, донорская сперма, донорские эмбрионы), она также может претендовать на программу ЭКО за счет средств ТФОМС, при этом донорский материал приобретает пациенткой за собственные средства или за счет иных средств.

Согласно новому приказу Минздрава РФ №803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их использованию» определены ограничения для базовой программы ЭКО. В новом порядке прописаны четкие маркеры сниже-

ния овариального резерва (для программы ЭКО), а именно:

- уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови менее 1,2 нг/мл;
- количество антральных фолликулов менее 5 в обоих яичниках при проведении ультразвукового исследования (УЗИ).

Также ограничениями для базовой программы ЭКО и ПРЭ являются состояния, при которых есть необходимость коррекции органов репродуктивной системы, показано суррогатное материнство.

Острые воспалительные заболевания любой локализации являются ограничением для программ ВРТ до момента их устранения.

При обращении женщины с отсутствием беременности в течение длительного времени перед врачом стоит непростая задача – в кратчайшие сроки определить фактор бесплодия или их сочетание и выбрать дальнейшую тактику ведения. Поэтому следует придерживаться определенного алгоритма обследования супружеской пары.

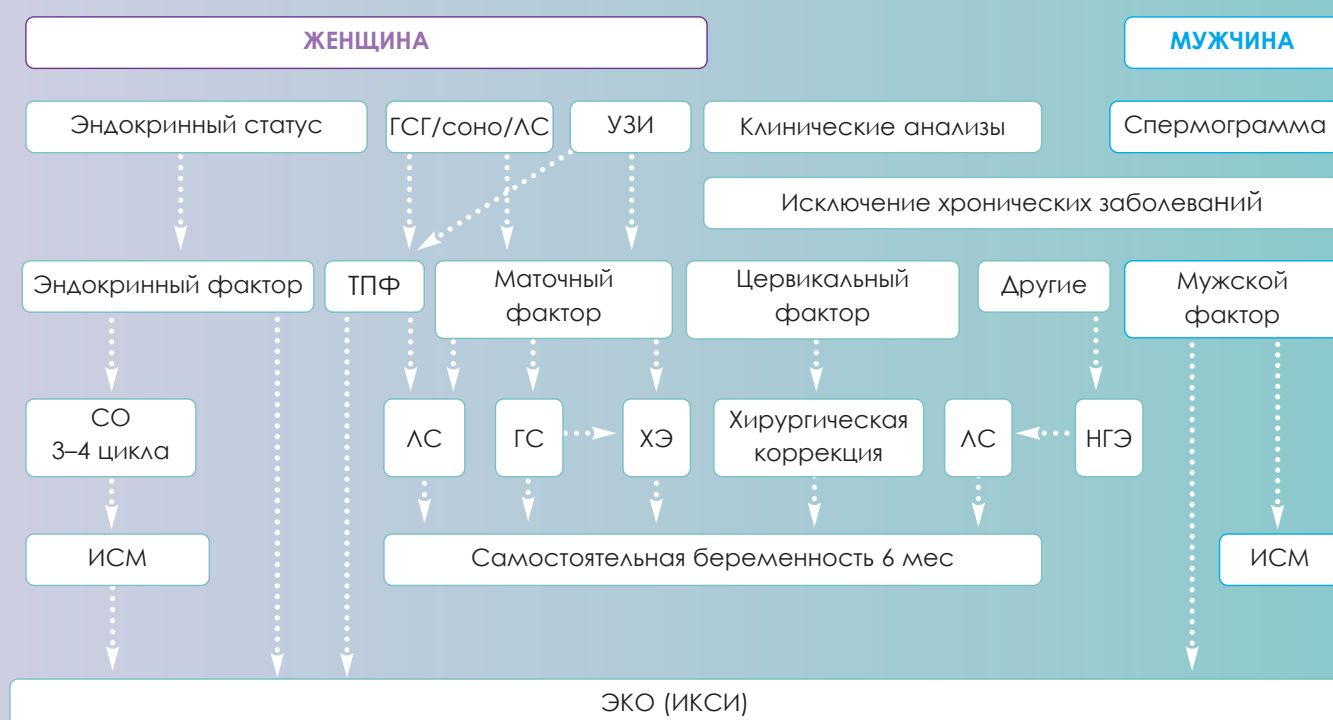
Диагностика необходима и важна для понимания причины/фактора бесплодия. В зависимости от фактора бесплодия выбирается дальнейшая тактика ведения пациентки и супружеской пары (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 376 с.). Ниже приведен алгоритм, позволяющий не только определить причину бесплодия, но и выбрать тактику ведения в зависимости от причины бесплодия.

Основными методами ВРТ считают:

- классическая/базовая программа ЭКО (овариальная стимуляция, получение ооцитов, оплодотворение их спермой, культивирование эмбрионов и перенос их в полость матки);

Перечень необходимого обследования отображен в клинических рекомендациях Минздрава РФ по женскому бесплодию, по мужскому бесплодию, также в приказе Минздрава РФ №803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их использованию» (приложение №4), [Женское бесплодие. Современные подходы к диагностике и лечению. Клинические рекомендации (протокол лечения), 2018].

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАР С БЕСПЛОДИЕМ



Примечание. СО – стимуляция овуляции, ЛС – лапароскопия, ГС – гистероскопия, ХЭ – хронический эндометрит, НГЭ – наружный генитальный эндометриоз, ИСМ – инсеминация спермой мужа, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

- программа ЭКО в естественном цикле – без стимуляции яичников, с получением одного ооцита, его оплодотворением и переносом в полость матки;
- программа ЭКО с использованием донорских ооцитов (ДО), спермы донора (СД);
- программа суррогатного материнства (СМ) – перенос эмбриона генетических родителей в полость матки другой женщины с целью вынашивания беременности;

- программа ЭКО/ИКСИ (ИМСИ, ПИКСИ) – интраплазматическая инъекция сперматозоида;
- программа переноса размороженных эмбрионов (ПРЭ, криоперенос);
- программа ЭКО с проведением преимплантационного генетического тестирования.

Программа внутриматочной инсеминации спермой мужа/партнера/донора (ВМИ/ИИ/ИСМ/ИСД) не является методом ВРТ.

Преимплантационное генетическое тестирование. Когда оно желательно и может ли осуществляться за счет ФОМС?



Стрижова Татьяна Владимировна –

к.м.н., заведующая отделением ВРТ ОП ЖК ГБУЗ
«ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ, ранее использовался термин преимплантационная генетическая диагностика – ПГД) – представляет собой метод выявления генетических заболеваний у эмбриона перед имплантацией, т.е. до начала беременности.

Для анализа проводится биопсия одного бластомера у эмбриона, находящегося на стадии дробления 4–10 бластомеров (2–3-е сутки культивирования). При материнском носительстве генетической патологии возможна биопсия 1 и 2-го полярных телец яйцеклетки до оплодотворения.

В последнее время биопсию трофэктодермы (внешнего слоя клеток) проводят на стадии бластоцисты (5–6-е сутки развития эмбриона). Эмбрион подвергается криоконсервации с последующим переносом его в полость матки при условии нормального результата.

Данный метод позволяет повысить вероятность рождения ребенка без диагностируемого генетического заболевания. ПГТ является дополнительной процедурой к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) и требует экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

МЕТОДЫ ПГТ

■ **Метод FISH** (флуоресцентная гибридизация *in situ*) применяется для числовых и структурных хромосомных нарушений. Обычно проводится для анализа числовых

нарушений трех, пяти или семи хромосом, чаще всего хромосом 13, 18, 21, X и Y.

■ **Метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах** (англ. *array comparative genomic hybridization* – aCGH). Позволяет протестировать все хромосомы одновременно.

■ **Метод высокопроизводительного секвенирования** (англ. *next generation sequencing* – NGS) указывает на наличие мозаицизма у преимплантационных эмбрионов, являясь более точным для диагностики хромосомных аномалий.

РАЗНОВИДНОСТЬ ПГТ

■ **ПГТ-А** (преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии) – для обнаружения количественных аномалий (для обнаружения увеличения или уменьшения количества хромосом эмбрионов).

■ **ПГТ-СР** (преимплантационное генетическое тестирование на структурные нарушения) – для обнаружения структурных аномалий одной или нескольких хромосом, т.е. аномалий, вызванных разрывом или неправильным соединением хромосомных сегментов: транслокации, делеции, дупликации, инсерции, кольцевая хромосома или инверсии.

■ **ПГТ-М** (преимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания) – для обнаружения мутаций или нарушений в последовательности ДНК одного гена.



Показания:

- наличие генетической патологии у женщины/мужчины, родственников;
- наследственные X-сцепленные заболевания;
- рождение детей с наследственными заболеваниями;
- невынашивание беременности в анамнезе;

- неудачи программ ВРТ (ЭКО);
- возраст женщины старше 35 лет, мужчины старше 45 лет.

ДОКУМЕНТЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ НАМ РАБОТАТЬ С ПГТ

Решение о проведении ПГТ принимается пациентами после консультации репродуктолога, уролога-андролога и генетика.

Протоколы ВРТ (овариальной стимуляции)

1. Протоколы с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона – аГнРГ (трипторелин 0,1 мг или 3,75 мг):

- стандартный длинный протокол (с 21-го дня менструального цикла);
- сверхдлинный протокол (ultra-long);
- длинный протокол с низкими дозами аГнРГ;
- короткий протокол с аГнРГ (flare-up protocol);
- короткий протокол с микродозами аГнРГ (micro-dose flare-up protocol).

Возможно его применение у пациенток:

- с нормальным/низким овариальным резервом при эндометриозассоциированном бесплодии;
- с миомой матки;
- гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе;
- при асинхронном росте фолликулов в предыдущих программах.

Преимущества:

- «управляемость» протокола стимуляции;
- синхронность роста фолликулов;
- получение «зрелых» ооцитов.

Недостатки:

- высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников;
- увеличение сроков стимуляции;
- увеличение дозы гонадотропинов;
- повышение стоимости протокола;
- дискомфорт из-за симптомов гипоэстрогении («приливы»).

На 3–4-й день лечебного цикла подключаются гонадотропины: рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон – рФСГ (Гонал-Ф, Примапур), человеческие менопаузальные гонадотропины – чМГ (Менопур). Введение их продолжается в течение 10–14 дней. Введение аГнРГ продолжается до момента введения триггера овуляции.

В качестве триггера овуляции используют препараты хорионического гонадотропина человека – ХГЧ (Прегнил,

Овитрель). Через 34–36 ч производится трансвагинальная пункция фолликулов для получения фолликулярной жидкости и яйцеклеток. Необходимо проконтролировать, чтобы пациентка ввела препарат ХГЧ строго в определенное время.

2. Протоколы с антГнРГ (со 2–3-го дня менструального цикла)

Отмечается мировая тенденция к преимущественному использованию данного протокола.

Начинают протокол стимуляции с назначения гонадотропинов (на 2–3-й день менструального цикла).

Препараты антГнРГ (Цетрореликс 0,25 мг, Ганиреликс 0,25 мг) назначают в процессе овариальной стимуляции в течение 3–5 дней до введения триггера овуляции:

- с 6-го дня назначения гонадотропинов (рФСГ – Гонал-Ф, Примапур);
 - при достижении диаметра фолликулов 14 мм.
- В качестве триггера овуляции используют:
- препараты ХГЧ (Прегнил, Овитрель);
 - аГнРГ с целью профилактики синдрома гиперстимуляции яичников.

Возможно применение у пациенток:

- с нормальным/гиперответом яичников на стимуляцию, группы риска по синдрому гиперстимуляции яичников (пациентки с синдром поликистозных яичников);
- с бедным ответом яичников.

Преимущества:

- «дружественный» протокол по отношению к пациентке;
- уменьшение сроков овариальной стимуляции;
- снижение стоимости программы;
- профилактика синдрома гиперстимуляции яичников (с назначением замены триггера овуляции).

Недостатки:

- асинхронный рост фолликулов;
- преждевременная овуляция.

- Согласно приказу Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», пациенты с высоким риском рождения детей с наследственными заболеваниями, подтвержденный результатами генетического обследования одного или обоих родителей, и нуждающиеся в проведении ПГТ, направляются на программу ЭКО и/или переноса криоконсервированных эмбрионов независимо от статуса фертильности.
- Приказ Минздрава России от 30 октября 2012 г. №556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» указывает на кратность использования данной процедуры у пациенток – 0,05 (т.е. **возможна «бесплатная» диагностика у 5 пациенток из 100, при условии наличия показаний для данной процедуры и генетической лаборатории в медицинском учреждении**).

ЭСТРОГЕНЫ В ПРОТОКОЛАХ ВРТ

В протоколах программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ+ПЭ, перенос размороженных эмбрионов, искусственной инсеминации) достаточно широко используются **препараты эстрогенов** [1, 2]:

- Эстрадиола валерат 2 мг (Прогинова);
- Эстрадиол (Эстрогель с помпой дозатором, Дивигель 0,1% – 1 мг).

Показаны:

- при бедном ответе яичников на овариальную стимуляцию (эстрогенный прайминг, использование кломифен цитрата);
- при «тонком» эндометрии (менее 7 мм);
- при донорстве ооцитов для подготовки эндометрия реципиента;
- подготовка эндометрия в программе переноса размороженных эмбрионов;
- при замене триггера овуляции в протоколе ЭКО для поддержки лютеиновой фазы.

Преимущества трансдермальных форм (опираясь на данные экспертов РАРЧ) [3]:

- лучшая биодоступность;
- отсутствие первичного прохождения через печень;
- быстрое достижение терапевтической концентрации;

- физиологическое соотношение эстрадиол/эстрон;
- менее выраженное воздействие на систему гемостаза (не увеличивает риск тромбозов);
- поддержание необходимой концентрации в крови в течение суток.

ПРОГЕСТЕРОНЫ В ПРОТОКОЛАХ ВРТ

Для поддержки лютеиновой фазы и посттрансферного периода (период после переноса эмбрионов в протоколах ЭКО или переноса размороженных эмбрионов) используют препараты прогестерона.

В настоящее время используют следующие препараты:

- Утрожестан в капсулах для вагинального и перорального применения (назначают по 600–800 мг/сут);
- Крайнон-гель 8% – 90 мг (однократно в сутки);
- Прогестерон в виде масляного раствора 1 или 2,5% для внутримышечного введения (вводится 1–2 раза в день);
- Дидрогестерон 10 мг (Дюфастон) для перорального применения в дозе 20–40 мг/сут.

КАК ДОЛГО ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА?

После установления факта клинической беременности (концентрация ХГЧ в сыворотке крови + наличие плодного яйца, с идентификацией эмбриона и сердцебиения, в полости матки по результатам ультразвукового исследования) гормональная поддержка в большинстве случаев продолжается. Сроки отмены поддержки посттрансферного периода определяются индивидуально, в зависимости от данных анамнеза и результатов прегравидарного обследования [4].

В программах ЭКО за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) препараты прогестерона выделяются бесплатно для поддержки на период до сдачи анализа ХГЧ. Далее пациенты приобретают препараты за свой счет.

В среднем к концу посттрансферного периода, с 7-й недели беременности, можно постепенно отменять эстрогены (заканчивая их прием к 8–9-й неделе беременности).

Поскольку у большинства пациенток скомпрометирована репродуктивная система, что может служить причиной для развития первичной плацентарной недостаточности, есть необходимость приема прогестерона до 16–20 нед беременности. У пациенток группы риска – до 34 нед гестации.

В программах суррогатного материнства посттрансферная поддержка может ограничиться 6–7 нед беременности (при отсутствии отягощающих факторов).

ВОЗМОЖНОСТИ ПОДГОТОВКИ ПАРТНЕРА В ПРОТОКОЛАХ ЭКО. ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА

Частота бесплодия в мире растет, и тенденции к снижению мы не наблюдаем. Государство выделяет денежные средства для лечения пар, страдающих бесплодием. С 2013 г. программы ЭКО и ПЭ, а также программа переноса размороженных эмбрионов стала возможной за счет средств ТФОМС. Эффективность лечения оценивается по количеству наступивших беременностей на число пролеченных женщин (%). Благоприятный исход программ ВРТ зависит от многих факторов. Следует помнить о прегравидарной подготовке обоих партнеров к программам ВРТ. Особенно это актуально для мужской половины, поскольку не всегда есть возможность получить консультацию врача уролога-андролога на этапе подготовки. Порой нет времени на длительную подготовку партнера (возраст женщины, риск рецидива наружного генитального эндометриоза). В слу-

чае выявления отклонений в показателях спермограммы в программе ВРТ (на этапе, когда женщина начала овариальную стимуляцию) появляется необходимость urgentной коррекции фертильности спермы. Поэтому очень важно найти препарат, который в короткий срок поможет улучшить показатели спермограммы. Известно положительное влияние на состояние репродуктивной функции у мужчин препарата, содержащего экстракт простаты с добавлением цинка аргинил-глицината дигидрохлорид. Использование комбинированного препарата Простатилена АЦ в ректальных суппозиториях позволяет получить значительное улучшение показателей спермограммы [5–7].

Одним из показаний к применению является хронический абактериальный простатит (ХАП), в том числе с нарушением сперматогенеза и эректильной функции [6].

Однократный прием с курсом 10–20 дней за короткий промежуток времени, с минимальными энергозатратами со стороны партнера, может помочь повысить эффективность программ ВРТ за счет улучшения показателей спермограммы (при необходимости курс можно повторить через 4 нед. Простатилена АЦ способствует снижению степени фрагментации ДНК сперматозоидов у больных ХАП, положительный эффект сохраняется в течение 2 мес после курса лечения [8].

Учитывая доступность и эффективность препарата целесообразно его активное внедрение для проведения прегравидарной подготовки мужчин, особенно при планировании программ ВРТ.

Литература

1. Краснополская К.В., Назаренко Т.А. 2013.
2. Рудакова Е.Б. 2019.
3. Смирнова А.А. 2015.
4. Рудакова Е.Б. Очерки экстракорпорального оплодотворения. М., 2019.
5. Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Симаков В.В. Возможная роль предстательной железы в формировании идиопатического мужского бесплодия. Лечебное дело. 2019; 3: 74–80. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12144
6. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегравидарной подготовки к отцовству. Андрология и генитальная хирургия. 2017; 18 (1): 102–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-102-108
7. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю. и др. Влияние препаратов Простатилена® АЦ и Простатилена® на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Андрология и генитальная хирургия. 2016; 17 (1): 40–3. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43
8. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата Простатилена АЦ на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Андрология и генитальная хирургия. 2017; 18 (3): 54–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58



ВИДЕО-ЛЕКЦИЯ «КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ»

СТРИЖОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

К.М.Н., заведующая отделением ВРТ ОП ЖК ГБУЗ
«ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»



Алгоритм обследования пациентов с бесплодием



Белый Лев Евгеньевич –

д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии Ульяновского государственного университета

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) [1].

Во всем мире от бесплодия страдают от 13 до 15% всех пар, при этом каждая пятая не может забеременеть в первый год [2].

Каждая восьмая пара сталкивается с проблемами при попытке зачать первого ребенка и каждая шестая пара – при попытке зачать последующего ребенка.

Женщины, которые в настоящее время пытаются зачать ребенка, в 3% случаев остаются бездетными, в то время как 6% рожавших женщин не могут иметь столько детей, сколько они хотели бы [3].

Мужское бесплодие определяется как неспособность мужчины оплодотворить фертильную женщину также как минимум в течение одного года регулярной половой жизни без использования противозачаточных средств.

Мужской фактор бесплодия выявляется в 20% случаев и становится сопутствующим еще в 30–40% всех случаев бесплодия [4]. У 50% бесплодных пар обнаруживается фактор, связанный с мужским бесплодием, обычно сочетающийся с аномальными параметрами эякулята [1].

Данные систематического обзора A. Agarwal и соавт., свидетельствуют о высокой частоте мужского фактора (20–70%) среди бесплодных пар на разных континентах. При этом доля бесплодных мужчин в мужской

популяции варьировала от 2,5 до 12%. В Северной Америке уровень мужского бесплодия составляет от 4,5 до 6%, в то время как в Австралии он составляет 9%, а в Восточной Европе может достигать 8–12% [5]. Согласно данным отечественных исследователей, частота мужского фактора в России может достигать 17–30–50% [6].

Поскольку мужские и женские причины часто сосуществуют, важно, чтобы оба партнера были обследованы на предмет бесплодия и лечились вместе.

Мужская фертильность может быть нарушена вследствие [1]:

- врожденных аномалий или приобретенных дефектов мочеполовой системы;
- злокачественных новообразований;
- инфекции мочеполовых путей;
- повышенной температуры мошонки (например, как следствие варикоцеле);
- эндокринных нарушений;
- генетических отклонений;
- иммунологических факторов.

В 30–40% случаев не обнаруживается фактора, объясняющего ухудшение параметров эякулята. Это принято называть идиопатическим мужским бесплодием.

При идиопатическом бесплодии:

- в анамнезе нет заболеваний, влияющих на фертильность;
- объективный осмотр свидетельствует об отсутствии отклонений;
- результаты эндокринных, генетических и биохимических лабораторных исследований соответствуют норме;



Важно! Существует и другое определение идиопатического мужского бесплодия – бесплодие неясной этиологии с нормальными показателями спермограммы.

- исследование эякулята демонстрирует снижение фертильного потенциала.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) мужское бесплодие занимает позицию N46. Несмотря на это, мужское бесплодие, чаще всего сопровождаясь отклонениями в параметрах эякулята, не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой симптом различных патологических состояний и заболеваний [7].

Традиционно выделяют следующие варианты мужского бесплодия [8]:

- секреторное мужское бесплодие (обусловлено первичной или вторичной тестикулярной недостаточностью);
- экскреторное мужское бесплодие (объединяет врожденные или приобретенные причины, связанные с нарушением нормального транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям);
- иммунное мужское бесплодие (объединяет причины, вызывающие аутоиммунные реакции против сперматозоидов, которые сопровождаются выработкой антиспермальных антител).

В зависимости от уровня воздействия мужского фактора выделяют три группы причин мужского бесплодия [7]:

- претестикулярные (гипогонадотропный гипогонадизм; генетические факторы, хромосомные аномалии);
- тестикулярные (гипергонадотропный гипогонадизм, опухоли яичка, последствия травмы, перенесенной инфекции, варикоцеле и др.);
- посттестикулярные (инфекция добавочных мужских половых желез, обструкция семявыносящих путей, аномалии развития семявыносящих путей, вазэктомия, патология уретры (например, гипоспадия), сексуальные дисфункции: расстройства эякуляции и эректильная дисфункция и др.).

Начиная обследование мужчины из бесплодной пары, необходимо последовательно найти ответы на следующие вопросы:

1. Имеет ли место мужской фактор?
2. Идет ли речь об излечимом мужском бесплодии?
3. Будут ли эффективны вспомогательные репродуктивные технологии?

ОЦЕНКА АНАМНЕЗА

Необходимо выяснить следующую информацию [9, 10]:

- о подробностях половой жизни (сохранность либидо, регулярность, количество половых актов в неделю, использование лубрикантов, токсичных для сперматозоидов);
- о наличии в прошлом беременностей у других половых партнерш от данного мужчины;
- семейный анамнез (наследственные болезни, крипторхизм и другие пороки развития, в том числе гипоспадия и эписпадия);
- о перенесенных и имеющихся хронических заболеваниях (сахарный диабет, серповидно-клеточная анемия, хроническая болезнь почек, хронические гепатиты, туберкулез, злокачественные опухоли и предшествующая лучевая/химиотерапия, инфекционно-воспалительные заболевания мужской половой системы и заболевания, передаваемые половым путем, перекрут яичка, эпидемический паротит в детстве);
- о перенесенных травмах (черепно-мозговая травма, травма органов мошонки и полового члена, перелом костей таза);
- о перенесенных хирургических вмешательствах (герниопластика по поводу паховой грыжи, операции на предстательной железе и органах мошонки);
- о вредных привычках (употребление алкоголя, наркотических средств, злоупотребление стероидами);
- о специфике образа жизни и профессиональной деятельности (частые тепловые процедуры, профессиональные вредности – ионизирующее излучение, контакт с пестицидами, лакокрасочное производство и др., прием лекарственных средств).

Нижняя граница стандартных показателей эякулята [5 центилей (процентилей)* с доверительным интервалом 95%] [12]

Критерии ВОЗ, 2010

Нижняя граница показателя

Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее количество сперматозоидов (10^6 в эякуляте)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10^6 /мл)	15 (12–16)
Общая подвижность сперматозоидов – прогрессивно-подвижные (PR) + непрогрессивно подвижные (NP), %	40 (38–42)
Сперматозоиды прогрессивно-подвижные (PR), %	32 (31–34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)	58 (55–63)
Морфология – нормальные формы, %	4 (3–4)

Другие пороговые значения, определенные консенсусом

pH	>7,2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты (10^6 /мл)	<1
MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %	<50
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %	<50
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	$\geq 2,4$
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	≥ 13
Содержание нейтральной α -глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	≥ 20

Примечание. MAR-тест – Mixed Antiglobulin Reaction. *Процентиль (центиль) – процент испытуемых из выборки стандартизации, которые получили равный или более низкий балл, чем балл данного испытуемого.

ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР

При объективном осмотре необходимо [1, 7, 11]:

- определить рост, массу тела, окружность талии;
- измерить артериальное давление;
- оценить тип оволосения, состояние кожных покровов и грудных желез;
- провести осмотр и пальпацию органов мошонки для оценки состояния и размеров яичек, их придатков, семявыносящих протоков, обнаружения возможного варикоцеле;
- выполнить пальцевое ректальное исследование для исследования состояния пред-

стательной железы и семенных пузырьков;

- провести осмотр и пальпацию полового члена на предмет возможных гипоспадии, фимоза и болезни Peyroni.

Исследование эякулята. Основным методом оценки фертильности мужчин является исследование эякулята (спермограмма). Исследование эякулята должно быть выполнено в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (2010 г.) [12].

При интерпретации результатов спермограммы нельзя забывать:

- значения параметров эякулята отличаются вариабельностью как у одного и того

же индивидуума, так и у разных мужчин;

- мужчины с нормальными показателями спермограммы могут оказаться бесплодными вследствие нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов, генетических и иных факторов, препятствующих нормальному формированию, развитию и имплантации эмбриона. Поэтому интерпретацию показателей эякулята следует проводить с учетом клинических данных обследования бесплодной пары;
- если показатели эякулята находятся в пределах нормы в соответствии с критериями ВОЗ, то достаточно выполнения однократного исследования. Если имеются отклонения от нормы в результатах как минимум двух тестов, то мужчине необходимо продолжить обследование у уролога [13].

Высокая вариабельность параметров спермограммы у одного и того же мужчины диктует необходимость [14, 15]:

- выполнять исследования с интервалом между ними не менее одной недели;
- сексуального воздержания в течение не менее 3 сут перед первым исследованием.

MAR-тест

Во всех случаях бесплодного брака для исключения аутоиммунных реакций против

сперматозоидов необходимо проведение исследований, направленных на определение антиспермальных антител. Поэтому выполнение MAR-теста является обязательным [12].

Этиологическим фактором аутоиммунного мужского бесплодия является повреждение гемато-тестикулярного барьера в результате [17]:

- механической травмы мошонки;
- орхита;
- варикоцеле;
- инфекции репродуктивного тракта.

Генетический скрининг

Генетическое тестирование обычно рекомендуется пациентам с тяжелой олигозооспермией или азооспермией и состоит из исследования кариотипа, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) и тестирования на микроделеции локуса AZF Y-хромосомы.

Исследование кариотипа и генетическое консультирование необходимо проводить всем мужчинам с азооспермией и олигозооспермией (сперматозоиды <10 млн/мл). Тестирование на микроделеции локуса AZF Y-хромосомы необходимо мужчинам с концентрацией сперматозоидов <5 млн/мл, и должно быть обязательным для мужчин с концентрацией сперматозоидов <1 млн/мл [18].

Важно различать [16]:

- Аспермия – отсутствие эякулята.
- Азооспермия – отсутствие сперматозоидов в эякуляте.
- Криптозооспермия – сперматозоиды отсутствуют в свежем препарате, но обнаруживаются в центрифугированном осадке.
- Лейкоспермия – $>1 \times 10^6$ /мл лейкоцитов в эякуляте (синонимы: пиоспермия и лейкоцитоспермия).
- Некроспермия – полная, когда все сперматозоиды мертвы в свежем образце спермы; неполная – когда жизнеспособна часть сперматозоидов.
- Нормоспермия – все параметры спермы в допустимых контрольных пределах.
- Олигозооспермия – концентрация сперматозоидов $<15 \times 10^6$ /мл; общее количество сперматозоидов $<39 \times 10^6$ /мл.
- Астенозооспермия – $<32\%$ прогрессивно подвижных сперматозоидов.
- Тератозооспермия – $<4\%$ морфологически нормальных сперматозоидов.
- Олигоастенотератозооспермия – нарушение всех трех параметров (OAT-синдром).

Микробная диагностика

При превышении уровня лейкоцитов в эякуляте выше допустимых значений рекомендовано провести его микробиологическое исследование [13]. Концентрация патогенов мочевыводящих путей в эякуляте $>10^3$ КОЕ/мл свидетельствует о значимой бактериоспермии [19].

Наряду со стандартным микробиологическим исследованием эякулята рекомендуется выполнить ПЦР-анализ на предмет обнаружения хламидийной, микоплазменной и уреаплазменной инфекции.

Ureaplasma urealyticum проявляет патогенные микробные свойства лишь в высоких концентрациях ($>10^3$ КОЕ/мл эякулята) [20]. *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* могут выступить этиологическими факторами мужского бесплодия, в то время как *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma genitalium* с мужским бесплодием не связаны [21].

Гормональные исследования

Гормональные исследования рекомендованы в первую очередь для подтверждения гипогонадизма. В этом случае необходимо исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и общего тестостерона (Т) [22]. Панель эндокринных (гормональных) лабораторных тестов, наряду с определением ФСГ и общего тестостерона, может включать:

- лютеинизирующий гормон (ЛГ);
- пролактин;
- тиреотропный гормон (ТТГ);
- эстрадиол (Е);
- глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ).

О чем может свидетельствовать гормональный статус?

- Низкий уровень тестостерона при высоких уровнях ФСГ и ЛГ предполагает первичный гипергонадотропный гипогонадизм.
- Низкий уровень тестостерона при нормальном или низком уровнях ФСГ и ЛГ предполагает вторичный гипогонадотропный гипогонадизм.

- Нормальные уровни тестостерона и ЛГ, сочетающиеся с высоким уровнем ФСГ, свидетельствуют о первичной сперматогенной недостаточности (сохранена функция клеток Лейдига при повреждении семенных канальцев).
- Высокие уровни тестостерона и ЛГ при нормальном уровне ФСГ заставляют заподозрить частичную резистентность к андрогенам.
- Ненормальный уровень ТТГ может свидетельствовать о патологии щитовидной железы.

Ультразвуковые исследования

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполняют в дополнение к объективному осмотру. УЗИ органов мошонки позволяет выявить [13, 23, 24]:

- сперматоцеле;
- варикоцеле;
- наличие дополнительных образований в яичках. Например, признаки синдрома дисгенезии гонад: неоднородность структуры яичка, наличие микрокальцинатов, новообразований;
- отсутствие семявыносящих протоков;
- расширение сети яичка или увеличение придатка яичка при обструкции семявыносящих путей.

Рутинное использование УЗИ органов мошонки при мужском бесплодии является спорным. Доводами в пользу его широкого применения являются:

- безопасность;
- безболезненность и неинвазивность;
- дешевизна;
- возможность точного определения объема яичек;
- возможность обнаружения патологии, которую невозможно выявить при физикальном осмотре (сперматоцеле малых размеров, субклиническое варикоцеле, рак яичек).

Трансректальное УЗИ рекомендуется для выявления дистальной обструкции семявыносящих путей. С его помощью можно обнаружить расширенные семенные пузырьки и семявыбрасывающие протоки, срединные кистозные образования предстательной железы [24].

Литература

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66 (4): 691–700.
3. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990; 54 (6): 978–83.
4. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291 (6510): 1693–7.
5. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol 2015; 13: 37.
6. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Иммунное мужское бесплодие. Учебное пособие. М., 2009.
7. Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы. Клиническая лекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 65–9.
8. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтерра, 2006.
9. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Проблемы репродукции. 2015; 21 (5): 89–95.
10. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL. Male infertility. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
11. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология. 2017; 2 (приложение 2): 4–19.
12. World Health Organization, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th ed. 2010.
13. Российское общество урологов. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. М., 2019.
14. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Hum Reprod Update 2015; 21 (1): 56–83.
15. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. Андрология и генитальная хирургия. 2016; 17 (2): 65–7.
16. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25 (2): 271–85.
17. Божедомов В.А., Николаева М.А., Сухих Г.Т., Лоран О.Б. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию. Андрология и генитальная хирургия. 2000; 2: 25–33.
18. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
19. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol 2012; 30 (1): 23–30.
20. Weidner W, Krause W, Schiefer HG et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int 1985; 40 (1): 5–9.
21. Huang C et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology 2015; 3 (5): 809–16.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril 2015; 103 (3): e18–25.
23. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. Int J Androl 2009; 32 (4): 279–87.
24. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса. Вестник репродуктивного здоровья. 2010; 3–4: 37–44.



ВИДЕО-ЛЕКЦИЯ «ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ В МУЖСКОЙ РЕПРОДУКЦИИ: СОВЕТЫ МОЛОДЫМ АНДРОЛОГАМ»

ЛЕКТОР: ГАМИДОВ САФАР ИСРАИЛОВИЧ

д.м.н., профессор кафедры АГПиР ФПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России



Инфекции и мужская фертильность



Коршунов Максим Николаевич –

к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ

«Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента РФ

Инфекционно-воспалительные заболевания полового тракта составляют 15–20% в структуре причин мужской infertility.

Инфекционно-опосредованные нарушения репродуктивной функции определяются уровнем поражения

- Секреция сперматозоидов в яичках
- Дозревание гамет в придатках яичек
- Пассаж спермы по семявыносящим путям
- Капацитация и жизнеспособность сперматозоидов в простатовезикулярном комплексе

I. ТЕСТИКУЛЯРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ (ОРХИТ)

Нарушение гамето-, стероидогенеза

- Снижение фертильности при перенесенном одностороннем процессе.
- Тяжелые нарушения сперматогенеза (возможный гипогонадизм) при 2-стороннем поражении.

Этиология:

- Возможная роль перенесенных детских, трансмиссивных и зоонозных инфекций (тиф, корь, краснуха, малярия, бруцеллёз, грипп и пр.).
- SARS-CoV-2 – на сегодняшний день есть сообщения о риске тестикулярной дисфункции после перенесенной коронавирусной инфекции, но убедительных данных не получено.
- Эпидемический паротит, осложненный орхитом (почти у половины переболевших мужчин отмечается необратимая дегенерация сперматогенного эпителия).
- Бактериальная этиология (*E. Coli*, *Enterococcus Spp.*): гематогенно, лимфогенно, восходящий путь.
- инфекции, передающиеся половым путем – ИППП (*Cl. trachomatis*).

II. ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ СЕМЯВЫНОСЯЩИХ ПУТЕЙ

- Двусторонний эпидидимит, поражение vas deferens может приводить к рубцовому перерождению ткани.
- Нередким этиологическим фактором выступает гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) (R.E. Berger, K.K. Holmes, P.A. Mardh, P.F. Sparling et al. Sexually Transmitted Diseases, in Sexually Transmitted Diseases. 1984).
- Следствием хронического процесса является обструктивная азоо-, олиго- или криптозооспермия.

III. ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ СЕМЯВЫНОСЯЩИХ ПУТЕЙ

Перенесенный острый, хронический простатит, везикулит

- Постепенное снижение объема эякулята и концентрации сперматозоидов вплоть до олиго- и азооспермии.
- Диагностическую ценность имеет биохимический анализ эякулята, ТРУЗИ.
- Методы преодоления бесплодия – пункция семенных пузырьков с аспирацией их содержимого/PESA/TESA/ICSI.

Дифференциальная диагностика обструктивной и необструктивной азооспермии

- Уровень ФСГ ниже 7,6 МЕ/л и продольный размер яичка более 4,6 см в 96% предположительно свидетельствует об ОА.
- При гипоспермии <1,5 мл и Ph<7 – требуется дифференциация между дистальной обструкцией и парциальной ретроградной эякуляцией (исследование посторгазменной мочи).



- Биохимический анализ эякулята (альфа-гликозидаза, фруктоза).

IV. ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДОБАВОЧНЫХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

- Микробные агенты, включая ИППП, способны поражать уретру, добавочные половые железы, что приводит к нарушению как секреторной, так и эвакуаторной функций.
- На фоне хронических воспалительных процессов полового тракта ухудшается качество спермоплазмы, обеспечивающей капацитацию и поддержание жизнедеятельности сперматозоидов.
- Активируются свободнорадикальные процессы в семенной плазме. Создается дефицит микроэлементов, витаминов, иммуноглобулинов и ферментов, нарушается вязкость эякулята, возможна активация антиспермального иммунитета.

В спермограмме, согласно руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание), наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве более 1×10^6 свидетельствует о воспалительном процессе.

При лейкоцитоспермии рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование эякулята на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, а также молекулярно-биологическое исследование (сперма, уретральный соскоб) для исключения хламидийной, микоплазменной и уреаплазменной инфекций, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*.

Концентрация бактерий в количестве более 10^3 КОЕ/мл в эякуляте рассматривается как значимая бактериоспермия.

Важно минимизировать контаминацию уретральной флорой спермы (рекомендуется помочиться и выполнить гигиенические мероприятия наружных половых органов перед сбором материала).

Несмотря на то что лейкоцитоспермия является признаком воспаления, она не всегда сопровождается микробной контаминацией.

Культуральный метод исследования биологических материалов – стандарт диагностики при воспалительных заболеваниях, но не

всегда позволяет определить возбудителя. Это может быть обусловлено биологическими особенностями микроорганизмов, формированием L-форм бактерией и биопленок, сложностью культивирования анаэробной флоры. Ряд работ продемонстрировал диагностическую ценность молекулярно-генетических тестов при воспалительных заболеваниях.

Метод АНДРОФЛОР® – ПЦР в реальном времени. Тест-система, которая обеспечивает возможность быстрой и достоверной комплексной этиологической диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы у мужчин.

Андрофлор («нарезание бакмассы на фрагменты»)

Преимущества теста:

- из одного образца биоматериала можно получить полную информацию о составе биоты, включая патогены, условно-патогенные микроорганизмы, грибы *Candida*;
- оценивается широкий спектр строгих анаэробов;
- оценивается качество биоматериала (ГДЧ для соскобов);
- оценивается примесь транзитной флоры (особенно важно при диагностике хронических форм болезней мочеполовой системы);
- результат формируется в виде цветного графика с автоматической трактовкой результата в виде комментария;
- высокая скорость выдачи ответа;
- **соотношение микроорганизмов с разными свойствами аналогично тому, которое имеется в конкретном биотопе в момент взятия биоматериала.**

- **Андрофлор Скрин:** тест для диагностики острых форм заболеваний нижних отделов.

Биоматериал – соскоб из уретры, моча только при остром болевом синдроме.

- **Андрофлор:** количественный анализ при хронических формах заболеваний нижних и верхних отделов, при бесплодии.

Биоматериал – эякулят, сок простаты, соскоб из уретры.

При хронических урогенитальных инфекциях, связанных с увеличением числа лейкоцитов, может наблюдаться повышение концентрации активных форм кислорода (АФК). В систематическом обзоре, включавшем

NB! При диагностике хронических форм заболеваний мочеполовой системы рекомендуется половое воздержание/использование защищенного полового контакта в течение не менее 3 дней перед сдачей анализа для снижения риска «выбраковки» биоматериала по причине высокого содержания женской микрофлоры.

Тест-система АНДРОФЛОР

Показатели	Андрофлор Скрин	Андрофлор
Общая бактериальная масса (ОБМ)	✓	✓
Геномная ДНК человека (ГДЧ)	✓	✓
Транзиторная флора: <i>Lactobacillus</i> spp.	✓	✓
Нормофлора: <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	✓	✓
УПМ, ассоциированные с баквагинозом: <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i>	✓	✓
УПМ, ассоциированные с баквагинозом: <i>Atopobium</i> cluster, <i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veionella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp., <i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.		✓
УПМ анаэробы: <i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp., <i>Anaerococcus</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp./ <i>Parvimonas</i> spp.		✓
УПМ: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Ralstonia</i> spp./ <i>Burkholderia</i> spp.		✓
УПМ: <i>Haemophilus</i> spp.		✓
УПМ: <i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp.	✓	✓
Дрожжеподобные грибы: <i>Candida</i> spp.	✓	✓
ИППП: <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>	✓	✓

исследования типа «случай–контроль», показано отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов.

Наличие вируса простого герпеса (ВПГ) 1/2/6 типа связано с ухудшением качества эякулята по сравнению с ВПГ-отрицательными образцами. При этом нет достоверных данных о положительном влиянии противовирусной терапии на мужскую фертильность.

Chlamydia trachomatis и штаммы *Ureaplasma urealyticum* могут приводить к снижению подвижности, нарушению морфологии сперматозоидов, а также повышению фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС).

Штаммы *Mycoplasma* связаны со снижением подвижности сперматозоидов и появлением антиспермальных антител.

У пациентов с бессимптомной инфекцией *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* повышен уровень АФК, и он может снижаться на фоне антибактериальной терапии.

Задачи при лечении хронического простатита:

- устранение симптомов;
- снижение титра или эрадикация патогенных микроорганизмов из секрета предстательной железы/эякулята;
- нормализация лабораторных показателей воспаления (лейкоцитов, АФК);
- улучшение показателей эякулята.

Наиболее предпочтительные антибактериальные препараты с учетом биодоступности и спектра антимикробной активности

- Фторхинолоны (более гаметотоксичные)
- Тетрациклины
- Макролиды

Выбор препарата определяется с учетом выявленного микробного агента. Продолжительность лечения от 7 до 28 дней (основывается на клинико-лабораторной картине и анамнестических данных).

Несмотря на то что антибиотики могут улучшить качество эякулята, не доказано, что лечение хронического простатита/СХТБ увеличивает вероятность оплодотворения.

В случае признаков воспаления в эякуляте без наличия явных патогенов возможен прием нестероидных противовоспалительных

препаратов и ингибиторов тучных клеток (продолжительность лечения 3–6 нед).

Конгестивные процессы органов малого таза на фоне половой дизритмии отрицательно влияют на функции добавочных половых желез. Происходит ухудшение качества спермоплазмы, создаются условия для иммунной реактивности к сперматозоидам, возникает лейкоцитоз. Лейкоциты даже в отсутствие инфекционного агента могут стать источниками свободно-радикального окисления, что может активировать ФДС.

В исследовании С.Ю. Боровца и соавт., включившем 35 пациентов с диагнозом хронический абактериальный простатит и потерями беременности у партнерш в анамнезе, у 51% наблюдаемых были зафиксированы повышенные значения ФДС (выше 15%). Проведенная коррекция с использованием биорегуляторного пептида (Простатилент[®]

Изменение параметров эякулята при воспалительных процессах уrogenитального тракта

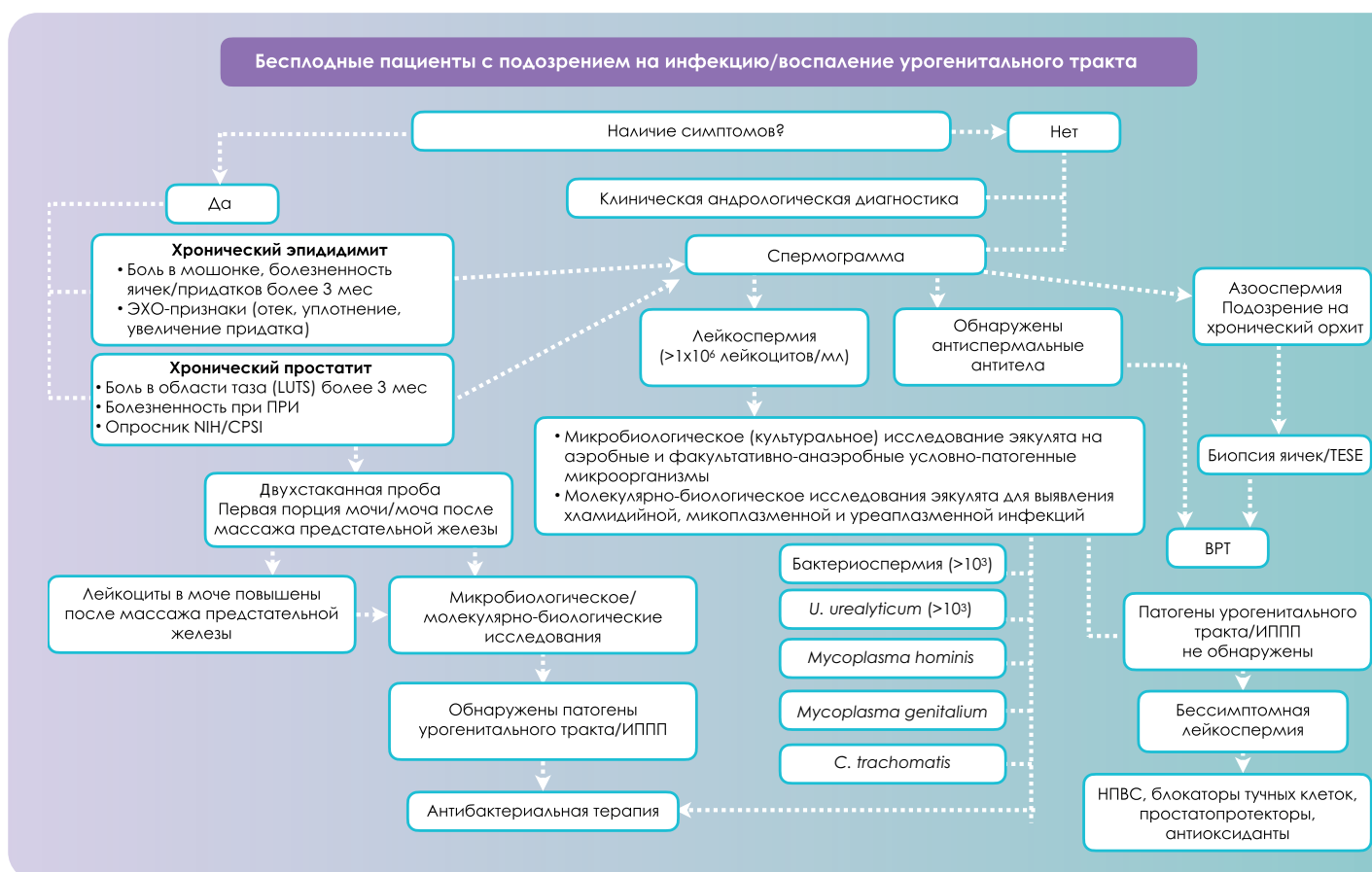
	Параметры эякулята	Асимптоматическое воспаление уrogenитального тракта	Хронический простатит (NIH II, III)
Параметры спермограммы	Объем (>1,5 мл) pH (≥7,2) Концентрация сперматозоидов (>15 млн/мл)/общее количество (>39 млн) Прогрессивно-подвижные (>32%) Морфология (>4%)	→ → (↓) ↓ Дефекты жгутика (↓)	(↓) (↑) → (↓) Дефекты головки (↑)
Функциональные параметры сперматозоидов	Акросомная реакция Фрагментация ДНК сперматозоидов Апоптоз	Нарушена ↑ ↑	Нарушена ? ?
Воспалительные маркеры эякулята	Лейкоциты (>10 ⁶ /мл) Гранулоцитарная эластаза (<280 нг/мл) Провоспалительные цитокины (ИЛ-6 [30 пг/мл], ИЛ-8 [7000 пг/мл])	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
Добавочные половые железы	Цинк (≥2,4 мкмоль/эякулят) Фруктоза (≥13 мкмоль/эякулят) α-гликозидаза (≥20 мU/эякулят)	→ → (↓)	↓ → →

Примечание. ? – нет достаточных данных; ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; → – без изменений.

АЦ) позволила достоверно снизить фрагментацию. Препарат Простатилен® АЦ (суппозитории ректальные), разработанный на основе ранее зарегистрированного препарата Простатилен® (суппозитории ректальные), 30 мг, РУ ЛС-000925 от 31.05.2010 и отличающийся введением в композицию хелатного комплекса, содержащего 100 мг L-аргинина и 23 мг цинка. Важно отметить прямое и опосредованное биологическое действие препарата на функцию простатовезикулярного комплекса, антиоксидантный эффект и отсутствие гаметотоксичности в отли-

чие от антибиотиков, нередко назначающихся при абактериальном воспалении. Авторы отметили перспективы данного вида терапии при подготовке мужчин к планированию беременности после предшествующих репродуктивных потерь.

Коррекция сексуальной дисфункции, восстановления интимной гармонии половых партнеров, коррекция нарушений функции добавочных половых желез являются важным компонентом при лечении мужского фактора бесплодия.



Литература

- WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Jung JH et al. Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review. World J Mens Health 2016; 34: 165.
- Lin HP, Lu HX. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis. [Article in Chinese] Zhonghua Nan Ke Xue 2007; 13 (7): 628–31.
- Sandoval JS, Raburn D, Muasher S. Leukocytospermia: overview of diagnosis, implications, and management of a controversial finding. Middle East Fertil Soc J 2013; 18: 129–34.
- Rusz A et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol 2012; 30: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21748371>
- Weidner W et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int 1985; 40: 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3883615>
- Huang C et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrologia 2015; 3: 809.
- Boeri L et al. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. Fertil Steril 2020; 113: 1174.
- Gimenes F et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. Nat Rev Urol 2014; 11: 672.
- Ahmadi MH et al. Association of asymptomatic Chlamydia trachomatis infection with male infertility and the effect of antibiotic therapy in improvement of semen quality in infected infertile men. Andrologia 2018; 1.
- Weidner W et al. Therapy in male accessory gland infection – what is fact, what is fiction? Andrologia 1998; 30 (Suppl. 1): 87.
- Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Иванов А.В. и др. Микробиота эякулята: кластерный анализ результатов, полученных при исследовании методом ПЦР-РВ. Микробиота эякулята: кластерный анализ результатов, полученных при исследовании методом ПЦР-РВ. Вестник РГМУ. 2020. Опубликовано online 27.10.2020. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.064
- Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г. и др. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия. 2018; 19 (2): 52–6.

Это интересно!

Результаты сравнительного исследования комплексного препарата Простатилен АЦ и комплекса Аргинин-цинк в лечении мужского бесплодия, 2020 г.

Цели исследования: оценить клинико-лабораторную эффективность препарата Простатилен® АЦ, суппозитории ректальные (ЗАО «МБНПК «Цитомед», Россия), в сравнении с пероральным приемом комплекса Аргинин-цинк («Витамакс», США) после 20-дневного курса приема при лечении пациентов с патоспермией на фоне варикоцеле после хирургического пособия и при лечении пациентов с патоспермией на фоне хронического абактериального простатита (ХАП).

Критерии включения пациентов:

- подписанное информированное согласие;
- мужской пол;
- возраст 23–46 лет;
- признаки ХАП;
- секреторная форма бесплодия, отсутствие беременности в браке (более 6 мес половой жизни без контрацепции);
- отсутствие инфекций уrogenитального тракта (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*), диагностированных методом полимеразной цепной реакции;
- отсутствие лабораторных признаков абактериального простатита;
- концентрация сперматозоидов не менее 5 млн/мл;
- отсутствие травм половых органов;
- отсутствие выраженной соматической патологии;
- способность пациента понять суть исследования и дать письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

В исследование включено 60 пациентов в возрасте от 23 до 46 лет, которые были распределены по 2 группам.

1-я группа:

15 пациентов с варикоцеле после оперативного лечения и 15 пациентов с ХАП, которые получали ректальные суппозитории Простатилен® АЦ (МБНПК «Цитомед», Россия)

2-я группа:

15 пациентов с варикоцеле после оперативного лечения и 15 пациентов с ХАП, которые принимали биологически активную добавку Аргинин-цинк («Витамакс», США).

Длительность курса терапии: 20 дней (сопоставимо с коротким протоколом ЭКО* и дает возможность использовать препарат при подготовке к процедурам ВРТ в короткие сроки. Препарат отпускается по рецепту)

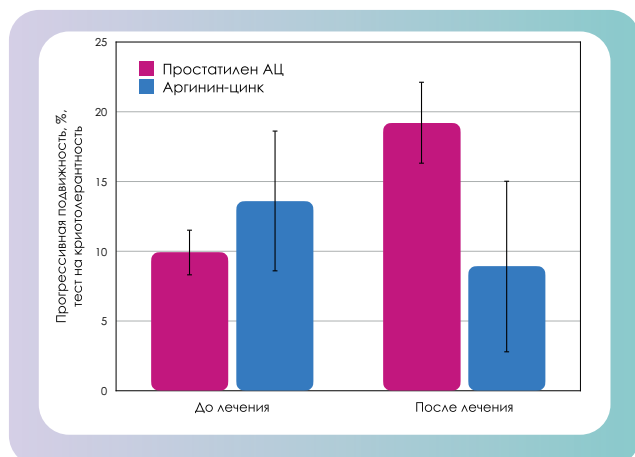
Препарат Простатилен® АЦ использовали по 1 свече 1 раз в день, комплекс Аргинин-цинк – по 1 таблетке 2 раза в день.

До начала и по окончании 20-дневного курса терапии проведено стандартное клинико-лабораторное обследование пациентов:

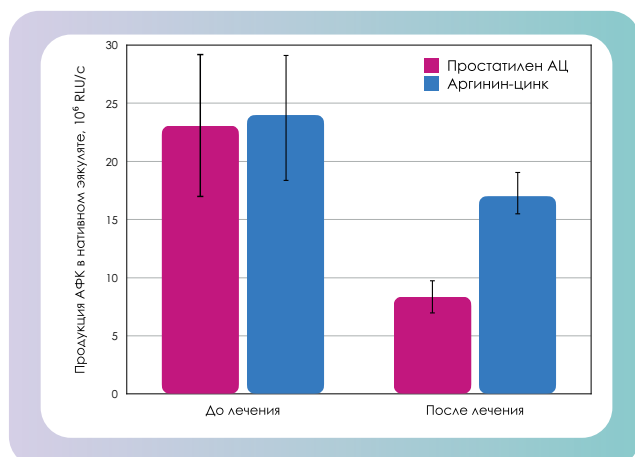
- спермиологическое исследование;
- исследование на наличие антиспермальных антител;
- исследование на наличие фрагментации ДНК сперматозоидов (методом TUNEL);
- исследование на наличие окислительного стресса;
- тест на криотолерантность;
- электронное микроскопическое исследование эякулята.

КАКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧИЛИ СПУСТЯ 20 ДНЕЙ ТЕРАПИИ?

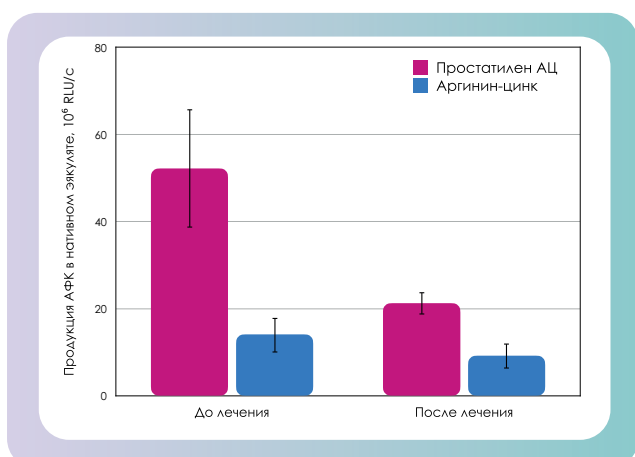
1. ПРОГРЕССИВНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ ХАП ПРИ ТЕСТЕ НА КРИТОЛЕРАНТНОСТЬ



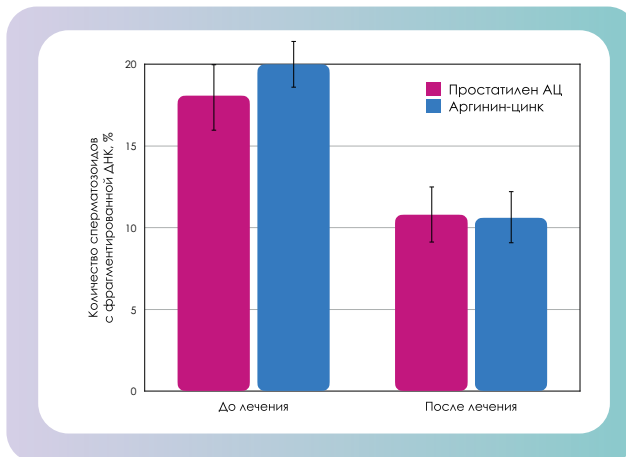
2. ПРОДУКЦИЯ АФК В ЭЯКУЛЯТЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ХАП



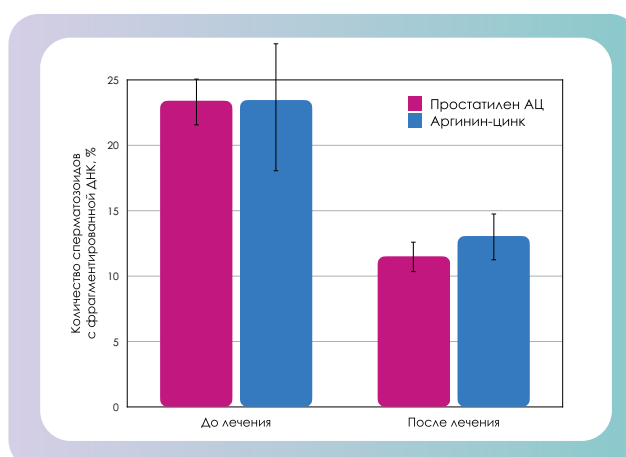
3. ПРОДУКЦИЯ АФК В ЭЯКУЛЯТЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ



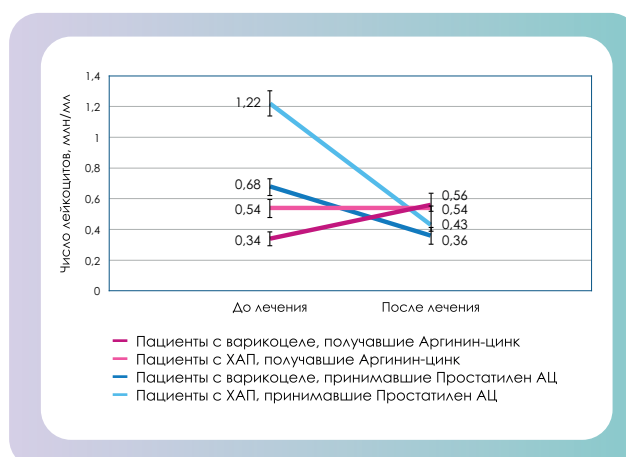
4. ДОЛЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ С ФРАГМЕНТИРОВАННОЙ ДНК ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ



5. ДОЛЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ С ФРАГМЕНТИРОВАННОЙ ДНК ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХАП



6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ПРОСТАТИЛЕНА АЦ И КОМПЛЕКСА АРГИНИН-ЦИНК



Простатилен АЦ способствует большему, чем комплекс Аргинин-цинк восстановлению структуры митохондрий, обеспечивающих сперматозоиды энергией, необходимой для их подвижности. Результаты могут быть использованы в более старшей возрастной категории пациентов с ХАП в случае криоконсервации эякулята мужчин, в том числе перед использованием химиопрепаратов, влияющих на показатели фертильности, например перед лечением онкологического заболевания.

Литература

Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В. и др. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2020; 21 (2): 00-00. DOI: 10.17650/2070 9781 2020 21 2 00 00

Идиопатическое мужское бесплодие. Оксидативный стресс и ВРТ

Мужское бесплодие может быть следствием различных заболеваний, многие из которых обнаруживаются при обследовании. Их лечение может привести к восстановлению репродуктивной функции, но происходит это не всегда. Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия – не более 6 мес [1]. Врач должен помнить, что нужно не затягивать ведение пациента на поликлиническом этапе и своевременно рекомендовать различные методы ВРТ.

Если причины бесплодия не установлены, бесплодие считается идиопатическим. При идиопатическом бесплодии на основании различных тестов можно судить о функциональных характеристиках сперматозоидов, а также целостности и состоятельности их генетического материала [1].

Возможные тесты:

- на присутствие антиспермальных антител в сперме (смешанная антиглобулиновая реакция – MAR-тест);
- определение фрагментации ДНК сперматозоидов (определяет разрыв ДНК цепочек сперматозоида или нарушение его целостности);
- определение соотношения гистонов и протаминов (репрограммирование хроматина – замещение гистонов протаминами);
- тест на выявление оксидативного стресса сперматозоидов (ROS-тест);
- тест с гиалуроновой кислотой (НВА-тест, анализ уровня связываемости гамет с молекулами гиалуроновой кислоты) и др. [1].

Для лечения идиопатического мужского бесплодия доступен большой выбор препаратов для эмпирической терапии, в том числе антиэстрогены и гонадотропины, способствующие умеренному улучшению качества эякулята и повышению частоты спонтанного наступления беременности, но научная доказательность эффективности их применения ограничена. Известно, что у мужчин после приема антиоксидантов улучшались параметры эякулята, а также увеличивалась

частота наступления беременности и рождения живых детей при применении ВРТ, что может говорить о целесообразности их применения. В качестве предикторов эффективности лечения использовали оценку продукции гонадотропинов, половых стероидов и активных форм кислорода [1].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Одним из возможных механизмов идиопатического бесплодия становится воздействие активных форм кислорода (АФК), их повышенная концентрация в сочетании с ослаблением антиоксидантной защиты, что в итоге приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу, снижению подвижности и повреждению ДНК сперматозоидов. Мембраны сперматозоидов содержат большое количество ненасыщенных жирных кислот, что делает их особо уязвимыми к повреждающему действию АФК.

Повышается окислительная нагрузка на клеточный аппарат в связи с перекисным окислением липидов и запускается цепочка событий, при которых теряется целостность клеточной мембраны, повышается ее проницаемость, снижается подвижность сперматозоидов, происходит структурное повреждение ДНК и апоптоз [2].

Различные инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов, в том числе хронический простатит, острые респираторные вирусные инфекции, сопряжены с развитием оксидативного стресса, а это, в свою очередь, негативно влияет на сперматогенез и фертильность [2].

ИСТОЧНИКИ АФК. НА ЧТО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ?

ЭНДОГЕННЫЕ

Увеличение концентрации АФК может быть связано с [3–6]:

- инфекциями мужских половых желез;
- варикоцеле;

- гипергликемией и инсулинорезистентностью;
- метаболическим синдромом (МС) и сопряженными с ним состояниями.

- тяжелыми металлами;
- курением;
- химио- и лучевой терапией при лечении онкологических заболеваний.

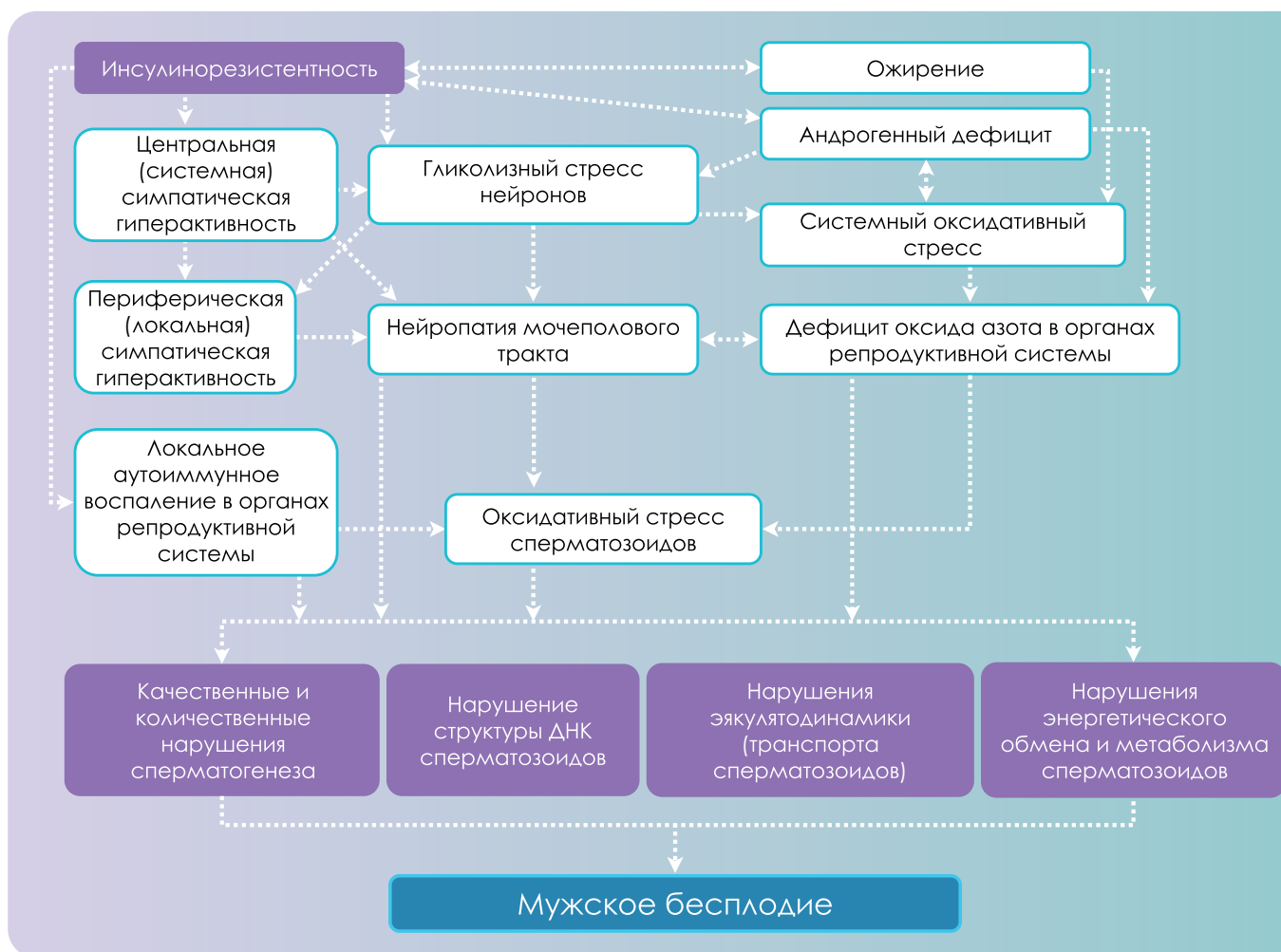
ЭКЗОГЕННЫЕ

Увеличение концентрации АФК может быть связано с [7–12]:

- употреблением алкоголя;
- ионизирующим излучением;

Стоит отметить, что в последние годы все больше встречается мужское бесплодие, возникающее на фоне ожирения – ключевого компонента МС и связанных с ним гормональных и метаболических нарушений (в первую очередь, сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность) [13].

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МС И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ [6]



АНТИОКСИДАНТЫ В ТЕРАПИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Так как для использования в клинической практике врачу доступен большой выбор препаратов, биологически активных добавок, содержащих несколько антиоксидантов в разных дозировках, об их эффективности стоит судить на основании результатов проведенных клинических исследований [14].

Например, L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q₁₀, глицирризиновая кислота, цинк, витамин Е, витамин А и селен в дозах, которые при рекомендованном режиме приема по 4 капсулы в день могут обеспечить 12–80% от уровня суточного потребления, содержатся в биологически активной добавке Андродоз® [14, 15]. Эти вещества оказывают положительное влияние на мужскую фертильность, что подтверждено многими специалистами [14].

КАКИЕ ВЫВОДЫ СДЕЛАНЫ НА ОСНОВЕ ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ?

- Прием L-карнитина способствовал увеличению концентрации и подвижности сперматозоидов у мужчин [14,16,17].
- Цинк и селен играют важную роль в регуляции гормонпродуцирующей функции яичка и поддержании уровня тестикулярного тестостерона, в стабилизации хроматина, обеспечении потребления кислорода сперматозоидами и капацитации. Цинк оказывает протективный эффект, препятствующий снижению подвижности сперматозоидов и развитию фрагментации ДНК сперматозоидов [18].
- Коэнзим Q₁₀ показывал достоверное увеличение концентрации, подвижности и доли имеющих нормальное строение сперматозоидов после 3–6-месячного курса терапии [14].
- Витамин Е способствовал повышению подвижности сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией и более высокую частоту зачатия естественным путем по сравнению с контрольной группой [14].

- L-карнозин обладает антиапоптотическим эффектом и способствует восстановлению функции яичка после повреждения [14, 19].
- L-аргинин участвует в утилизации глюкозы и фруктозы, необходимых для поддержания жизнеспособности сперматозоидов. В условиях лабораторного контроля на фоне более высоких концентраций L-аргинина наблюдалось увеличение подвижности и капацитации сперматозоидов [20, 21].
- Ретинол (витамин А) обеспечивает антиоксидантную защиту организма. Концентрация в крови витамина А у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными достоверно ниже. Помимо этого, показано, что меньшим уровням этого витамина соответствует большая степень фрагментации ДНК сперматозоидов [22].

Безусловно, дальнейшее наблюдение за пациентами, принимающими комплекс Андродоз®, и анализ результатов его применения позволят получить больше информации о степени влияния его составляющих на параметры эякулята и вероятность наступления беременности. Помимо этого, применение комплекса позволяет более значимо улучшить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов [23].

Антиоксиданты для приема внутрь рекомендовано применять длительностью от 1 до 12 мес, поэтому готовить мужчину к отцовству необходимо уже на этапе поликлиники, так как протоколы ВРТ достаточно короткие и подготовка пары к сдаче материала может длиться не более 1 мес.

Литература

1. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Российское общество урологов. М., 2019.
2. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. Медицинский совет. 2021; 3: 19–27. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-19-27
3. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. Reprod Biomed Online 2014; 28 (6): 684–703. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.004
4. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. J Androl 1996; 17 (6): 699–707.
5. Henkel RR. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. Asian J Androl 2011; 13 (1): 43–52. DOI: 10.1038/aja.2010.76
6. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? Экспериментальная и клиническая урология. 2014; 2: 68–76.
7. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 world health organization laboratory methods for the examination of human semen. Eur Urol 2016; 70 (4): 635–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.010
8. Saleh RA, Agarwal A, Kandirali E et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. Fertil Steril 2002; 78 (6): 1215–24. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04237-1
9. La Vignera S, Condorelli RA, Balercia G et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. Asian J Androl 2013; 15 (2): 221–5. DOI: 10.1038/aja.2012.118
10. Queiroz EK, Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. Cad Saude Publica 2006; 22 (3): 485–93. DOI: 10.1590/S0102-311X2006000300003
11. Manda K, Ueno M, Moritake T, Anzai K. Alpha-lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. Cell Biol Toxicol 2007; 23 (2): 129–37. DOI: 10.1007/s10565-006-0137-6
12. Desai N, Sharma R, Makker K et al. Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. Fertil Steril 2009; 92 (5): 1626–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.109
13. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. Rev Urol 2010; 12 (4): 157–80.
14. Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. Медицинский совет. 2019; 13: 99–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104
15. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты). Урология. 2018; 5: 53–9. DOI: 10.18565/urology.2018.5.53-59

16. Mehni NM, Ketabchi AA, Hosseini E. Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Iran J Reprod Med* 2014; 12 (12): 817–24.
17. Haje M, Naom R. Combined Tamoxifen and L-Carnitine Therapies for the Treatment of Idiopathic Male Infertility Attending Intracytoplasmic Sperm Injection: A Randomized Controlled Trial. *Int J Infertil Fetal Med* 2015; 6 (1): 20–4. DOI: 10.5005/jp-journals-10016-1096
18. Talevi R, Barbato V, Fiorentino I et al. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 81. DOI: 10.1186/1477-7827-11-81
19. Haeri SA, Rajabi H, Fazelipour S, Hosseinimehr SJ. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia* 2014; 46 (9): 1041–6. DOI: 10.1111/and.12193
20. Srivastava S, Desai P, Coutinho E, Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod* 2006; 74 (5): 954–8. DOI: 10.1095/biolreprod.105.046896
21. Maciel VL Jr, Caldas-Bussiere MC, Silveira V et al. L-arginine alters the proteome of frozen-thawed bovine sperm during in vitro capacitation. *Theriogenology* 2018; 119: 1–9. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.018
22. Ghyasvand T, Goodarzi MT, Amiri I et al. Serum levels of lycopene, betacarotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2015; 13 (12): 787–92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141539>
23. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Давыдов А.В. и др. Методы коррекции фрагментации ДНК сперматозоидов в сочетании с варикоцеле у мужчин с бесплодием в браке. *ПМЖ*. 2017; 8: 506–10.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий в урологии

Сегодня применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало важным компонентом терапии мужского бесплодия.

Программы и методы:

- экстракорпоральное оплодотворение;
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита;
- донорство спермы;
- криоконсервация гамет, эмбрионов;
- преимплантационное генетическое тестирование;
- операции по получению сперматозоидов для ИКСИ.

ПОЛУЧЕНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЯМИ ЭЯКУЛЯЦИИ

- С целью преодоления проблемы бесплодия у мужчин с ретроградной эякуляцией рекомендуется использовать сперматозоиды, полученные из посткоитальной мочи.
- У мужчин с ретроградной эякуляцией с целью снижения токсического воздействия мочи на сперматозоиды рекомендуется использовать препараты для ее предварительного ощелачивания.

- У пациентов с анэякуляцией сперматозоиды, пригодные для ВРТ, могут быть получены при помощи пенильной вибростимуляции и электроэякуляции.

Эти методы предназначены преимущественно для пациентов с сохраненной дугой рефлекса, а также участков спинного мозга на уровне S2–S4 и T10–T12. Оптимальными кандидатами являются мужчины с поражением спинного мозга выше сегмента T10: у 88% из них пенильная вибростимуляция может привести к получению сперматозоидов, в то время как в остальных случаях ее успех не превышает 15%. Электроэякуляция применяется по аналогичным показаниям и позволяет успешно получить сперматозоиды у 97–100% мужчин с анэякуляцией вследствие повреждения спинного мозга.

- Отсутствие жизнеспособных сперматозоидов в посткоитальной моче и анэякуляция являются показаниями для применения методов хирургической экстракции сперматозоидов, эти методы также могут быть использованы в центрах, в которых не применяют пенильную вибростимуляцию и электроэякуляцию.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ

СПЕРМАТОЗОИДЫ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ ПОЛУЧЕНЫ ХИРУРГИЧЕСКИМ ПУТЕМ:

- при необструктивной азооспермии (НОА), обусловленной тестикулярной недостаточностью;
- при обструктивной азооспермии (ОА);
- при расстройствах эякуляции: аспермии, ретроградной эякуляции и др.;
- при 100% некрозооспермии в эякуляте.

Выбор оптимального способа получения сперматозоидов осуществляется врачом-урологом. Применяют чрескожные аспирационные биопсии придатков яичек и яичек (ПЕСА, ТЕСА), открытые биопсии яичек (ТЕСЕ), открытые биопсии придатков яичек с микрохирургическим контролем (МЕСА), открытые биопсии яичек с микрохирургическим контролем (микро-ТЕСЕ), аспирации сперматозоидов из семявыносящего протока.

- Мужчинам, которым для применения ВРТ может потребоваться получение сперматозоидов хирургическим путем, необходима консультация генетика, даже при нормальных результатах генетического тестирования.
- Операции по получению сперматозоидов рекомендуется проводить только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала.
- Перед проведением криоконсервации необходимо принять меры предосторожности для предотвращения передачи вирусов, возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, и любых других инфекций от донора к реципиенту, а также инфицирования других криоконсервированных образцов.

При НОА сперматогенез может быть сохранен фокально, при исследовании полученного при биопсии материала сперматозоиды могут быть обнаружены и использованы для ИКСИ примерно в 50% случаев. Вероятность обнаружения сперматозоидов, пригодных для ИКСИ, зависит от гистопатологического диагноза.

- При мультифокальной ТЕСЕ сперматозоиды получают чаще, чем при традиционной ТЕСЕ с забором одного фрагмента яичка,

поэтому при НОА она является методом выбора.

- Микро-ТЕСЕ рекомендуется применять при тяжелых случаях НОА, так как она обеспечивает наибольшую вероятность обнаружения сперматозоидов.
- Мужчинам с НОА проведение ТЕСЕ и микро-ТЕСЕ рекомендуется также для диагностики внутритрунковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа.
- При полных микроделециях локусов AZFa и AZFb Y-хромосомы вероятность того, что при биопсии яичка будут обнаружены сперматозоиды, минимальная.

При использовании сперматозоидов мужчин с НОА для ИКСИ вероятность оплодотворения яйцеклетки, частота наступления беременности и рождения ребенка оказались ниже по сравнению с аналогичными показателями применения в ВРТ сперматозоидов эякулята или сперматозоидов, полученных хирургическим путем у мужчин с ОА. Согласно результатам проведенных исследований, лишь у одного из семи мужчин с НОА после ТЕСЕ и ИКСИ удастся получить генетическое потомство.

- Выполнение ТЕСЕ и микро-ТЕСЕ при синдроме Клайнфельтера в молодом возрасте повышает вероятность обнаружения сперматозоидов, однако проведение этих вмешательств у мальчиков в период полового созревания и ранее следует рассматривать как экспериментальное лечение, в настоящее время допустимое только в рамках клинических протоколов.

ИНЪЕКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДА В ЦИТОПЛАЗМУ ЯЙЦЕКЛЕТКИ (МЕТОД ИКСИ)

ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки является вариантом экстракорпорального оплодотворения, которое достигается путем введения одного сперматозоида в ооцит с помощью специальных микроинструментов. Сперматозоид отбирается эмбриологом из множества других в обработанной сперме на основании нескольких параметров: степень подвижности и морфология, однако могут использоваться и другие характеристики (поверхностный электрический заряд мембраны, способность связываться с гиалуроновой кислотой, экспрессия маркеров апоптоза, оценка морфологии под большим увеличением).

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИКСИ

- мужской фактор бесплодия;
- использование размороженных ооцитов;
- проведение ПГТ.

Метод ИКСИ рекомендован при мужском факторе бесплодия, который проявляется в значительном снижении параметров эякулята: концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов.

Общепризнанные характеристики эякулята, при которых показано ИКСИ, отсутствуют. Одни специалисты ориентируются на количество подвижных сперматозоидов в нативном эякуляте (менее 1×10^6), другие – на количество подвижных сперматозоидов в обработанной сперме (менее $0,2 \times 10^6$ или $0,5 \times 10^6$), третьи – на концентрацию и морфологию сперматозоидов в нативном образце (менее $0,5 \times 10^6$ морфологически нормальных, прогрессивно-подвижных сперматозоидов на миллилитр).

- Метод ИКСИ рекомендован при использовании сперматозоидов, полученных хирургическим путем.

В большей части случаев материал, полученный оперативным путем, характеризуется низким качеством сперматозоидов (концентрация, степень подвижности и зрелости, количество морфологически нормальных форм).

- Метод ИКСИ рекомендован при использовании ооцитов после криоконсервации.

Считается, что удаление кумулюса перед криоконсервацией, и сама криоконсервация ведут к изменениям в блестящей оболочке, что может снизить вероятность оплодотворения при классическом ЭКО. Результаты научных исследований по данной теме многочисленны и противоречивы.

- Метод ИКСИ рекомендован при проведении преимплантационного генетического тестирования методом ПЦР.

Технология ИКСИ предполагает полное удаление кумулюса с поверхности ооцита и введение единичного сперматозоида. Это снижает возможный риск контаминации образца для генетического тестирования ДНК кумулюсных клеток и сперматозоидов, прикрепленных к внешней поверхности блестящей оболочки.

ДОНОРСТВО СПЕРМЫ

Донорство спермы осуществляется при наличии информированного добровольного согласия мужчины-донора. Донорство может быть анонимным, при котором персональные данные донора неизвестны реципиенту или неанонимным.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДОНОРСКОЙ СПЕРМЫ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Со стороны мужа (партнера):

- азооспермия, тяжелая олигозооспермия, и другая выраженная патозооспермия или нарушения эякуляции у мужа (партнера);
- неэффективность программы ЭКО/ИКСИ с использованием спермы мужа (партнера);
- наследственные заболевания у мужа (партнера);
- наличие неизлечимой инфекции, передаваемой половым путем у мужа (партнера).

Со стороны женщины:

- отрицательный Rh-фактор и тяжелая Rh-изоиммунизация у жены (партнерши), при наличии положительного Rh-фактора у мужа (партнера);
- отсутствие полового партнера у женщины.

ПРОГРАММЫ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ГАМЕТ, ЭМБРИОНОВ И ТКАНЕЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

ЭТАПЫ:

- криоконсервация – замораживание биологического материала;
- хранение;
- размораживание;
- проведение процедур (оплодотворение для яйцеклеток, перенос в полость матки для эмбрионов);
- поддержка лютеиновой фазы;
- диагностика беременности.

Криоконсервация тканей репродуктивных органов является одним из вариантов сохранения репродуктивной функции у онкологических больных.

Показания для криоконсервации биоматериала:

- Необходимость хранения половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных

органов с целью дальнейшего использования при лечении бесплодия с применением ВРТ.

- Сохранение фертильности онкологических больных перед химио- и лучевой терапией.
- Хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациента, в том числе в случае «отложенного материнства».
- Создание банка донорских половых клеток для использования при лечении бесплодия с применением ВРТ.

Криоконсервацию сперматозоидов рекомендуется проводить спустя 15 дней после приема антибиотиков и через 72 дня после окончания гормональной терапии, если таковые проводились.

Криоконсервацию тканей яичка или придатка яичка возможно проводить, если обнаружен хотя бы один подвижный сперматозоид в пяти полях зрения для дальнейшего использования в программах ИКСИ.

Для сперматозоидов, тканей яичка и придатка яичка медленный протокол замораживания является методом выбора, однако витрификация может быть альтернативой.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

- ПГТ-А/PGT-A – все тесты, направленные на определение количественных хромосомных изменений (анеуплоидий)
- ПГТ-М/PGT-M – все тесты, направленные на диагностику моногенных заболеваний и выявления отдельных генных аллелей

- ПГТ-СП/PGT-SR – все тесты, направленные на выявление структурных хромосомных перестроек

Проведение ПГТ-А показано при тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин (олигоастенотератозооспермия, олигозооспермия, азооспермия – по заключению врача-уролога).

ОПЕРАЦИИ ПО ПОЛУЧЕНИЮ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Могут потребоваться при тяжелых формах мужского бесплодия. Выбор оптимального способа получения сперматозоидов осуществляется врачом-урологом.

ПРИМЕНЯЮТ:

- чрескожные аспирационные биопсии придатков яичек и яичек (ПЕСА, ТЕСА);
- открытые биопсии яичек (ТЕСЕ);
- открытые биопсии придатков яичек с микрохирургическим контролем (МЕСА);
- открытые биопсии яичек с микрохирургическим контролем (микро-ТЕСЕ);
- аспирации сперматозоидов из семявыносящего протока.

Операции по получению сперматозоидов рекомендуется проводить только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала.

По материалам «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения)». МЗ РФ 21 февраля 2019 г. №15-4/466-07.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 20 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There is no handwriting or other markings on the page.

[illegible]

Простатилен® АЦ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

РЕКОМЕНДОВАН ДЛЯ:

- Прегравидарной подготовки мужчин перед процедурами ВРТ (ЭКО/ИКСИ) или в естественном репродуктивном цикле
- Подготовки эякулята к криоконсервации



- Способствует увеличению числа прогрессивно-подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов
- Снижает уровень антиспермальных антител в эякуляте
- Способствует снижению степени фрагментации ДНК в сперматозоидах
- Способствует повышению уровня свободного тестостерона в плазме крови

