

При поддержке



БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

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



Бесплодный брак. Методическое пособие для акушеров-гинекологов, репродуктологов, урологов и врачей смежных специальностей. 2021 г. Дата обращения 01.05.2021. <https://clck.ru/V3DYH>



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

STADA

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-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

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 Минздрава России, 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 акушера-гинеколога; при необходимости проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) показана консультация врача-репродуктолога. При наличии инфекций, передаваемых 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, а также 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 гормона (ФСГ), АМГ, пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, общего тестостерона, тиреотропного гормона 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 пациента, 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 гонадотропин-рилизинг-гормона (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
антиоксидантных препаратов. Так, рекомен-
дуется принимать антиоксидантные ком-
плексы от 1 до 12 мес (оптимально начинать
прием за 3 мес до предполагаемого опло-
дотворения, продолжать – до наступления
беременности) [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-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. отделения вспомогательных
технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП
им. акад. В.И. Кулакова»

КАЗАРЯН ЛИЯ МИХАЙЛОВНА,

канд. мед. наук, главный врач клиники репродукции и генетики Next Generation Clinic

СТРИЖОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА,

канд. мед. наук, заведующая отделением ВРТ ОП ЖК ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»



Железодефицитные состояния и программы подготовки к зачатию



Стрижова Татьяна Владимировна –

канд. мед. наук, заведующая отделением ВРТ ОП ЖК
ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»



Железодефицитные состояния (ЖДС) развиваются на фоне нарушения метаболизма железа, вследствие чего возникает его дефицит в организме, и характеризуются клиническими и лабораторными признаками, выраженность которых зависит от стадии дефицита железа. В настоящее время различные виды анемий выявляются у каждого 5-го жителя планеты. Женщины наиболее часто подвержены риску ЖДС. По статистике, выраженный дефицит железа имеет каждая 3-я женщина репродуктивного возраста. Во время беременности частота ЖДС достигает 38% [1].

В России заболеваемость железодефицитной анемией (ЖДА) у беременных равна 41,7% [2]. **При этом частота предлатентного и латентного дефицита железа существенно превышает таковую по манифестному дефициту железа и достигает до 92% [3].**

По мнению экспертов, дефицит железа носит «тихий» и зачастую непоправимый вред здоровью [4].

Анемия является предиктором кровотечений и учитывается как один из факторов в шкалах по оценке рисков кровотечения [5, 6].

ЖДС характеризуются тремя стадиями:

- I.** Предлатентный дефицит железа – происходит истощение запасов железа в организме. Лабораторный признак – снижение уровня ферритина в сыворотке крови. Клинические проявления отсутствуют.
- II.** Латентный дефицит железа – при отсутствии восполнения дефицита железа, в

результате нарушения поступления металла в ткани, отмечается снижение активности тканевых ферментов. В результате развивается большой дефицит железа, который можно диагностировать уже по снижению не только ферритина, но и сывороточного железа.

- III.** Манифестный дефицит железа, или ЖДА, – истощение запасов железа в организме. Снижается синтез гемоглобина и его концентрация. Происходит морфологическое изменение эритроцитов и возникает гипохромия. Развивается анемическая гипоксия.

Очень важно своевременно диагностировать ЖДС у женщин репродуктивного возраста. Тем более известно, что корректировать дефицит железа и управлять этим состоянием довольно несложно.

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ПРОГРАММЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

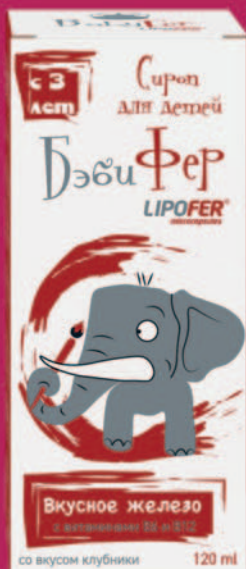
При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) возникают выраженные изменения гемостаза. Риск тромбозэмболических осложнений у женщин, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в 10 раз превышает риск таких осложнений у женщин репродуктивного возраста. В то же время при развитии синдрома гиперстимуляции яичников (в программах ВРТ) тромбозэмболические осложнения развиваются у 4% женщин, таким образом, риск тромбозэмболии по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз [7]. Поэтому с целью профилак-

Таблица 1. Способы применения препаратов железа

№	Способ применения	Препараты железа	Препараты ЭПО
1	Пероральный	Fe²⁺ или Fe³⁺железа для приема внутрь	–
2	Парентеральный курсовой – дробная в/в инфузия общей дозы железа	Fe³⁺железа гидроксид сахарозный комплекс – по 5–10 мл; или Fe³⁺железа гидроксид декстрана комплекс по 2–4 мл в 200–400 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в, медленно; или Fe³⁺железа карбоксимальтозат по 2–4 мл в 50–100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно, струйно (5–10 мин); или Fe³⁺железа олигоизомальтозат по 1–2 мл в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (15–30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю	–
3	Парентеральный одномоментный – в/в инфузия общей дозы железа за один прием	Однократно общая доза Fe³⁺железа карбоксимальтозата 10–20 мл (500–1000 мг) в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (30 мин); или Fe³⁺железа олигоизомальтозата (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (60 мин); или Fe³⁺железа гидроксид декстрана комплекс (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно медленно (4–6 ч)	–
4	Сочетанный курсовой 1	Fe²⁺железа для приема внутрь	+
4а	Способ №1 + РЭПО – пероральные препараты железа сульфата и препараты рекомбинантного эпоэтина	Fe²⁺железа для приема внутрь (200 мг/сут элементарного железа)	Эпоэтин альфа или бета по 50–60 ед/кг – у беременных 2–3 раза в неделю, п/к, №6; 70–80 ед/кг – у родильниц, ч/з день, п/к, №3–6
4б	Способ №1 + ЭПО пролонгированный	Fe²⁺железа для приема внутрь (200 мг/сут элементарного железа)	Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) 0,6 мкг/кг, однократно, п/к
5	Сочетанный курсовой 2	Препараты железа для в/в введения	+
5а	Способ №2 + РЭПО – парентеральные препараты железа и препараты рекомбинантного эпоэтина	Fe³⁺железа гидроксид сахарозный комплекс , – по 10 мл; или Fe³⁺железа гидроксид декстрана комплекс по 4 мл в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно медленно; или Fe³⁺железа карбоксимальтозат по 4 мл в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (10 мин); или Fe³⁺железа олигоизомальтозата по 2 мл в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю	Эпоэтин альфа или бета, по 50–60 ед/кг – у беременных 2–3 раза в неделю, п/к, №6; 70–80 ед/кг – у родильниц, через день, п/к, №3–6

LIPOFER®
microcapsules

Витамин С



Ladyfer БэбиФер

ЛЕГКОУСВОЯЕМОЕ МИКРОКАПСУЛЯРНОЕ
ЖЕЛЕЗО БЕЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ
ТРАДИЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

0 ЛИЛИТЕЛЬ ЛЕДИФЕР КАПСУЛЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН

РАЗРЕШЕНЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
И КОРМЛЕНИИ¹

1 БЭБИФЕР СИРОП ДЛЯ ДЕТЕЙ СО ВКУСОМ КЛУБНИКИ

1. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛИЛИТЕЛЬ ЛЕДИФЕР.

СОГР № RU.77.99.11.003.E.002232.06.19 ОТ 26.06.2019 Г., RU.77.99.11.003.E.000671.02.19 ОТ 25.02.2019. ООО «СЭЛВИМ». БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ 8 800 707 71 81. РЕКЛАМА.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 1. Способы применения препаратов железа (окончание)

№	Способ применения	Препараты железа	Препараты ЭПО
56	Способ №2 + ЭПО пролонгированный	Fe³⁺железа гидроксид сахарозный комплекс – по 10 мл или Fe³⁺железа гидроксид декстрана комплекс по 4 мл в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно медленно или Fe³⁺железа карбоксимальтозата по 4 мл в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (10 мин); или Fe³⁺железа олигоизомальтозата по 2 мл в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (30 мин). Частота введения 2–3 раза в неделю	Эпоэтин бета (метокси-полиэтиленгликоль) 0,6 мкг/кг, однократно, п/к
6	Сочетанный одномоментный – способ №3 (инфузия общей дозы железа за один прием) + ЭПО пролонгированный	Однократно общая доза Fe³⁺железа карбоксимальтозата максимально 20 мл (1000 мг) в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (30 мин) или Fe³⁺железа олигоизомальтозата (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно (60 мин); или Fe³⁺железа гидроксид декстрана комплекс (до 20 мг/кг) в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно медленно (4–6 ч)	Эпоэтин бета (метокси-полиэтиленгликоль) 0,6 мкг/кг, однократно, п/к

Примечание. ЭПО – эпоэтин, РЭПО – рекомбинантный эпоэтин, в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

тики тромбоэмболических осложнений при лечении бесплодия методами ВРТ принимают препараты низкомолекулярных гепаринов. В совокупности с ЖДС это повышает риск кровотечений в программах ЭКО, например после трансвагинальной пункции фолликулов для получения ооцитов.

ЖДС неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и гипоксии плода [8]. Поэтому так важно предупредить такие осложнения и корректировать ЖДС, обращать внимание на предлатентный и латентный дефицит железа.

С дефицитом железа связаны патологические кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционные осложнения и недостаточность выработки грудного молока у родильниц [9]. Кроме того, дефицит железа в различные периоды беремен-

ности является одной из причин развития ЖДС и анемии у грудных детей, а также их отставания в психомоторном и умственном развитии на первых годах жизни [10].

Для того чтобы родившийся ребенок избежал многих последствий ЖДА у матери, необходимо готовиться к беременности тщательно и заблаговременно.

Причиной ЖДС у женщин могут быть:

- менструальные кровопотери;
- маточные кровотечения на фоне гинекологических заболеваний (миома матки, аденомиоз и др.);
- повышенная потребность в железе (беременность, лактация);
- нарушение усвоения железа на фоне пищеварительных расстройств;
- врожденный дефицит железа.

Все эти причины необходимо нивелировать и профилактировать ЖДС путем коррекции с помощью комплексов и препаратов, содержащих разные формы железа.

Таблица 2. Группы препаратов железа, различающиеся по валентности атомов железа

Характеристика	Fe ²⁺	Fe ³⁺	Fe ³⁺
Соединения железа	Неорганические		
	Сульфат, хлорид	Гидроксид	Пирофосфат (микрокапсулярная, липосомальная форма)
	Органические		
	Глюконат, фумарат	Сукцинилат	–
Всасывание	Быстрое, пассивная диффузия	Медленное, необходим активный (энергезависимый) транспорт	Быстрое, практически в полном объеме
Биодоступность	До 10–40%	До 10%	До 50%
Побочные эффекты	Высокий уровень побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсические расстройства, потемнение эмали зубов)		За счет микрокапсулярной (липосомальной) формы отсутствуют
Передозировка	Острое отравление		Не выявлена
Хроническая токсичность	Выраженная индукция окислительного стресса, высокий риск перегрузки железом	Менее выраженная токсичность	Отсутствует
Взаимодействие с пищей	Резкое снижение биодоступности	Умеренное снижение биодоступности	Отсутствует

ЧТО В ПРОТОКОЛЕ МАРС?

В клиническом протоколе по прегравидарной подготовке Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) женщинам репродуктивного возраста при отсутствии данных о ЖДС рекомендуется назначить 30–60 мг элементарного железа в день в течение 3 мес до зачатия и правильно его принимать [11].

Способы применения препаратов железа представлены в табл. 1.

С целью коррекции ЖДС применяют две основные группы соединений железа, различающихся по валентности атомов железа, – двухвалентные соли железа и трехвалентные комплексы. Эти препараты отличаются по переносимости и биологической доступности атомарного железа (табл. 2).

Железо является самым сложным микроэлементом для добавления в продукты питания. Соединения железа с высокой биодоступностью, как правило, наиболее сильно взаимодействуют с пищевыми компонента-

ми, что приводит к нежелательным органо-лептическим изменениям и разрушению. В результате мы имеем: неприятный металлический вкус привычных источников железа (таких как железа фумарат и железа сульфат), низкую биодоступность, частые побочные эффекты, такие как раздражение пищеварительного тракта и дискомфорт.

В совокупности эти факторы создают потребность в продуктах с высокой биодоступностью, приятным вкусом, низкой вероятностью побочных эффектов и удобной формой приема.

Микрокапсулярная форма пиррофосфата железа, например Лилитель Ледифер, имеющая инновационный способ доставки железа в организм, – это новый комплекс для профилактики и коррекции дефицита железа. Пиррофосфат трехвалентного железа заключен в микрокапсулярную оболочку. При поступлении в просвет кишки микрокапсулы с железом проходят «транзитом» через энтероциты и транспортируются в лимфу, а затем поступают в печень, где трехвалентное железо высвобождается из микрокапсулярной оболочки и включается в активный метаболизм, в результате чего повышается биодоступность железа [12].

Доставка железа в микрокапсулах позволяет избежать типичных побочных эффектов, характерных для солей двухвалентного железа и комплексов трехвалентного железа. При приеме 1 капсулы, содержащей 14 мг высокодоступного железа, в день мы получаем 100% от суточной потребности в железе. Входящий в состав витамин С (55 мг), помимо участия в усваивании молекулы железа, обладает еще и антиоксидантными свойствами и защищает ткани от свободных радикалов. Применение микрокапсулярного высокодоступного железа может быть эффективным с целью профилактики ЖДС у женщин репродуктивного возраста, в том числе на этапе прегравидарной подготовки [13, 14].

Высокая биодоступность микрокапсулярной формы пиррофосфата железа подтверждена несколькими опубликованными клиническими исследованиями.

Концентрация железа в сыворотке у женщин, не страдающих анемией, с состоянием дефицита, использующих препарат с микрокапсулярным железом, повышалась

стабильно через 1–2 ч после еды и достигла максимальных значений через 3 ч. Результаты клинических исследований показали, что ежедневное потребление продуктов, усиленных микрокапсулированной формой железа, улучшает показатели метаболизма железа в организме через 16 нед. В исследованиях показано значительное увеличение ферритина после 1 мес потребления продуктов питания (соков), обогащенных микрокапсулированной формой пиррофосфата железа [13, 14].

Добавление микрокапсулированного железа в рацион сравнивали с внутривенным введением железа у пациентов и получили сопоставимые улучшения уровня гемоглобина, поэтому его можно безопасно и эффективно использовать для поддержки лечения ЭПО [15]. Проведенное сравнительное исследование показало более высокую биодоступность микрокапсулированного пиррофосфата железа по сравнению с другими, доступными на рынке, источниками железа: обычный пиррофосфат железа, сульфат железа, фумарат марганца [16]. Усвоение микрокапсулированной формы железа также было выше по сравнению с высоко биодоступным глюконатом железа. А если принимать во внимание отсутствие у микрокапсулированного железа характерного для солей железа побочного эффекта в виде металлического привкуса, то разницу можно считать еще более существенной [12].

Идти в ногу со временем очень важно – это новые препараты и комплексы, новые возможности коррекции даже у тех пациенток, которые с трудом принимают препараты железа ввиду побочных эффектов. Подробнее вы можете узнать на портале Fertility Today.

Литература

1. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011 Geneva: WHO, 2015.
2. Минздрав России, 2005.
3. Хух Р. и др. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде: пер. с англ. Тверь, 2007.
4. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Добрецова Т.А. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015.
5. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 861–7.
6. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction

scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 386–7.

7. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. Hum Reprod 2005; 20 (12): 3307–12.
8. Kavle JA, Stoltzfus RJ, Witter F et al. Association between anaemia during pregnancy and blood loss at and after delivery among women with vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. J Health Popul Nutr 2008; 26: 232–40. PMID: 18686556.
9. Tandu-Umba B, Mbangama AM. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo. BMC Pregnancy Childbirth 2015; 15: 183. PMID: 26292718.
10. Abu-Ouf NM, Ja MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Med J 2015; 36 (2): 146–9. PMID: 4375689.
11. Прегавидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. Коллектив авторов. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
12. Navas-Carretero S, Pérez-Granados AM, Sarriá B et al. Iron Bioavailability from Pate Enriched with Encapsulated Ferric Pyrophosphate or Ferrous

Gluconate in Rats. Food Sci Technol Int 2007; 13 (2): 159–63. DOI: 10.1177/1082013207077931

13. Blanco-Rojo R, Pérez-Granados AM, Toxqui L et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. Br J Nutr 2011; 105 (11): 1652–9. DOI: 10.1017/S0007114510005490. PMID: 21303569.
14. Navas-Carretero S, Pérez-Granados AM, Sarriá B, Vaquero MP. Iron absorption from meat pate fortified with ferric pyrophosphate in iron-deficient women. Nutrition 2009; 25 (1): 20–4. DOI: 10.1016/j.nut.2008.07.002. PMID: 18752926.
15. Mondello GG, Tambaro P, De Maria R et al. 341 Intravenous iron support vs oral liposomal iron support in patients with refractory anemia treated with Epo alpha. Monocentric prospective study. Leuk Res 2011; 35. DOI: 10.1016/S0145-2126(11)70343-5
16. Navas-Carretero S, Sarriá B, Pérez-Granados AM et al. A comparative study of iron bioavailability from cocoa supplemented with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate in rats. Ann Nutr Metab 2007; 51 (3): 204–7. DOI: 10.1159/000104138. PMID: 17587790.



ВИДЕО-ЛЕКЦИЯ

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ «МИКРОНУТРИЕНТНАЯ ПОДДЕРЖКА ОБОИХ ПАРТНЕРОВ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К РОЖДЕНИЮ РЕБЕНКА. ПУТЬ ОТ ПОЛИКЛИНИКИ ДО ОТДЕЛЕНИЙ РЕПРОДУКЦИИ»

ЛЕКТОРЫ:

ГУСОВА АННА АУЗБИНОВА, канд. мед. наук, эндокринолог, диетолог (Клиника профессора Калининского), врач по спортивной медицине (ФНКЦСМ ФМБА России)

СТРИЖОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, заведующая отделением ВРТ ОП ЖК ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»

БЕЛЫЙ ЛЕВ ЕВГЕНЬВИЧ, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии Ульяновского государственного университета



Ановуляторное бесплодие



Зефирова Татьяна Петровна –

д-р мед. наук, проф. каф. 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:

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

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

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

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

Группа III: гипергонадотропная гипо-эстрогенная ановуляция.

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

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 E2 в сыворотке крови - Отрицательная проба с гестагенами (реже – положительная проба при ФГА) - Положительная эстроген-прогестероновая проба
Нормогонадотропная Нормоэстрогенная	Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «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 E2 в крови
Гиперпролактинемия	Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по гиперпролактинемии», Минздрава России, 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 использование мочевого теста на овуляцию, позволяющего исследовать уровень лютеинизирующего гормона (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: ЛГ – до 4 МЕ/л, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – до 3 МЕ/л, эстрадиола (E2) – 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 непряная и прямая индукция овуляции с применением гормональных препаратов. Лечение бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (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 (1-я линия терапии) • Овариальная стимуляция гонадотропинами (2-я линия терапии) или лапароскопия
Гипергонадотропная Гипоэстрогенная	• Рекомендуются программы BPT • 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 с.

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);

- 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.

Литература

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

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.

Современные подходы к консервативному восстановлению функции яичников и нормализации гормонального фона и репродуктивной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников



Гусова Анна Аузбиевна –

канд. мед. наук, эндокринолог, диетолог (Клиника профессора Калинченко), врач по спортивной медицине (ФНКЦСМ ФМБА России)

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это симптомокомплекс, характеризующийся нарушениями менструальной и овulatory функции яичников, биохимическими и/или клиническими признаками гиперандрогении. У женщин, достигших репродуктивной зрелости (более 8 лет после менархе), наличие мультифолликулярной структуры яичников по данным ультразвукового исследования также является одним из важных диагностических критериев СПКЯ. Перед постановкой диагноза необходимо исключить все другие возможные причины такого состояния, главными из которых являются: нарушения функции щитовидной железы, гиперпролактинемия, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром), андрогенпродуцирующие опухоли. Заболевание часто передается по наследству. Помимо наследуемой генетической предрасположенности, по всей видимости, существует эпигенетическое наследование СПКЯ. Более того, в последнее время обсуждается существование СПКЯ-подобного синдрома у мужчин, которые тоже могут наследовать и передавать по наследству предрасположенность к развитию СПКЯ. У таких мужчин развиваются похожие метаболические нарушения, при наличии или отсутствии репродуктивных проблем.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СПКЯ:

- Репродуктивные нарушения.
- Метаболические нарушения.

У женщин с СПКЯ повышен риск развития:

- ожирения и избыточной массы тела;
- сердечно-сосудистых заболеваний;
- артериальной гипертензии;
- дислипидемии;
- нарушений углеводного обмена;
- неалкогольной жировой болезни печени;
- обструктивного апноэ во сне;
- депрессий и других психоэмоциональных и психосексуальных нарушений.

При СПКЯ в три раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, ассоциированная с дефицитом фолатов. У женщин с СПКЯ наблюдается повышенный риск рака эндометрия, в том числе до наступления менопаузы. Повышенный риск нарушений углеводного обмена (гестационного сахарного диабета, нарушения толерантности к углеводам и диабета 2-го типа) при СПКЯ не зависит от возраста женщины. К группе высокого риска относятся женщины с индексом массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$, в случае монголоидной расы – при ИМТ $>23 \text{ кг/м}^2$.

Одним из ключевых звеньев патогенеза как метаболических, так и репродуктивных нарушений является гиперинсулинемия и нарушенная чувствительность к инсулину, инсулинорезистентность.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Базовыми рекомендациями для пациенток с СПКЯ является модификация образа жизни – соблюдение принципов здорового питания и увеличение физической активности. Хорошим показателем является снижение массы тела на 5–10% за полгода. При наличии избыточного веса и ожирения это может существенно улучшить или даже восстановить репродуктивную функцию и метаболическое здоровье.

Основные рекомендации, направленные на изменение образа жизни:

- При избыточной массе тела рекомендовано питание с суточным энергетическим дефицитом 30% (но обычно не менее 1200 ккал/сут).
- Расширение физической активности:
 - в возрасте от 18 до 64 лет для поддержания здоровья и нормальной массы тела необходимы физические нагрузки умеренной интенсивности (150 мин в неделю), или высокоинтенсивные тренировки (75 мин в неделю), или их эквивалентная комбинация;
 - для снижения массы тела и предотвращения повторного набора веса рекомендованы умеренные нагрузки (как минимум 250 мин в неделю), или высокоинтенсивные тренировки (150 мин в неделю), или же их комбинация;
 - виды активности: ходьба, бег, спортивные игры, йога. Целевой уровень активности – 10 тыс. шагов в день в рамках повседневной активности и 30 мин или 3 тыс. шагов структурированной физической активности;
- Психологическая поддержка и влияние на поведенческие аспекты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время арсенал средств, используемых в терапии СПКЯ, существенно расширился. **Основными препаратами являются:**

- Комбинированные оральные контрацептивы.

- Метформин.
- Препараты для снижения массы тела.
- Инозитол.

Когда мы говорим о фармакотерапии СПКЯ вне вопросов стимуляции овуляции, необходимо понимать, что в настоящее время назначение любых лекарственных препаратов, в том числе доказавших свою эффективность, является офф-лейбл применением и требует обсуждения с пациентом возможных рисков и пользы для здоровья.

Согласно современным рекомендациям, 1-й линией терапии СПКЯ считаются низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). За счет прекращения овариального стероидогенеза и повышения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, а иногда и дополнительно за счет антиандрогенных свойств гестагена достигается существенное уменьшение активности андрогенов и клинической картины гиперандрогении. При этом на фоне применения КОК происходит ухудшение метаболических параметров, нередко развивается или усугубляется дислипидемия, инсулинорезистентность, повышается риск тромбозов у предрасположенных лиц. С учетом необходимой длительности терапии в некоторых случаях назначение подобной стандартной терапии может быть не оправдано.

В тяжелых случаях гирсутизма и алопеции, при отсутствии улучшения в течение полугода на стандартной терапии может обсуждаться назначение антиандрогенных препаратов со строгим контролем биохимических показателей и контрацепции в связи с их тератогенным эффектом и возможным токсическим влиянием на печень.

Препараты для лечения ожирения могут назначаться при СПКЯ на тех же основаниях, что и у пациентов без СПКЯ. Необходимо помнить и учитывать возможное влияние препаратов на существующие при СПКЯ метаболические нарушения – артериальную гипертензию и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые препараты (орлистат, лираглутид) при условии достаточной эффективности могут существенно уменьшить проявления заболевания без повышения метаболических рисков.

В настоящее время изучается возможность применения аналогов глюкагоноподобного

пептида 1-го типа для лечения СПКЯ. Эти препараты способствуют нормализации массы тела и улучшению чувствительности к инсулину, их возможности применения продолжают изучаться.

Препаратом, рекомендуемым как в монотерапии, так и в сочетании с любыми другими средствами для нормализации цикла и стимуляции овуляции при СПКЯ, является метформин. Метформин – наиболее изученный и безопасный препарат для улучшения чувствительности к инсулину, один из немногочисленных вариантов патогенетического лечения СПКЯ. Согласно последним международным стандартам медицинской помощи, метформин может быть назначен в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни при СПКЯ женщинам с любой массой тела, а также девушкам-подросткам и пациенткам из групп высокого риска или с уже диагностированными нарушениями углеводного обмена.

Метформин также применяется в протоколах стимуляции овуляции в сочетании с кломифеном или гонадотропинами для снижения риска гиперстимуляции яичников и улучшения исходов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Крайне интересным представляется появление в последнем международном руководстве рекомендации о возможном приеме инозитола в качестве экспериментального варианта лечения СПКЯ. В недавно опубликованном систематическом обзоре было показано улучшение менструальной и овариальной функции на фоне приема инозитола. Более того, согласно некоторым данным, инозитол может снижать риск развития гестационного сахарного диабета.

Инозитол (в виде инозитолфосфогликанов) – вторичный мессенджер инсулина – способствует реализации его биологического действия в тканях. Мио-инозитол (МИ) участвует в передаче сигнала фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), являясь и его вторичным мессенджером. ФСГ, действуя через свои рецепторы, обладает множеством эффектов, в том числе регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток фолликула, участвует в процессе созревания ооцита.

Инозитолы – это циклические многоатомные спирты, которые участвуют во многих мета-

болических процессах в организме человека. Существует девять стереоизомеров инозитола, среди них МИ является наиболее важным и распространенным в природе, он образуется в клетке из глюкозо-6-фосфата или попадает в организм с пищей. Превращение МИ в D-хиро-инозитол (ДХИ) в тканях регулируется инсулином и меняется при нарушении чувствительности к инсулину. В сыворотке крови в норме соотношение МИ:ДХИ составляет 40:1, а в фолликулярной жидкости – 100:1, но при гиперинсулинемии и СПКЯ эта пропорция резко снижается под действием инсулинстимулированной эпимеразы. Концентрация МИ в норме повышена в тканях с высоким уровнем потребления глюкозы, таких как мозг, сердце и яичники, а концентрация ДХИ повышена в тканях, в которых происходит накопление гликогена (печень, мышцы, жировая ткань), и снижена в тканях с высокой скоростью утилизации глюкозы. ДХИ стимулирует ряд ферментов, участвующих в биохимических процессах запасаения и обеспечения организма энергией, улучшая чувствительность тканей к инсулину.

Данные последних лет свидетельствуют о том, что ДХИ напрямую регулирует гены стероидогенеза в гранулезных клетках, дозозависимо уменьшая экспрессию ароматазы и P450_{ssc}, и увеличивает уровень тестостерона в текальных клетках у женщин с СПКЯ, действуя как медиатор инсулина.

В опытах на мышах с разным соотношением МИ:ДХИ было установлено, что наибольший эффект в отношении репродуктивных и метаболических нарушений, характерных для СПКЯ, наблюдается при применении изомеров в соотношении 40 частей МИ к 1 части ДХИ.

Похожие эффекты наблюдались и у женщин. При этом у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела отмечено более выраженное влияние инозитола на восстановление репродуктивной функции, чем у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Стоит это учитывать при прегравидарной подготовке.

По данным ряда исследователей, добавление инозитола к терапии метформином и кломифеном при стимуляции овуляции может увеличить вероятность наступления беременности.

Сочетание альфа-липоевой кислоты и ДХИ было изучено в нескольких небольших исследованиях. Сообщается о клиническом улучшении, повышении чувствительности к инсулину и фертильности на фоне применения такой комбинации.

В ряде случаев отмечено нарушение усвоения, резистентности к инозитолу. В этом случае добавление альфа-лактальбумина существенно улучшало его всасывание в кишечнике и способствовало преодолению резистентности к терапии.

Переносимость препаратов инозитола очень хорошая, поскольку само вещество широко представлено в организме в естественных условиях. С учетом необходимости длительной патогенетической терапии СПКЯ инозитол может быть оптимальным вариантом по соотношению экономичности, эффективности и безопасности.

У пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами чаще выявляется снижение уровня витамина D. На фоне приема препаратов витамина D отмечалось улучшение показателей углеводного обмена, а совместное применение витамина D с пробиотиками в течение 12 нед приводило к снижению уровня андрогенов в крови и улучшению психологических показателей у женщин с СПКЯ.

В метаанализе, посвященному влиянию омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на метаболические параметры при СПКЯ, было показано улучшение чувствительности к инсулину и сердечно-сосудистых факторов риска при отсутствии значимого влияния на уровень глюкозы крови.

Также есть данные о более низком уровне магния у женщин с СПКЯ. При этом степень снижения уровня магния коррелирует с выраженностью метаболических нарушений. Проводилось исследование влияния разнообразных антиоксидантов на овulatory функцию и фертильность при СПКЯ. К настоящему времени в небольших работах была продемонстрирована способность некоторых видов флавоноидов и флавоно-

нов, а также витамина E в сочетании с коэнзимом Q₁₀ положительно влиять на эти параметры.

Продолжается изучение роли мелатонина в патогенезе СПКЯ. В слюне и крови пациенток уровень мелатонина существенно повышен. При этом в фолликулярной жидкости при СПКЯ его уровень снижен. Были проведены несколько исследований эффективности приема мелатонина – как монотерапии, так и комбинации с инозитолом. На фоне терапии было отмечено улучшение качества ооцитов и повышение частоты наступления беременности.

На российском фармацевтическом рынке в настоящее время присутствует биологически активная добавка Дифертон, в состав которой входят мио-инозитол и хиро-инозитол в соотношении 40:1, с общим содержанием в двух таблетках 1127,6 мг инозита. В составе также присутствуют фолиевая кислота, марганец, альфа-липоевая кислота и витамин D₃. Комплекс рекомендован для приема женщинам с СПКЯ и при метаболическом синдроме. Компоненты комплекса потенцируют действие друг друга, обладая способностью улучшать чувствительность к инсулину и снижать окислительный стресс, который является частым спутником избыточной массы тела и метаболических нарушений. За счет оптимального соотношения основных стереоизомеров инозитола добавка может улучшить, а в ряде случаев и восстановить репродуктивную функцию, а также уменьшить выраженность метаболических нарушений.

В настоящее время инозитол – единственная добавка, внесенная в официальные рекомендации по ведению пациенток с СПКЯ. С учетом эволюции представлений о терапии СПКЯ и понимания того, что во многих случаях для уменьшения выраженности метаболических проявлений, определяющих отдаленный прогноз на жизнь пациенток, требуется постоянная патогенетическая терапия, использование натуральных молекул представляется наиболее целесообразным.

Литература

1. Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 1: 17–22.
2. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации эндокринологов. М., 2021.
3. Bevilacqua A, Dragotto J, Lucarelli M et al. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. Int J Molecular Sci 2021; 22 (11): 5691.
4. Colak E, Ozcimen EE, Tohma YA, Ceran MU. May myo-inositol and d-chiro-inositol (40:1) treatment be a good option on normal-weighted polycystic

- ovary syndrome patients without insulin resistance? *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46 (12): 2605–11.
5. Facchinetti F, Unfer V, D Dewailly et al. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31 (6): 435–47.
 6. Guo YM, Sun TC, Wang HP, Chen X. Research progress of melatonin (MT) in improving ovarian function: a review of the current status. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 17930–47.
 7. Iervolino M et al. Natural Molecules in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Analytical Review. *Nutrients* 2021; 13 (5).
 8. Lepore E, Lauretta R, Bianchini M et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Molecular Sci* 2021; 22 (13): 6796.
 9. Luo Xi et al. Associations of serum magnesium with insulin resistance and testosterone in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers Endocrinology* 2021; 12: 683040. DOI: 10.3389/fendo.2021.683040.
 10. Bizzarri M, Logoteta P, Monastra G, Laganà AS. An innovative approach to polycystic ovary syndrome. *J Obstetrics Gynaecol* 2021. DOI: 10.1080/01443615.2021.1920006. Online ahead of print.
 11. Stener-Victorin E, Deng, Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome — challenges and opportunities for treatment. *Nature Rev Endocrinol* 2021; 17: 521–33.
 12. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33 (9): 1602–18.

Женское бесплодие маточного происхождения



Зефирова Татьяна Петровна –

д-р мед. наук, проф. каф. 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, гистеросальпингография (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;
- гистеросальпингография;
- 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 –

канд. мед. наук, 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 (АМК).
- 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 (узловая 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 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 эндометриозассоциированным 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 эндометриозных 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 уровня антимюллерова гормона и подсчет антральных фолликулов) перед планированием оперативного лечения у пациенток с эндометриомами яичников [7, 21].

- Рекомендовано перед подготовкой пациентки с эндометриозом к ЭКО назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона 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-классификации – 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 антагонистами ГнРГ в программах ВРТ при эндометриозе не доказаны. Ультрадлинный протокол с аГнРГ инфильтративном, распространенном эндометриозе может обладать преимуществом.

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

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

- Рекомендовано назначение аГнРГ (по АТХ-классификации – 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.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer & Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2011.
7. 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.
8. Guideline NICE. Endometriosis: diagnosis and management. 2017.
9. Овакимян А.С. Клиническая иммуноморфологическая характеристика хронической тазовой боли при различных формах наружного генитального эндометриоза. Дис. ... к-та мед. наук. М., 2016.
10. Ласкевич А.В. и др. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Проблемы Репродукции. 2017; 23 (6).
11. Dunselman GAJ et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human reproduction 2014; 29 (3): 400–12.
12. Адамян Л.В. и др. Диагностика эндометриоза. В кн.: Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012.
13. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 51: 16–24.
14. 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.
15. Van Holsbeke C et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35 (6): 730–40.
16. Exacoustos C et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertil steril 2014; 102 (1): 143–50.
17. 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.
18. Barbieri RL. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis. OBG Manag 2017; 29: 8–11.
19. Abbott J et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertility and sterility 2004; 82 (4): 878–84.
20. 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.
21. Nisenblat V et al. Imaging modalities for the non_invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2.
22. RCOG. Endometriosis. Information for you. 2021. <https://www.rcog.org.uk/>
23. 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.
24. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. Fertil steril 2015; 104 (4): 764–70.
25. Kogan E.A., 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 –

канд. мед. наук, 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 Российской

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 ребенка 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 приобретается 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 снижения

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.

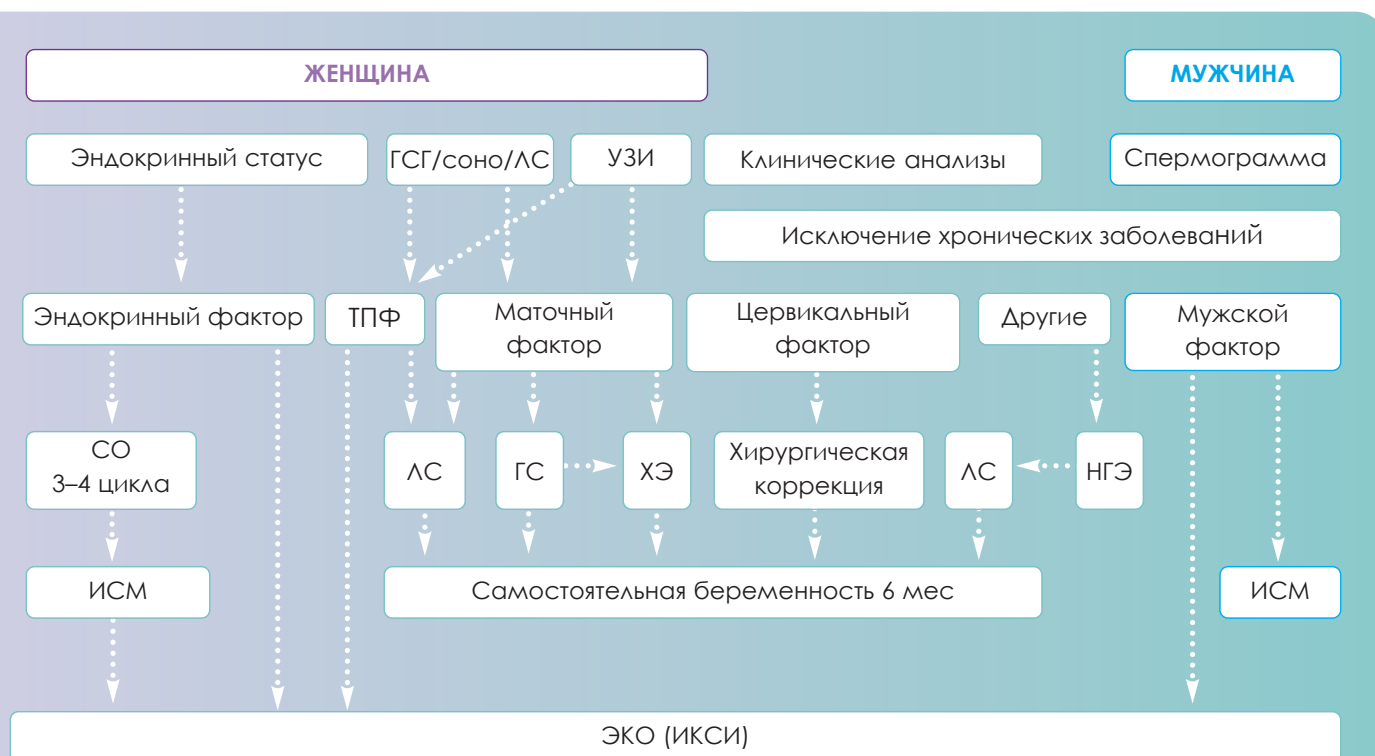
Диагностика необходима и важна для понимания причины/фактора бесплодия. В зависимости от фактора бесплодия выбирается дальнейшая тактика ведения пациентки и супружеской пары (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 376 с.). Ниже приведен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

Основные методы ВРТ:

- 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 России по женскому бесплодию, по мужскому бесплодию, также в приказе Минздрава России №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, ИСКМ – инсеминация спермой мужа, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, ТПФ – трубно-перитонеальный фактор.

- 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 –

канд. мед. наук, 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 (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, кольцевой хромосомы 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;
- миомой матки;
- гиперпластическими процессами 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 гипострогении («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 антагонистами ГнРГ (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, подтвержденным 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 отсутствииотягщающих факторов).

ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИНЫ К БЕРЕМЕННОСТИ – ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ МОМЕНТОВ ЗДОРОВЬЯ БУДУЩЕГО РЕБЕНКА

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.

Подготовка к беременности является одним из основных моментов здоровья будущего ребенка, особенно если учитывать увеличение среднего возраста дебюта «родительства». Она позволяет скорректировать выявленные нарушения, определить группы риска и спрогнозировать исход беременности и родов у конкретной пациентки. Гормональные нарушения являются причиной бесплодия у каждой 4-й женщины [5]. В эпоху постоянного стресса мы довольно часто сталкиваемся с физиологической гиперпролактинемией, которая не требует медикаментозной терапии, но оказывает влияние на возможность зачатия ребенка. На сегодняшний день для нормализации менструального цикла, в том числе и для лечения гиперпролактинемии, используют различные препараты и биологически активные добавки, содержащие экстракт витекса священного (*Vitex agnus-castus*). Компоненты экстракта этого растения нормализуют соотношение гормонов в организме женщины, а также обладают противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, про-

тивомикробным, вазопротекторным и обезболивающим действием [6, 7]. Комплекс Прегнотон, обогащенный стандартизированным экстрактом витекса, особенно рекомендуется для прегравидарной подготовки женщин с гиперпролактинемией. Также важно помнить, что «тонкий эндометрий» у пациенток с бесплодием снижает эффективность программ ВРТ в два раза, в связи с чем приходится отменять перенос эмбрионов в лечебном цикле. Известно, что L-аргинин способствует улучшению кровообращения в органах малого таза, а также насыщению тканей кислородом, что благоприятно сказывается на состоянии эндометрия. Использование комплекса Прегнотон с включением гормональной терапии позволяет достигать оптимального состояния эндометрия в программах ВРТ, и тем самым увеличивает результативность лечебных циклов [8]. В состав комплекса Прегнотон также входят фолиевая кислота (520 мкг), витамин С (90 мг), витамин Е (15 мг), витамины В₆ (2 мг), В₂ (1 мг), В₉ (520 мкг) и микроэлементы – магний (80 мг), цинк (12), йод (150 мкг), селен (55 мкг). В итоге содержащиеся компоненты позволяют нормализовать менструальный цикл, улучшить состояние эндометрия и могут способствовать наступлению беременности, снижению риска развития пороков у плода и патологии беременности на ранних сроках, предупреждению внутриутробной инфекции, улучшению эмоционального состояния женщины.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОДГОТОВКИ ПАРТНЕРА В ПРОТОКОЛАХ ЭКО. ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА

Прегравидарная подготовка актуальна и для мужской половины, поскольку не всегда есть возможность получить консультацию уролога-андролога на этапе подготовки. Порой нет времени на длительную подготовку партнера (возраст женщины, риск рецидива наружного генитального эндометриоза). В случае выявления отклонений в показателях спермограммы в программе ВРТ (на этапе, когда женщина начала овариальную стимуляцию) появляется необходимость ургентной 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



для ПРЕГНАВИДАРНОЙ
ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН со
СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

Прием целесообразен:



При функциональной гиперпролактинемии.¹



После длительного приема оральных контрацептивов для нормализации менструального цикла.

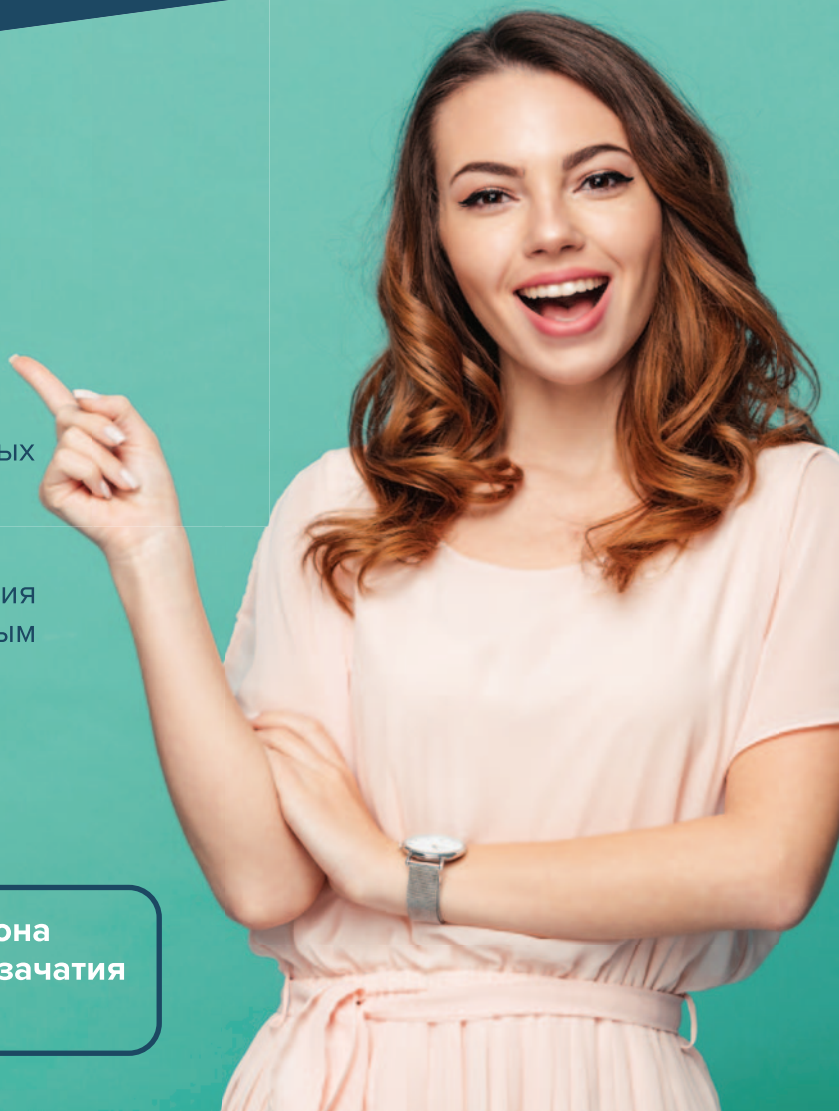


Для увеличения вероятности зачатия у женщин с исходным отрицательным посткоитальным тестом.²



Для улучшения результатов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.³

Совместный прием супругами Прегнотона и Сперотона увеличивает вероятность зачатия на 28,6 %.⁴



АКВИОН | Доказанная эффективность



8 800 200 86 86
горячая линия

plan-baby.ru



СРП № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Манухина Е. И., Ислас А. А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла пациенток с функциональной гиперпролактинемией. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 169–173.

² Навиочникова Н. А., Крутин В. Н., Селиванова С. А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака // Урология. – 2015. – № 3. – С. 71–74.

³ Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегнавидаpная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3.

⁴ Кузьмина Т. Е., Пашков В. М., Клиндухов И. А. Прегнавидаpная подготовка. Современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 47–54.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Простатилен АЦ в ректальных суппозиториях позволяет получить значительное улучшение показателей спермограммы [9–11].

Одним из показаний к применению является хронический абактериальный простатит (ХАП), в том числе с нарушением сперматогенеза и эректильной функции [12].

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 по-

казателей спермограммы (при необходимости курс можно повторить через 4 нед). Простатилен АЦ способствует снижению степени фрагментации ДНК сперматозоидов у больных ХАП, положительный эффект сохраняется в течение 2 мес после курса лечения [10].

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

Литература

1. Краснопольская 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. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Семичева Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с СПКЯ. Вестник репродуктивного здоровья. 2008; 1: 155–6.
6. Kumar S, Mansel RE, Hughes LE et al. Prediction of response to endocrine therapy in pronounced cyclical mastalgia using dynamic tests of prolactin release. Clin Endocrinol (Oxf) 1985; 23: 699–704. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb01131
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Прегравидарная подготовка пары. Роль синергизма микронутриентов. Трудный пациент. 2015; 8–9: 29–37.
8. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Медицинские новости. 2017; 8: 31–4.
9. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Симаков В.В. Возможная роль предстательной железы в формировании идиопатического мужского беспло-
10. Лечебное дело. 2019; (3): 74–80. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12144
11. 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.
12. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю. и др. Влияние препаратов Простатилен® АЦ и Простатилен® 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.
13. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата Простатилен 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,

канд. мед. наук, заведующая отделением ВРТ ОП ЖК
ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»



Алгоритм обследования пациентов с бесплодием



Белый Лев Евгеньевич –

д-р мед. наук, проф. каф. 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 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 А. 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 г.

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 предстательной железы и семенных пузырьков;

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

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 сперма-

тозоидов 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

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).

должно быть обязательным для мужчин с концентрацией сперматозоидов <1 млн/мл [18].

Микробная диагностика

При превышении уровня лейкоцитов в эякуляте выше допустимых значений рекомендовано провести его микробиологическое исследование [13]. Концентрация патогенов мочевыводящих путей в эякуляте >10³ 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 (>10³ 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-р мед. наук, проф. каф. АГПИР ФПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова,
заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП
им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России



Основные причины бесплодия, современный взгляд на диагностику и лечение



Аль-Шукри Адель Сальманович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

На сегодняшний день наблюдается неуклонный рост бесплодия в семейных парах, что представляет серьезную проблему как для супругов, так и для общества в целом. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства. Известно, что около 15% пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за медицинской помощью [1]. При этом на долю мужского фактора в бесплодии пары приходится около 50% случаев [2]. Это свидетельствует о необходимости проведения не только преградившей подготовки у партнерши, но и тщательной подготовки мужчины к зачатию.

Мужское бесплодие может быть идиопатическим или развиваться вследствие:

- воздействия температуры (варикоцеле, крипторхизм);

- инфекций урогенитального тракта;
- врожденных или приобретенных нарушений развития мочеполовой системы;
- генетических отклонений;
- эндокринной патологии;
- эректильной дисфункции или нарушения эякуляции;
- иммунологических факторов.

При обращении мужчины по поводу невозможности зачатия следует собрать анамнез, провести физикальное обследование, а также направить пациента на лабораторные и инструментальные исследования.

Спермограмма является основным лабораторным методом оценки репродуктивного здоровья мужчины. За последние годы нормы спермограммы существенно изменились, при этом наблюдается тенденция к снижению значений «нормального» эякулята. Рассмотрим нормативные показатели основных параметров спермограммы (ВОЗ, 2010 г.); табл. 1.

Таблица 1. Нормативные показатели спермограммы

Показатели	Норма ВОЗ, 2010 г.
Воздержание	2–5 дней
Анализ семенной жидкости	
Объем	1,5 мл и более
Цвет	Серо-белый
Разжижение	До 60 мин
Вязкость	До 2 см
pH	7,2 и более
Слизь	Отсутствует
Лейкоциты	До 3–5 в поле зрения



Таблица 1. Нормативные показатели спермограммы (окончание)

Показатели	Норма ВОЗ, 2010 г.
Эритроциты	Отсутствуют
Эпителиальные клетки	Единичные в поле зрения
Лецитиновые зерна (липоидные тельца)	Много
Кристаллы Беттхера	0 – единичные
Анализ сперматозоидов	
Количество сперматозоидов в 1 мл	15 млн/мл и более
Общее количество сперматозоидов	20 млн и более
Жизнеспособность, % живых	58 и более
Подвижность	
A – быстрое прогрессивное движение, %	32 и более (A+B) категории
B – медленное прогрессивное движение, %	
C – не прогрессивное движение, %	
D – неподвижные, %	
Общая подвижность, %	40 и более
Концентрация подвижных сперматозоидов (MSC)	Хорошие >26
	Средние 10–26
	Бедные 0–10
Концентрация функциональных сперматозоидов (FSC)	Хорошие >13
	Средние 3–13
	Бедные 0–3
Индекс подвижности спермы (SMI)	Хорошие >160
	Средние 80–160
	Бедные <80
Морфологически нормальные (по Крюгеру), %	4 и более
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует
Агрегация сперматозоидов	Отсутствует
Клетки сперматогенеза, %	до 4

Для получения истинных показателей существует протокол стандартных методов спермиологического исследования, в котором на первом месте – правильный сбор эякулята: оптимальное время полового воздержания составляет 3–4 дня до сдачи материала. Мужчине необходимо исключить употребление алкоголя, прием антибиотиков, избегать воздействия тепловых процедур. Полученный образец оценивается макроскопически, микроскопически, определяется подвижность сперматозоидов, их жизнеспособность, производится подсчет количества сперматозоидов и оценка морфологии [3].

Для описания отклонений эякулята от нормативных показателей используют следующие термины:

- Аспермия – отсутствие эякулята.
- Олигозооспермия <15 млн сперматозоидов в 1 мл.
- Астенозооспермия <32% подвижных сперматозоидов.
- Тератозооспермия <4% сперматозоидов нормальной формы.
- Олигоастенотератозооспермия – термин используется при наличии всех трех нарушений (олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии).



для повышения
мужской
фертильности



**Улучшает показатели
спермограммы:**

- увеличивает объем эякулята на 41%,¹
- улучшает морфологию сперматозоидов,²
- повышает концентрацию сперматозоидов на 43,2 %, ²



**Может применяться при подготовке
к ЭКО.³**



**Выбор № 1 в категории средств,
улучшающих сперматогенез и мужскую
фертильность.⁴**



АКВИОН | Доказанная
эффективность

8 800 200 86 86
горячая линия

plan-baby.ru



СГР № RU.77.99.57.003.E.002191.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Нашионовичева Н. А., Крутин В. Н., Селиванова С. А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака // Урология. — 2015. — № 3. — С. 71–74.

² Суких Г. Т., Попова А. Ю., Овчинников Р. И., Ушакова И. В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции. — 2016. — № 40. — С. 97-101.

³ Попова А. Ю., Гамидов С. И., Овчинников Р. И., Гасанов Н. Г. Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — № 1. — С.10–14.

⁴ По данным IQVIA за 2019–2021 г.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- Криптозооспермия – в нативном препарате сперматозоиды отсутствуют, несколько сперматозоидов обнаружены в осадке после центрифугирования.
- Азооспермия – отсутствие сперматозоидов и клеток сперматогенеза в эякуляте, подтверждено анализом осадка посторгазменной мочи после ее центрифугирования.

Если показатели спермограммы находятся в пределах референсных значений, то дальнейшего обследования на мужскую фертильность не требуется. При наличии отклонений от нормальных показателей необходимо провести повторное исследование эякулята. Дополнительно определяется наличие антиспермальных антител в семенной жидкости (MAR-тест) при астенозооспермии для исключения или подтверждения аутоиммунной причины бесплодия.

Важно понимать, что с возрастом у мужчины снижается репродуктивный потенциал вследствие ухудшения качества эякулята. Уменьшается объем семенной жидкости, концентрация сперматозоидов, а также количество подвижных форм сперматозоидов. Наблюдается увеличение степени фрагментации ДНК-сперматозоидов. Разберем основные причины мужского бесплодия и тактику ведения пациентов.

ВАРИКОЦЕЛЕ

Расширение вен гроздевидного сплетения семенного канатика является мультифакторальным заболеванием со сложным патогенезом. Варикоцеле – распространенное заболевание, которое встречается от 8 до 22% в общей популяции [4]. Важно отметить, что у 40% мужчин с бесплодием диагностируется варикоцеле.

В клинической практике используется следующая классификация:

- Субклиническая форма – вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но они видны при ультразвуковом исследовании органов мошонки с доплерографией сосудов.
- I степень: пальпируется только при пробе Вальсальвы.
- II степень: пальпируется в покое, видимого расширения вен семенного канатика нет.
- III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

На данный момент диагноз варикоцеле чаще устанавливается при ультразвуковом исследовании (табл. 2).

Изменения эякулята: увеличение степени варикоцеле ассоциируется с ухудшением параметров эякулята; рост содержания сперматозоидов с фрагментацией ДНК, аномальной упаковкой хроматина и аномальным потенциалом митохондриальной мембраны. Выявляется более высокий уровень активных форм кислорода в семенной плазме [5].

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Антеградная склеротерапия
- Ретроградная склеротерапия
- Ретроградная эмболизация яичковой вены
- Мошоночный доступ при открытых вмешательствах
- Операция Иванисевича
- Микрохирургическое лигирование яичковых вен (операция Мармара)
- Лапароскопическое лигирование яичковой вены

Таблица 2. Ультрасонографическая балльная оценка варикоцеле по Chiou

Баллы	Максимальный диаметр вен, мм	Диаметр гроздевидного сплетения, мм	Изменение скорости потока при пробе Вальсальвы, см/с
0	<2,5	нет	<2
1	2,5–2,9	<3	2–4,9
2	3,0–3,9	3–5,9	5–9,9
3	>4,0	>6,0	>10
Общий балл 4 и более свидетельствует о наличии варикоцеле.			

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение варикоцеле не эффективно. Однако назначение антиоксидантных препаратов, витаминов, фитопрепаратов в послеоперационном периоде необходимо с целью профилактики, послеоперационного восстановления, а также для улучшения параметров спермограммы и частоты наступления беременности.

ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

К инфекциям уrogenитального тракта относят: уретрит, простатит, орхит, эпидидимит. Все они объединены понятием инфекции добавочных мужских половых желез (MAGIs). В настоящее время связь между инфекциями у мужчин и бесплодием противоречива, требуются дальнейшие исследования в данном направлении. Однако нельзя отрицать факт изменений в спермограмме у мужчин с инфекциями уrogenитального тракта.

Уретрит

Основными возбудителями заболевания являются: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* и др. При

этом хламидии и гонококки могут распространяться восходящим путем, поражая предстательную железу, семявыносящий проток, придатки яичка и яичко, вызывая эпидидимит или орхит. Диагноз устанавливается на основании микроскопии отделяемого из уретры или уретральных мазков, анализа первой порции мочи.

Изменения эякулята. Исследование эякулята для определения причин нарушения фертильности при остром уретрите нецелесообразно ввиду протекания воспалительного процесса в уретре.

При уретрите мужская фертильность может быть нарушена ввиду образования стриктур мочеиспускательного канала, расстройства эякуляции. Ряд исследований доказывают возможность прямого связывания *Ureaplasma spp.* со сперматозоидами, что может привести к снижению их моторики, активности гиалуронидазы, негативно сказываясь на способности сперматозоидов к проникновению в яйцеклетку [6].

Лечение. Предполагаемые схемы антимикробной терапии при уретрите, рекомендованные Европейской ассоциацией урологов (EAU, 2021 г.), представлены в табл. 3.

Таблица 3. Схемы антимикробной терапии при уретрите, рекомендованные EAU, 2021 г.

Возбудитель	Препарат	Дозировка и продолжительность терапии	Альтернативные схемы лечения
Гонококковая инфекция	1. Цефтриаксон 2. Азитромицин	1. Внутримышечно или внутривенно, однократно 2. Перорально, однократно	1. Цефиксим 400 мг перорально, однократно + азитромицин 1 г перорально, однократно. В случае аллергии на цефалоспорины: 1. Гентамицин 240 мг внутримышечно + азитромицин 2 г перорально, однократно 2. Гемифлоксацин 320 мг перорально + азитромицин 2 г перорально, однократно 3. Спектиномицин 2 г внутримышечно, однократно 4. Фосфомицин трометамол 3 г перорально – в 1, 3-й и на 5-й день приема. В случае аллергии на азитромицин в комбинации с цефтриаксоном или цефиксимом: Доксициклин 100 мг 2 раза в день, перорально, 7 дней

Таблица 3. Схемы антимикробной терапии при уретрите, рекомендованные EAU, 2021 г. (окончание)

Возбудитель	Препарат	Дозировка и продолжительность терапии	Альтернативные схемы лечения
Негонококковая инфекция (неустановленный возбудитель)	Доксициклин	100 мг 2 раза в день, перорально, 7 дней	Азитромицин 500 мг однократно или 250 мг – перорально, 4 дня
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1. Азитромицин 2. Доксициклин	1. 1–1,5 г – однократно, пероральный прием 2. 100 мг 2 раза в день, прием 7 дней	1. Левофлоксацин 500 мг – перорально, 7 дней 2. Офлоксацин 200 мг 2 раза в день, перорально, 7 дней
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Азитромицин	В 1-й день приема 500 мг, перорально. Затем до 4 дней по 1 таблетке 250 мг	В случае устойчивости к макролидам: моксифлоксацин 400 мг 2 раза в день, 7–14 дней
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Доксициклин	100 мг 2 раза в день, перорально, 7 дней	Азитромицин 1–1,5 г – перорально, однократно
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1. Метронидазол 2. Тинидазол	2 г перорально. Однократный прием	Метронидазол 500 мг 2 раза в день, 7 дней
Персистирующий негонококковый уретрит			
После проведения 1-й линии терапии доксициклином	Азитромицин + метронидазол	500 мг в 1-й день, далее по 250 мг до 4 дней, перорально 400 мг 2 раза в день, перорально. Курс приема – 5 дней	При обнаружении устойчивых к макролидам <i>M. genitalium</i> , моксифлоксацин следует заменить на азитромицин
После проведения 1-й линии терапии азитромицином	Моксифлоксацин + метронидазол	400 мг, перорально, курс 7–14 дней 400 мг 2 раза в день, перорально, курс 5 дней	

ПРОСТАТИТ

Одно из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин.

Выделяют несколько клинических форм простатита. **Классификация простатита по NIH/NIDDK, 1995г.**, представлена в табл. 4.

Таблица 4. Классификация простатита по NIH/NIDDK, 1995 г.

Категория по NIH	Клиническая форма	Описание
I	Острый бактериальный простатит	Острая инфекция предстательной железы
II	Хронический бактериальный простатит	Рецидив воспаления предстательной железы
III	Хронический простатит / Синдром хронической тазовой боли	Нет доказанного бактериального возбудителя

ВРЕМЯ ЗАБОТИТЬСЯ О СЕБЕ



SINERGIN СИНЕРГИН®

Антиоксидантный комплекс для мужчин



Синергичное действие
липофильных
и гидрофильных
антиоксидантов

При применении в комплексной терапии мужского бесплодия:¹

- на 35,9 % уменьшает количество сперматозоидов с повышенным уровнем фрагментации ДНК,
- на 110 % повышает общую антиокислительную активность спермы.

Содержит компоненты, которые эффективны:

- при инфекционных заболеваниях мочеполовой системы,²
- воспалительных заболеваниях органов малого таза,³
- доброкачественной гиперплазии простаты.⁴



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
reproduction.info

 **АКВИОН** | Доказанная
эффективность

СГР № RU.77.99.57.003.E.002192.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Навиочникова Н. А., Крутин В. Н., Селиванова С. А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. К московской урологической школе. Специальный выпуск. – 2016. – С. 68–71.

² Gazdiková K. I., Gvozdjaková A., Kucharská J., Spustová V., Braunová Z., Džurík R. Effect of coenzyme Q10 in patients with kidney diseases. [Article in Slovak] Cas Lek Cesk.: 2001. May 24;140(10):307–310.

³ Zhou J. F. I., Xiao W. Q., Zheng Y. C., Dong J., Zhang S. M. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis. Asian J Androl. 2006 May;8(3):317–23.

⁴ Schwarz S. I., Obermüller-Jevic U. C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H. K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. J Nutr. 2008 Jan;138(1):49–53.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 4. Классификация простатита по NIH/NIDDK, 1995 г. (окончание)

Категория по NIH	Клиническая форма	Описание
III A	Воспалительный хронический абактериальный простатит	Определяются лейкоциты в эякуляте, в секрете простаты, в моче после массажа предстательной железы
III B	Невоспалительный хронический абактериальный простатит	Нет лейкоцитов в эякуляте, в секрете простаты, в моче после массажа предстательной железы
IV	Асимптоматическое воспаление предстательной железы	Нет симптомов. Воспаление определяется или по данным биопсии простаты, или по наличию лейкоцитов в секрете предстательной железы, или при обследовании по поводу другой патологии

Важно отметить, что III категория – хронический простатит – встречается в 90% случаев [7].

Изменения эякулята. При хроническом простатите снижается объем семенной жидкости, уменьшается процент прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов, увеличивается количество сперматозоидов с дефектами головки, а также присутствуют воспалительные маркеры. В большинстве случаев будет наблюдаться фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДНКС), что является одной из основных причин остановки развития, дезинтеграции и элиминации эмбриона на ранних этапах эмбриогенеза [8].

Лечение. Терапия подбирается в зависимости от возбудителя, вызвавшего воспалительный процесс (табл. 5). Однако ввиду трудности диагностики, рутинным способом в 80%

случаев возбудитель не выявляется. В этом случае показана эмпирическая антибактериальная терапия. В настоящее время идут дискуссии о необходимости длительной терапии антибактериальными препаратами, обсуждаются возможности применения короткого курса антибиотиков [9].

Исследования как зарубежных, так и отечественных авторов доказали эффективность комбинации антибактериальных средств с препаратами на растительной основе.

Помимо этого, в комбинации с антибактериальной терапией успешно применяются и антиоксидантные комплексы, включающие витамины С, Е, рутин, убихинон и другие компоненты, действие которых направлено на устранение свободных радикалов, восполнение дефицита витаминов и микроэлементов.

Таблица 5. Предполагаемые схемы антибактериальной терапии хронического бактериального простатита (EAU, 2021)

Препарат	Ежедневная доза	Продолжительность терапии	Комментарии
Фторхинолоны	Оптимальная суточная доза при пероральном приеме	4–6 нед	
Доксициклин	100 мг 2 раза в день	10 дней	Только для возбудителя <i>C. trachomatis</i> / <i>mycoplasma</i>
Азитромицин	500 мг	3 нед	Только для возбудителя <i>C. trachomatis</i>
Метранидозол	500 мг 3 раза в день	14 дней	Только для возбудителя <i>T. vaginalis</i>

Длительное время в лечении простатита применяются и физиотерапевтические методы, которые направлены на усиление кровообращения органов малого таза, а также иммунокоррекция для предотвращения рецидива заболевания.

ЭПИДИДИМИТ

Воспаление придатка яичка, которое при остром течении проявляется отеком, болью, повышением температуры. Если заболевание вызвано инфекциями, передаваемыми половым путем, то в этом случае оно протекает совместно с уретритом. Необходимо выполнить посев средней порции мочи, взять мазок из уретры для микробиологического исследования.

Изменения эякулята. У пациентов на фоне воспалительного процесса наблюдается снижение общего количества сперматозоидов и увеличение числа патологических форм до 60–70% [10].

Лечение. Терапия направлена на эрадикацию микроорганизмов и устранение симптомов заболевания. Эмпирические схемы приема антибиотиков (EAU, 2021):

1. У мужчин с острым эпидидимитом и низким риском гонореи применяют фторхинолоны, активные против *C. trachomatis* – 1 раз в день, курс приема 10–14 дней.
2. Возможен прием доксициклина – 200 мг однократно, затем 100 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней.
3. При гонококковой или хламидийной инфекции используют комбинацию препаратов: цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно + доксициклин 200 мг однократный пероральный прием, продолжить курс лечения препаратом в дозировке 100 мг 10–14 дней.

10–20% пациентов подвергаются хирургическому вмешательству ввиду развития гнойно-деструктивной формы заболевания.

ОРХИТ

Орхит – это воспаление яичек, ассоциированное преимущественно с лейкоцитарным экссудатом внутри и снаружи семенных канальцев. Клинические проявления заболевания: боль в пораженном яичке, иррадиирующая в паховую и бедренную область, подъ-

ем температуры. При пальпации яичко уплотнено, увеличено в размерах. Потенциально заболевание приводит к тубулярному склерозу и, как следствие, к блокированию сперматогенеза. Часто орхит развивается на фоне перенесенного паротита, что может наблюдаться в 37% случаев [11, 12]. При этом воспаление яичек развивается через 3–10 дней после начала паротита. В тяжелых случаях двустороннего орхита, вызванного паротитом, часто наблюдается нарушение выработки андрогенов яичками.

Изменения эякулята. Пациенты подвержены риску развития азооспермии.

Лечение. Антибактериальная терапия, хирургическое вмешательство при осложнениях.

КРИПТОРХИЗМ

Крипторхизм – патология, при которой одно или два яичка не опускаются в мошонку, остаются в брюшной полости. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости данного заболевания у мальчиков в популяции. Рекомендовано выполнение хирургического вмешательства по низведению яичка в мошонку, так как аномальное расположение яичка может привести к его злокачественному перерождению, а также к развитию азооспермии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели наиболее часто встречающиеся причины нарушения мужской фертильности и возможные варианты терапии. На сегодняшний день существуют как консервативные, так и оперативные методы лечения, направленные на борьбу с патозооспермией. Особое место в терапии занимают антиоксидантные комплексы и биологически активные добавки, в состав которых входят L-карнитин, селен, цинк, витамины E, B, рутин, бета-каротин. Различные авторы пришли к выводу об эффективности данных средств и их благоприятном воздействии на результаты спермограммы. В качестве примера таких препаратов можно назвать Сперотон и Синергин, которые нашли широкое применение в клинической практике, о чем свидетельствуют многие работы, доказывающие высокую эффективность данных препаратов. Так, А.Ю. Попова в своей работе сообщает о положительном влиянии комплексов Сперотон и Синергин на функцио-

нальное состояние репродуктивной системы у мужчин с патозооспермией [14]. Д.Г. Кореньков и соавт. доказали эффективность комбинации препаратов Сперотон и Синергин в коррекции основных показателей эякулята, терапии различных форм патозооспермии [15].

Таким образом, для решения проблем мужского бесплодия необходим комплексный подход как в диагностике, так и в лечении пациентов.

Литература

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
2. European Association of Urology (EAU). Guidelines 2021.
3. Брагина Е. Протокол проведения спермиологического исследования. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 15: 1. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-1-15-24
4. Belker AM. The varicocele and male infertility. *Urol Clin North Am* 1981; 8 (1): 41–51. PMID: 7210353.
5. Dieamant F, Petersen CG, Mauri AL et al. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21 (4) 295–301. DOI: 10.5935/1518-0557.20170053
6. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The Role of Ureaplasma spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. *Clinical Microbiology Reviews* 2019; 32 (4). DOI: 10.1128/cmr.00137-18
7. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. *Therapy In Practice* 2009; 69 (1): 71–84. DOI: 10.2165/00003495-200969010-00005
8. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Левина А.В. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатиле[®] АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018; 2: 52–6. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57
9. Paul J Turek, Jeter (Jay) Pritchard Taylor. Where is patient information about prostatitis found Updated: 2019. Nov 01.
10. Ухаль М.И., Луговой В.Н., Тучин Д.Ф., Малярчук А.И. Профилактика и лечение при острых воспалительных заболеваниях органов мошонки. Материалы IV Всесоюзного съезда урологов (10–12 октября 1990). М., 1990. С. 495–6.
11. Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP et al. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 3–7.
12. Philip J, Selvan D, Desmond AD. Mumps orchitis in the non-immune post-pubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU Int* 2006; 97: 138–41 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.05902.x
13. Fawzy F, Hussein A, Eid MM, Kashash AME, Salem HK. Cryptorchidism and Fertility. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2015; 9: CMRH.S25056. DOI: 10.4137/cmrh.s25056
14. Попова А. Ю., Гамидов С. И., Овчинников Р.И., Гасанов Н.Г. Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 1: 10–4.
15. Кореньков Д.Г., Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Павлов А.Л. Роль гипербарической оксигенации в сочетании с антиоксидантами в лечении идиопатического мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017; 18 (4).

Инфекции и мужская фертильность



Коршунов Максим Николаевич –

канд. мед. наук, доцент каф. 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, бруцеллез, 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, передаваемые 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 фолликулостимулирующего гормона ниже 7,6 МЕ/л и продольный размер яичка более 4,6 см в 96%, предположительно, свидетельствуют об обструктивной азооспермии.



- 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 уреоплазменной 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 бактерий 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 (геномная ДНК человека 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 concentra-

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	✓	✓
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>	✓	✓

Примечание. УПМ – условно-патогенные микроорганизмы.

ции активных форм кислорода (АФК). В систематическом обзоре, включавшем 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 / синдрома хронической тазовой боли увеличивает вероятность оплодотворения.

В случае признаков воспаления в эякуляте без наличия явных патогенов возможен при-

ем 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 биорегуля-

Изменение параметров эякулята при воспалительных процессах уrogenитального тракта

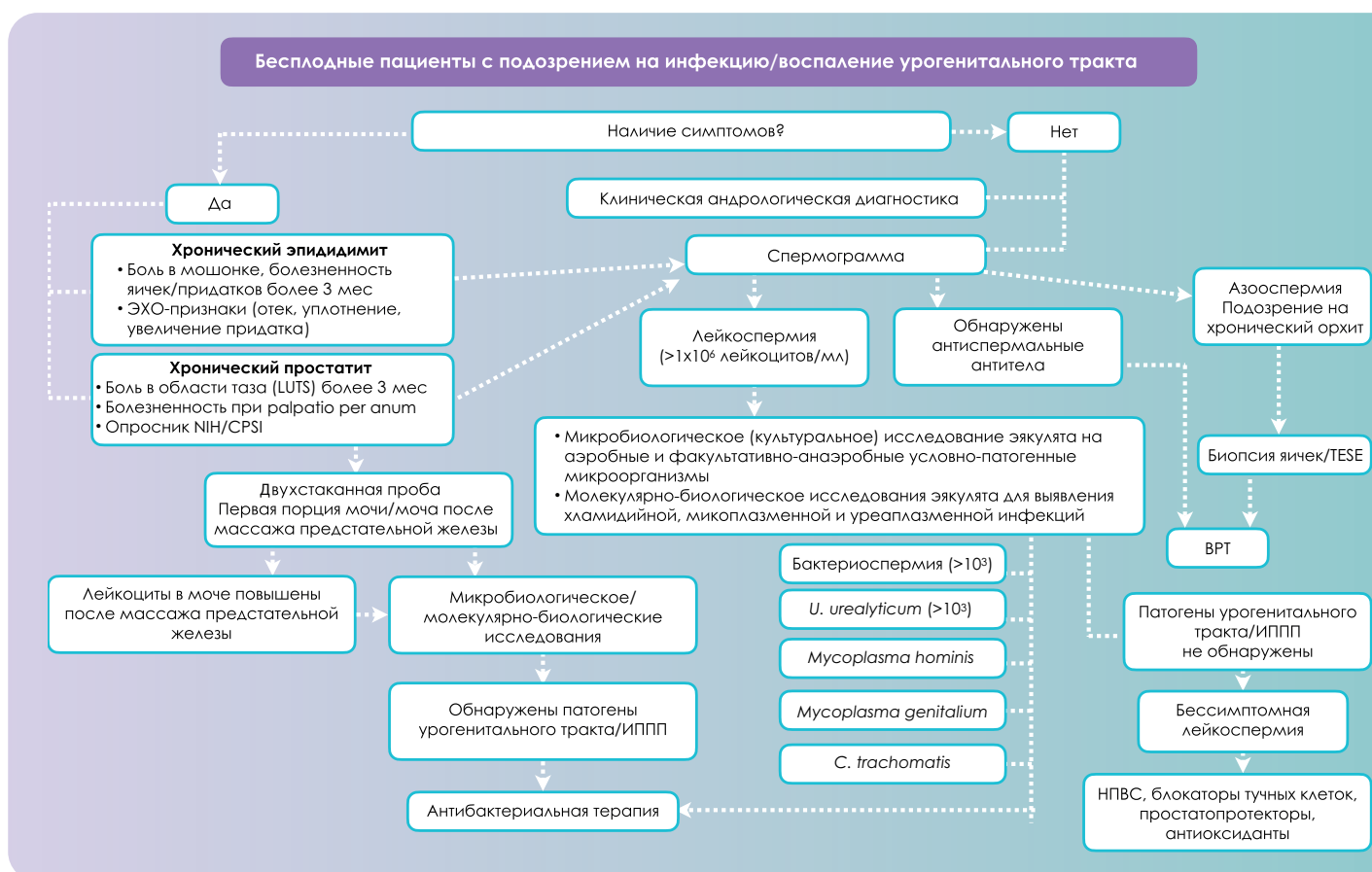
	Параметры эякулята	Асимптоматическое воспаление уrogenитального тракта	Хронический простатит (NIH II, III)
Параметры спермограммы	Объем (>1,5 мл) pH (≥7,2) Концентрация сперматозоидов (>15 млн/мл)/общее количество (>39 млн) Прогрессивно-подвижные (>32%) Морфология (>4%)	→ → ↓ ↓ Дефекты жгутика ↓	↓ ↑ → ↓ 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.

торного пептида (Простатилен® 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 гаметоток-

сичности в отличие от антибиотиков, нередко назначаемых при абактериальном воспалении. Авторы отметили перспективы данного вида терапии при подготовке мужчин к планированию беременности после предшествующих репродуктивных потерь.

Коррекция сексуальной дисфункции, восстановление 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)

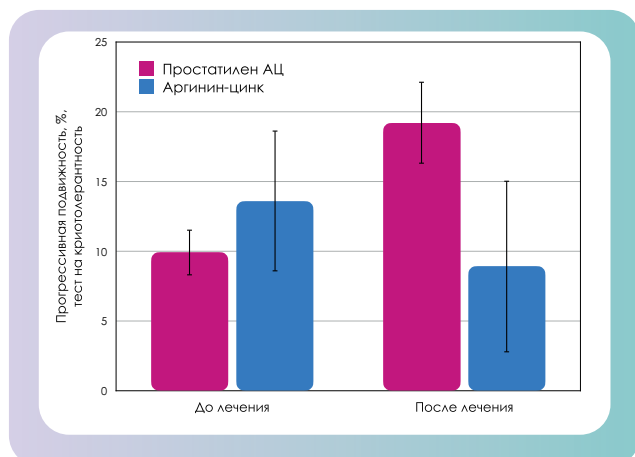
Препарат Простатилен® АЦ использовали по 1 свече 1 раз в день, комплекс Аргинин-цинк – по 1 таблетке 2 раза в день.

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

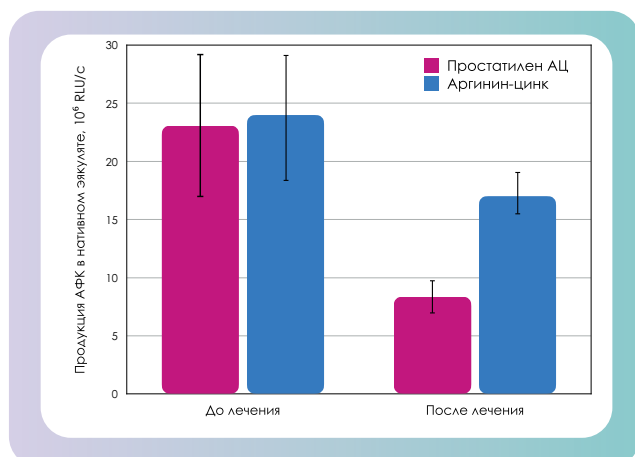
- спермиологическое исследование;
- исследование на наличие антиспермальных антител;
- исследование на наличие фрагментации ДНК сперматозоидов (методом TUNEL);
- исследование на наличие окислительного стресса;
- тест на криотолерантность;
- электронное микроскопическое исследование эякулята.

КАКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧИЛИ СПУСТЯ 20 ДНЕЙ ТЕРАПИИ?

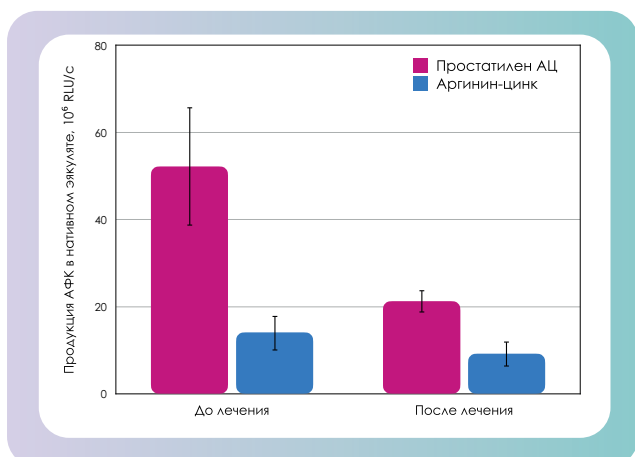
1. ПРОГРЕССИВНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ ХАП ПРИ ТЕСТЕ НА КРИТОЛЕРАНТНОСТЬ



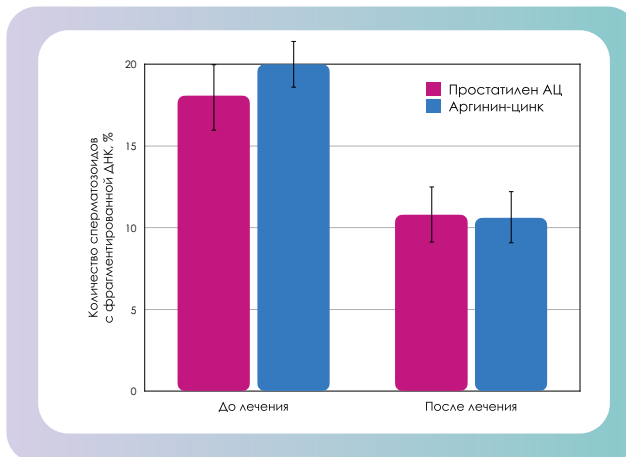
2. ПРОДУКЦИЯ АФК В ЭЯКУЛЯТЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ХАП



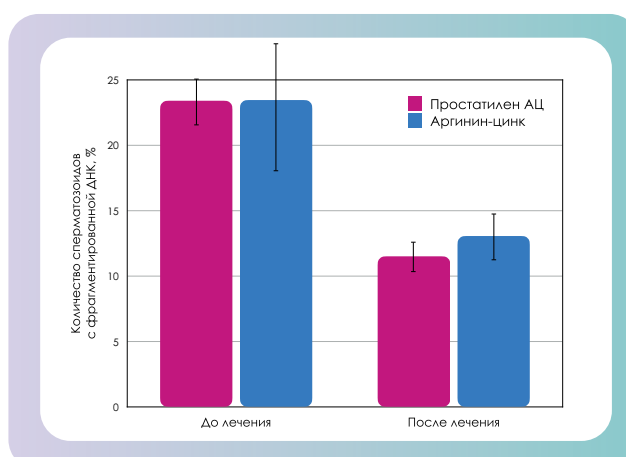
3. ПРОДУКЦИЯ АФК В ЭЯКУЛЯТЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ



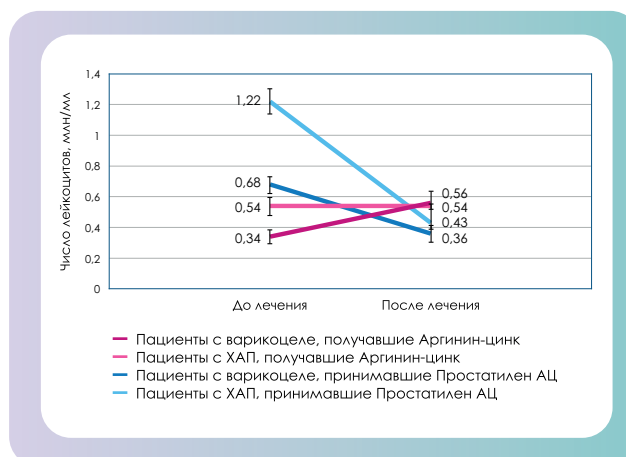
4. ДОЛЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ С ФРАГМЕНТИРОВАННОЙ ДНК ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ



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 (HBA-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.

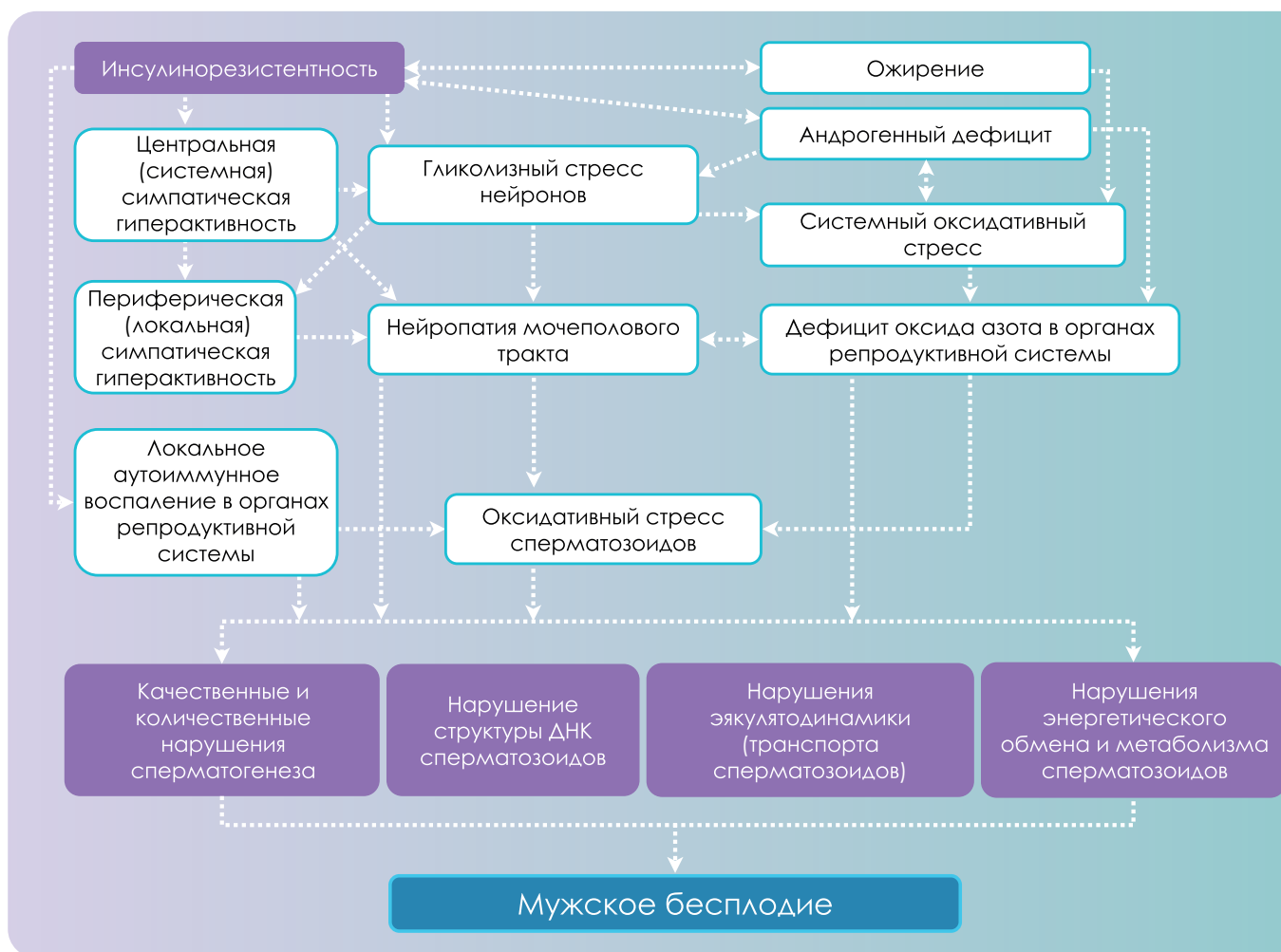
ЭКЗОГЕННЫЕ

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

- с 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. Божedomов В.А., Камалов А.А., Божedomова 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.



Антиоксиданты – перспективное направление терапии мужского бесплодия



Белый Лев Евгеньевич –

д-р мед наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии Ульяновского государственного университета

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

Сегодня определены и изучены основные причины мужского бесплодия. Традиционно принято считать, что мужская фертильность может быть нарушена вследствие: врожденных аномалий или приобретенных дефектов мочеполовой системы; инфекции мочеполовых путей; повышенной температуры мошонки (например, как следствие варикоцеле); эндокринных нарушений; злокачественных новообразований; генетических отклонений; иммунологических факторов [1].

Нужно признать, что в 30–40% случаев не обнаруживается фактора, объясняющего ухудшение параметров эякулята и ненаступление беременности, что заставляет говорить об идиопатическом мужском бесплодии.

Это обстоятельство не позволяет упрощать патогенез мужского бесплодия:

- большая часть «идиопатических» форм на самом деле генетически детерминирована и связана с мутациями и полиморфизмом различных генов [2];
- связь традиционных факторов риска (варикоцеле, хронический простатит и др.) с мужским бесплодием остается недоказанной. В зависимости от генетических особенностей одни и те же факторы могут либо снижать фертильность мужчин, либо нет [2];
- недостаточное внимание уделяется факторам образа жизни и внешней среды как

возможным причинам мужского бесплодия [3].

Традиционная терапевтическая стратегия при установленной причине мужского бесплодия – этиотропное лечение. Например, купирование инфекционно-воспалительного процесса в мужской половой системе, хирургическая коррекция варикоцеле, устранение обструкции семявыносящих путей при азооспермии. Однако сегодня эффективность этиотропного лечения не определена, часто имеют место ситуации, когда нивелирование причинного фактора не приводит к улучшению спермограммы или же наступлению беременности. Данное обстоятельство диктует необходимость патогенетического подхода в терапии бесплодия.

В последнее время одним из активно развивающихся направлений патогенетической терапии является устранение оксидативного стресса (ОС). От 30% до 80% бесплодных мужчин имеют повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) в семенной жидкости, что, несомненно, требует коррекции [4].

Чтобы подчеркнуть значимость ОС в патогенезе мужского бесплодия, предложен термин – «мужское бесплодие, вызванное оксидативным стрессом» (Male Oxidative Stress Infertility – MOSI), как новый дескриптор для бесплодных мужчин с аномальными характеристиками спермы и ОС. MOSI позволит объединить множество пациентов, которые ранее были классифицированы как страдающие идиопатическим мужским бесплодием [4].

КОНЦЕПЦИЯ РОЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ [5–7]

- Продукция АФК осуществляется лейкоцитами и незрелыми сперматозоидами.
- Процесс выработки АФК – физиологический, а АФК – естественный побочный продукт окислительных метаболических путей [8, 9] и производства аденозинтрифосфата в митохондриях сперматозоидов [10].
- Сперматогенез и обретение сперматозоидами функций, необходимых для оплодотворения (капацитация и акросомная реакция), нуждаются в небольших количествах АФК [11].
- При чрезмерном повышении уровня АФК организм использует поступающие с пищей либо синтезируемые антиоксиданты, чтобы вернуть антиоксидантную систему в исходное равновесное состояние [12].
- Стойкий дисбаланс в антиоксидантной системе может привести к развитию ОС, что может негативно влиять на фертильность.

Патогенез мужского бесплодия при оксидативном стрессе:

- АФК обладают способностью повреждать мембраны и ДНК сперматозоидов [13].
- Сперматозоиды подвержены негативному воздействию ОС, поскольку в цитоплазме сперматозоидов отсутствуют необходимые для защиты антиоксидантные системы репарации, а мембрана сперматозоидов богата полиненасыщенными жирными кислотами, уязвимыми для АФК.
- ОС может спровоцировать образование в сперме генотоксичных и мутагенных продуктов, что может увеличить риск заболевания у потомства [8].

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

- По сравнению с эмпирической гормональной терапией или применением вспомогательных репродуктивных технологий антиоксиданты относительно безопасны, недороги и широкодоступны [4].
- Растет количество исследований и метаанализов, подтверждающих эффективность антиоксидантной терапии в улучшении параметров спермы и коэффициента живорождения [14].

- Сегодня существует необходимость в создании индивидуальных протоколов антиоксидантной терапии, основанных на индивидуальных особенностях окислительно-восстановительного потенциала семенной жидкости мужчин с бесплодием [15].
- Необходимы четкие рекомендации, позволяющие предотвратить чрезмерное использование антиоксидантов, ведущее к восстановительному стрессу, не менее вредному для сперматозоидов по сравнению с ОС [16, 17]. Превышающие физиологические уровни концентрации антиоксидантов могут поглощать АФК, необходимые для индукции капацитации сперматозоидов [18].
- Неконтролируемое использование антиоксидантов потенциально вредно для здоровья пациентов из-за прямых токсических эффектов и взаимодействия с лекарствами или питательными веществами [19].
- Имеющиеся сегодня доказательства позволяют говорить о полезности комбинаций витаминов Е и С, карнитинов, коэнзима Q₁₀ вместе с цинком и селеном для лечения пациентов с идиопатическим бесплодием [20].

Вместе с активными компонентами нутрицевтиков, перечисленными выше, разумным решением является включение в состав комбинированных антиоксидантных комплексов витаминов D₃ и B₁₂, поскольку наряду с антиоксидантными свойствами они эффективно влияют на выработку тестостерона, что увеличивает вероятность зачатия [21].

Все компоненты, традиционно включаемые в состав биологически активных добавок (БАД) для повышения мужской фертильности, присутствующих на европейском фармацевтическом рынке, в том числе и витамины D₃, B₁₂, входят в комплексный состав Вирфертил®.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ВИРФЕРТИЛ®

L-КАРНИТИН:

- участвует в обеспечении сперматозоидов энергией, необходимой для созревания и обеспечения подвижности [21];
- обеспечивает защиту клеточной мембраны сперматозоидов от свободных радикалов [21];

- у мужчин с олигоастенотератозооспермией уровень карнитина в сперме значительно ниже [22];
- двойные слепые плацебо-контролируемые исследования при идиопатической астенозооспермии показали значительное улучшение подвижности сперматозоидов и частоты наступления беременности на фоне применения L-карнитина [23, 24].

ВИТАМИН E:

- жирорастворимый антиоксидант, который нейтрализует свободные радикалы и защищает клеточную мембрану от АФК [25];
- предотвращает перекисное окисление липидов [26];
- улучшает подвижность сперматозоидов и их способность проникать в яйцеклетку [21];
- согласно исследованиям [27] доля подвижных сперматозоидов прямо пропорциональна концентрации витамина E в семенной плазме;
- низкие уровни витамина E наблюдались в сперме бесплодных мужчин [28];
- совместное применение витаминов E и C в течение двух месяцев повысило успешность интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) у мужчин с повреждением ДНК сперматозоидов и снизило уровень повреждения [29].

ВИТАМИН C:

- водорастворимый антиоксидант, способный уменьшать повреждение ДНК, нейтрализуя свободные радикалы и снижая образование перекисей липидов [30];
- концентрация витамина C в семенной плазме в 10 раз превышает концентрацию этого вещества в сыворотке крови [31];
- низкий уровень аскорбиновой кислоты в семенной плазме напрямую связан с уменьшением доли морфологически нормальных сперматозоидов и повышенным повреждением ДНК сперматозоидов [32];
- дефицит витамина C и высокие уровни АФК наблюдались в семенной плазме мужчин с астенозооспермией [33];
- имеется положительная дозозависимая корреляция потребления витамина C с подвижностью сперматозоидов [34] и долей морфологически нормальных форм [35].

ЦИНК:

- противодействует апоптозу, нейтрализуя свободные радикалы. Цинк влияет на синтез металлотионеинов (низкомолекулярных Zn-связывающих белков), обладающих способностью захватывать супероксидные и гидроксильные радикалы [36];
- содержится в высоких концентрациях в яичках, их придатках, предстательной железе и в сперме [4];
- концентрация цинка в семенной плазме значительно выше у фертильных мужчин по сравнению с мужчинами с низкой фертильностью [37];
- дефицит цинка может стать причиной аномалий строения сперматозоидов [38];
- стабилизирует состояние хроматина сперматозоидов [39];
- применение добавок с цинком может значительно увеличить объем спермы, подвижность сперматозоидов и процент морфологически нормальных сперматозоидов у бесплодных мужчин [40].

КОЭНЗИМ Q₁₀:

- липофильный антиоксидант, играет важную роль в энергетическом метаболизме, а также защищает клеточные мембраны от повреждения [41];
- добавление коэнзима Q₁₀ повышает устойчивость липопротеинов низкой плотности человека к перекисному окислению липидов, что может снизить ОС [42];
- после использования коэнзима Q₁₀ наблюдается значительное снижение содержания в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), увеличение уровня ингибина В, что в совокупности указывает на улучшение сперматогенеза [43];
- применение коэнзима Q₁₀ оправдано у мужчин с астенозооспермией и неудачей в программе ИКСИ. После курса коэнзима Q₁₀ частота оплодотворения увеличилась с 10,3±10,5% в предыдущих циклах до 26,3±22,8% [44];
- метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению коэнзима Q₁₀ при патоспермии, продемонстрировал значительное улучшение подвижности и увеличение концентрации сперматозоидов на фоне приема данного антиоксиданта [45].

ВИТАМИН B₆

- участвует в поддержании нормальной функции гонад, в том числе в обеспечении сперматогенеза [46];
- сниженный уровень витамина B₆ часто сочетается с низким уровнем тестостерона [47], поскольку витамин B₆ участвует не только в синтезе тестостерона, но и в синтезе ФСГ и ЛГ гипофиза [48];
- является мощным антиоксидантом, способным нейтрализовать синглетный кислород [49, 50];
- дефицит витамина B₆ негативно влияет на уровень глутатиона, тем самым снижая активность системы антиоксидантной защиты с участием глутатионпероксидазы [51, 52].

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА:

- участвует в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот [53];
- использование фолиевой кислоты связано с уменьшением степени фрагментации ДНК и снижением риска анеуплоидии [54];
- после 26 нед лечения было отмечено статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов среди субфертильных мужчин, получавших комбинацию цинка и фолиевой кислоты [55];
- применение фолиевой кислоты оказывает положительное влияние на соотношение восстановленного и окисленного глутатиона, что указывает на нивелирование ОС [53].

СЕЛЕН:

- участвует в обеспечении защиты ДНК сперматозоидов от ОС [56];
- является кофактором глутатионпероксидазы – одного из главных ферментов антиоксидантной защиты [57];
- от уровня селена в организме мужчины зависят концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфология [58,59,60];
- при высоком уровне селена в семенной плазме мужчины вероятность наступления беременности и живорождения выше [61];
- избыток селена (поступление более 400 мкг/сут) ухудшает качество спермы [60];
- терапия мужчин с астенотератозооспермией, проводимая с применением селена в течение 14 нед, способствовала улуч-

шению ключевых параметров спермограммы [62].

ВИТАМИН D₃:

- повышает жизнеспособность сперматозоидов, улучшает акросомную реакцию и снижает содержание триглицеридов в сперматозоидах, что положительно сказывается на их оплодотворяющей способности [63];
- в клетках Лейдига, семенных канальцах и придатке яичка мужчин обнаружена экспрессия рецепторов витамина D, а также экспрессия мРНК витамина D в головке и шейке сперматозоидов [64, 65], что указывает на участие витамина D в сперматогенезе;
- обнаружена положительная корреляция между концентрацией витамина D в семенной плазме и жизнеспособностью сперматозоидов [66] и их подвижностью [67], что может указывать на то, что оценка витамина D в семенной плазме может лучше отражать состояние мужской репродуктивной функции.

ВИТАМИН B₁₂

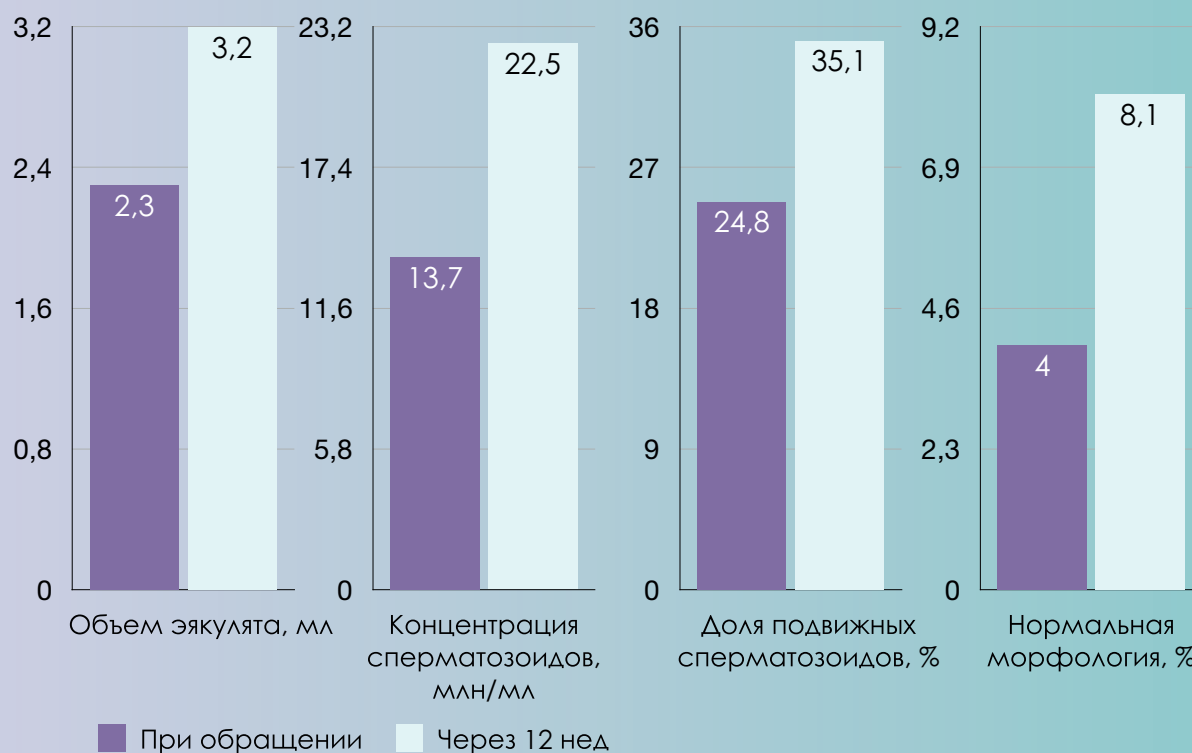
- низкий уровень витамина B₁₂ снижает активность метионинсинтазы, что приводит к накоплению гомоцистеина в плазме [68]. Токсичность гомоцистеина обусловлена наличием сульфгидрильной (тиоловой) группы [69]. В исследовании *in vitro* была выявлена корреляция между концентрацией и подвижностью сперматозоидов и концентрацией тиолов [70]. Это свидетельствует о возможной токсичности гомоцистеина для сперматозоидов, что может иметь место в результате снижения уровня витамина B₁₂ в организме;
- обладает антиоксидантным потенциалом и, соответственно, способностью защищать ДНК от повреждения свободными радикалами, выступая в качестве поглотителя АФК [71];
- концентрация витамина B₁₂ в плазме ниже у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными [72];
- используется в составе комплексной терапии, направленной на восстановление или улучшение качества спермы [73–75], поскольку витамин B₁₂ улучшает жизнеспособность, подвижность сперматозоидов, целостность ДНК сперматозоидов [76].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАД ВИРФЕРТИЛ®

Доказательства эффективности применения и сбалансированности состава Вирфертил® получены в ходе исследования, проведенного в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России [77]. Целью исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности Вирфертил® при идиопатическом мужском бесплодии.

Результаты исследования подтверждают, что на фоне применения комплекса Вирфертил® отмечена положительная динамика ключевых параметров спермограммы (рис. 1). Так, после 12 нед применения выявлено увеличение объема эякулята с $2,3 \pm 1,4$ мл до $3,2 \pm 1,4$ мл ($p < 0,05$), концентрации сперматозоидов – с $13,7 \pm 4,0$ млн/мл до $22,5 \pm 4,4$ млн/мл ($p < 0,05$), и доли прогрессивно подвижных сперматозоидов – с $24,8 \pm 9,8\%$ до $35,1 \pm 9,5\%$ ($p < 0,05$). Процент морфологически нормальных форм по Крюгеру также достоверно изменился: до лечения этот показатель составлял $4,0 \pm 2,7\%$, в то время как после лечения – $8,1 \pm 3,6\%$, ($p < 0,05$).

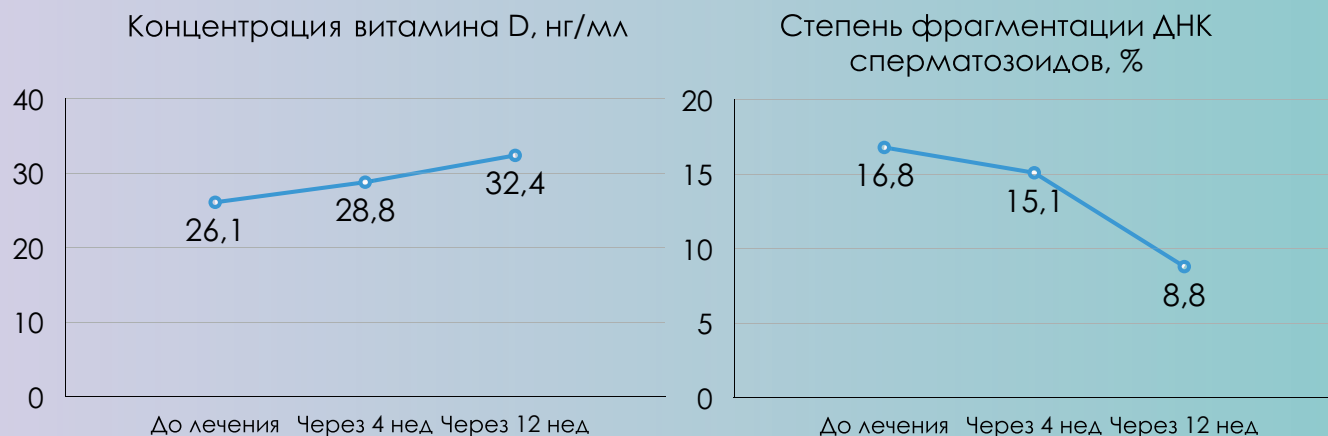
РИС. 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИРФЕРТИЛ® ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ



Помимо оценки основных показателей спермограммы в исследовании изучалась динамика степени фрагментации ДНК сперматозоидов и концентрации витамина D в сыворотке крови (рис. 2). Результаты продемонстрировали достоверное снижение степени фрагментации ДНК сперматозоидов: после 12 нед применения антиоксидантного комплекса Вирфертил® уровень фрагментации ДНК сперматозоидов стал достоверно ниже, составляя $8,8 \pm 4,7\%$, в то время как до начала

терапии этот показатель был равен $16,8 \pm 7,1\%$. У мужчин с идиопатическим бесплодием отмечено снижение уровня витамина D ($23,1 \pm 14,3$ нг/мл), что указывало на его недостаточность. Однако уже через 4 нед применения Вирфертил® концентрация витамина D возросла и составила $28,8 \pm 14,5$ нг/мл, а через 12 нед лечения концентрация витамина D повысилась на 40% ($32,4 \pm 14,7$ нг/мл; $p < 0,05$).

РИС. 2. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СТЕПЕНИ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВИРФЕРТИЛ® ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ



Оригинальный сбалансированный состав Вирфертил® позволяет говорить о комплексной антиоксидантной защите сперматогенеза на всех этапах созревания сперматозоидов. Включение в состав Вирфертил® витамина D₃ является важной особенностью настоящего антиоксидантного комплекса, по-

скольку наряду с нивелированием оксидативного стресса достигается коррекция витаминной недостаточности по уровню D₃, что дополнительно оказывает воздействие на сперматогенез в организме мужчины, планирующего отцовство, либо столкнувшегося с проблемой бесплодия.

Литература

- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология. 2016; 1 (Приложение 1): 29–35.
- Белый Л.Е. Факторы образа жизни и их влияние на мужскую фертильность. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 1: 10–6.
- Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. World J Mens Health 2019; 37 (3): 296–312.
- Aitken RJ. Oxidative stress and the etiology of male infertility. J Assist Reprod Genet 2016; 33: 1691–2.
- Bui AD, Sharma R, Henkel R, Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. Andrologia 2018; 50: e13012.
- Wagner H, Cheng JW, Ko EY. Role of reactive oxygen species in male infertility: an updated review of literature. Arab J Urol 2017; 16: 35–43.
- Aitken RJ. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. Transl Androl Urol 2017; 6: 761–4.
- Robinson J.M. Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. Histochim Cell Biol 2009; 131: 465–9.
- Cassina A, Silveira P, Cantu L et al. Defective human sperm cells are associated with mitochondrial dysfunction and oxidant production. Biol Reprod 2015; 93: 119.
- Du Plessis SS, Agarwal A, Halabi J, Tvrdá E. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. J Assist Reprod Genet 2015; 32: 509–520.
- Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cent European J Urol 2013; 66: 60–7.
- Truong T, Gardner DK. Antioxidants improve IVF outcome and subsequent embryo development in the mouse. Hum Reprod 2017; 32: 2404–13.
- Ross C, Morris A, Khairy M et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online 2010; 20: 711–23.
- Atik RB, Christiansen OB, Elson J et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open 2018; (2): hoy004.
- Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. Biochem Biophys Res Commun 2010; 393: 561–4.
- Pérez-Torres I, Guarnier-Lans V, Rubio-Ruiz M.E. Reductive stress in inflammation-associated diseases and the prooxidant effect of antioxidant agents. Int J Mol Sci 2017; 18: E2098.
- O'Flaherty C. Redox regulation of mammalian sperm capacitation. Asian J Androl 2015; 17: 583–90.
- Szewczyk K, Zidom C. Ethnobotany, phytochemistry, and bioactivity of the genus Turnera (Passifloraceae) with a focus on damiana – Turnera diffusa. J Ethnopharmacol 2014; 152: 424–43.
- Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant therapy in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. Indian J Urol 2017; 33: 207–14.
- Макушин Д.Г., Белкина Л.В., Трухан Д.И. Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия. Consilium Medicum 2020; 22 (6): 42–9.
- Ahmed SD, Karira KA, Jagdeh, Ahsan S. Role of L-carnitine in male infertility. J Pak Med Assoc 2011; 61: 732–6.
- Lenzi A, Sgrò P, Salacone P et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. Fertil Steril 2004; 81: 1578–84.
- Balercia G, Regoli F, Armeni T et al. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. Fertil Steril 2005; 84: 662–71.

25. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence-based review. *Int J Reprod Biomed* 2016; 14 (12): 729–36.
26. Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999; 13: 1145–55.
27. Thérond P, Auger J, Legrand A, Jouannet P. Alpha-Tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: Relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 739–44.
28. Omu AE, Fatinikun T, Mannazhath N, Abraham S. Significance of simultaneous determination of serum and seminal plasma alpha-tocopherol and retinol in infertile men by high-performance liquid chromatography. *Andrologia* 1999; 31: 347–54.
29. Greco E, Romano S, Iacobelli M et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 2590–94.
30. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am College Nutrition* 2003; 22 (1): 18–35.
31. Jacob RA, Pianalto FS, Agee RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr* 1992; 122: 1111–8.
32. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutrition Research* 2009; 29 (2): 82–8.
33. Lewis SE, John Aitken R, Conner SJ et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: Recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online* 2013; 27: 325–37.
34. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034–9.
35. Thiele JJ, Friesleben HJ, Fuchs J, Ochsendorf FR. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: Determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum Reprod* 1995; 10: 110–5.
36. Suriya J, Bharathiraja S, Sekar V, Rajasekaran R. Metallothionein induction and antioxidative responses in the estuarine poly chaeta *Capitella capitata* (Capitellidae). *Asian Pacific J Trop Biomed* 2012; 2: 1052–59.
37. Chia SE, Ong CN, Chua LH et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl* 2000; 21: 53–7.
38. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008; 17: 108–16.
39. Björndahl L, Kvist U. Human sperm chromatin stabilization: a proposed model including zinc bridges. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 23–9.
40. Zhao J, Dong X, Hu X et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 22386.
41. Showell MG, Brown J, Yazdani A et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (Issue 1): CD007411.
42. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007; 37 (1): 31–7.
43. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009; 182: 237–48.
44. Lewin A, Lavon H. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med* 1997; 18 (Suppl.): 213–9.
45. Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I et al. Coenzyme Q10 and male infertility: A meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 1147–56.
46. Banihani SA. A Systematic Review Evaluating the Effect of Vitamin B₆ on Semen Quality. *Urology J* 2018; 15 (1): 1–5.
47. Symes EK, Bender DA, Bowden JF, Coulson WF. Increased target tissue uptake of, and sensitivity to, testosterone in the vitamin B6 deficient rat. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 1089–93.
48. Ebadi M. Regulation and function of pyridoxal phosphate in CNS. *Neurochem Int* 1981; 3: 181–205.
49. Wang JL, Fu LC, Zhou SW et al. The interaction of vitamin B6 with the human serum albumin. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 2005; 25: 912–5.
50. Tunali S. The effects of vitamin B6 on lens antioxidant system in valproic acid-administered rats. *Hum Exp Toxicol* 2014; 33: 623–8.
51. Choi EY, Cho YO. Effect of vitamin B6 deficiency on antioxidative status in rats with exercise-induced oxidative stress. *Nutr Res Pract* 2009; 3: 208–11.
52. Lamers Y, O'Rourke B, Gilbert LR et al. Vitamin B-6 restriction tends to reduce the red blood cell glutathione synthesis rate without affecting red blood cell or plasma glutathione concentrations in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 336–43.
53. Joshi R, Adhikari S, Patro BS et al. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1390–9.
54. Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM et al. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod* 2008; 23: 1014–22.
55. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002; 77: 491–8.
56. Sharma P, Kaur P, Ghanghas P et al. Selenium Ameliorates Ibuprofen Induced Testicular Toxicity by Redox Regulation. *Reprod. Toxicol* 2020; 96: 349–58.
57. Ursini F, Heim S, Kiess M et al. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393–6.
58. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *J Urol* 2009; 181: 741–51.
59. Chyra-Jach D, Kaletka Z, Dobrakowski M et al. Levels of Macro- and Trace Elements and Select Cytokines in the Semen of Infertile Men. *Biol Trace Elem Res* 2020; 197: 431–9.
60. Liu P, Yuan G, Zhou Q et al. The Association between Metal Exposure and Semen Quality in Chinese Males: The Mediating Effect of Androgens. *Environ. Pollut* 2020; 264: 113975.
61. Wu S, Wang M, Deng Y et al. Associations of Toxic and Essential Trace Elements in Serum, Follicular Fluid, and Seminal Plasma with In Vitro Fertilization Outcomes. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020; 204: 110965.
62. Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CW, Poston L. Selenium in reproductive health. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 21–30.
63. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocr Metab* 2011; 96: e646–52.
64. Aquila S, Guido C, Middea E et al. Human male gamete endocrinology: 1 α -ph₂₅-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 140.
65. Blomberg Jensen M, Nielsen JE et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* 2010; 25: 1303–11.
66. Abbasihormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. *Andrology* 2017; 5: 113–8.
67. Jueraitetibaik K, Ding Z, Wang DD et al. The effect of vitamin D on sperm motility and the underlying mechanism. *Asian J Androl* 2019; 21 (4): 400–7.
68. Guo H, Chi J, Xing Y, Wang P. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J Med Res* 2009; 129: 279–84.
69. Schoneich C. Sulfur radical-induced redox modifications in proteins: Analysis and mechanistic aspects. *Antioxid Redox Signal* 2017; 26: 388–405.
70. Kralikova M, Crha I, Huser M et al. The intracellular concentration of homocysteine and related thiols is negatively correlated to sperm quality after highly effective method of sperm lysis. *Andrologia* 2016.
71. Hosseinabadi F, Jenabi M, Ghafarizadeh AA Yazdankhah S. The effect of vitamin B₁₂ supplement on post-thaw motility, viability and DNA damage of human sperm. *Andrologia* 2020; 52 (11): e13877.
72. Moriyama H, Nakamura K, Sanda N et al. Studies on the usefulness of a long-term, high-dose treatment of methylcobalamin in patients with oligozoospermia. *Hinyokika Kiyo* 1987; 33: 151–6.
73. Sinclair S. Male infertility: Nutritional and environmental considerations. *Altem Med Rev* 2000; 5: 28–38.
74. Chatterjee S, Chowdhury RG, Khan B. Medical management of male infertility. *J Indian Med Assoc* 2006; 104 (74): 76–7.
75. Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia* 2013; 45: 211–6.
76. Banihani SA. Vitamin B12 and semen quality. *Biomolecules* 2017; 7: pii: E42.
77. Калинина С.Н., Старцев В.Ю., Выдрин П.С. и др. Лечение и профилактика репродуктивных нарушений, окислительного стресса при мужском идиопатическом бесплодии. *Фармакология и Фармакотерапия*. 2020; 2: 72–80.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Стать отцом очень легко,
но быть отцом очень трудно.

Уилем Буш



VIR
ВИРФЕРТИЛ
FERTIL

**СРЕДСТВО ДЛЯ ЗАЧАТИЯ
ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ОТЦОВСТВА**
ПЕРЕД ПРИЕМОМ СТОИТ ЗАДУМАТЬСЯ!

Компоненты, входящие в состав **ВИРФЕРТИЛ**,
повышают подвижность сперматозоидов
и количество их жизнеспособных форм

$C_7H_{15}NO_3$

Карнитин

Se^{34}

СЕЛЕН

Zn^{30}

ЦИНК



СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

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, переда-

ваемых 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 внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа.
- При полных микроделециях локусов $AZF\alpha$ и $AZF\beta$ 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 удается 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 кумюлюса 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 кумюлюса с поверхности ооцита и введение единичного сперматозоида. Это снижает возможный риск контаминации образца для генетического тестирования ДНК кумюлюсных 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.

[illegible]



Уникальный комплекс с оптимальным соотношением инозитолов и альфа-липоевой кислотой

DIFERTON ДИФЕРТОН



Компоненты действуют комплексно:



Уменьшают тяжесть метаболического синдрома, снижая концентрацию инсулина, глюкозы, уменьшая инсулинорезистентность.¹



Исправляют соотношение половых гормонов, снижают концентрацию андрогенов.²



Нормализуют менструальный цикл, восстанавливают процесс созревания фолликулов.³



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
www.plan-baby.ru

 **АКВИОН** | Доказанная эффективность

СГР N° RU.77.99.11.003.R.001402.06.20 от 02.06.2020 г. Реклама.

¹ Capasso I, Esposito E., Maurea N., et al. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials*. 2013;14:273.

² Pizzo A., Laganà A. S., Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar;30(3):205–208.

³ Artini P. G., Di Berardino O. M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013; Apr; 29(4): 375–379.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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

