

## ИДИОПАТИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ У МУЖЧИН: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

**С. Гамидов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Авакян**<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>РНМУ им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup>Поликлиника №195, филиал №2, Москва

**E-mail:** armmed1@mail.ru

*Приведены данные об особенностях этиологии, патогенеза, диагностики и лечения идиопатического мужского бесплодия. В определении тактики ведения и лечения пациентов с нарушениями репродуктивной функции основная роль принадлежит совершенствованию схем комплексного клиничко-андрологического и генетического обследования с применением современных репродуктивных технологий.*

**Ключевые слова:** идиопатическое мужское бесплодие, диагностика, этиология, эпидемиология, спермограмма, цитогенетические методы исследования.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодием считается неспособность сексуально активной, не применяющей контрацептивных средств пары достигнуть беременности в течение 1 года [1]. Бесплодие — не только медицинская, но и социальная мировая проблема. Так, по данным ВОЗ, приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за медицинской помощью по поводу бесплодия [1]. В США от 10 до 15% супружеских пар являются бесплодными. В Европе этот показатель в разных регионах различен. Так, в Германии бесплодны примерно 15% всех пар репродуктивного возраста, в Швеции — до 9%, в России — >17%, и во многих ее регионах этот показатель имеет тенденцию к росту [2]. Согласно данным официальной статистики, частота только мужского бесплодия или мужского бесплодия в сочетании с нарушениями репродукции у женщины составляет сегодня не менее 50%. В сравнении с успехами в лечении женского бесплодия терапия мужского бесплодия остается малоэффективной [3]. В последние 10–15 лет отмечается стойкая тенденция к увеличению числа бесплодных мужчин. Поэтому исследование актуальных вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения мужского бесплодия представляет собой приоритетное направление современной науки [4].

Мужское бесплодие — многофакторное заболевание, которое может быть результатом различных расстройств. Сегодня все больше внимания во всем мире уделяется проблеме нарушения фертильности у мужчин [5–8]. При наличии отклонений от нормы фертильную функцию у мужчин оценивают по данным 2 спермограмм, полученных с интервалом не менее 15 дней. При наличии нескольких заключений оценивается лучшее [9, 10]. Встречаются следующие виды нарушений спермограммы:

- олигозооспермия: концентрация сперматозоидов — <15 млн/мл или <40 млн/эякулят;
- тератозооспермия: количество морфологически нормальных форм сперматозоидов — <14%;
- астенозооспермия: подвижность сперматозоидов — <25% категории А или <50% категории А + В;
- олигоастенотератозооспермия: сочетание всех 3 вариантов патоспермии;
- азооспермия: сперматозоиды в эякуляте отсутствуют, но могут встречаться клетки сперматогенеза;
- аспермия: отсутствие семяизвержения [11] (ВОЗ, 2010).

Практикующие врачи чаще всего пользуются классификацией infertility у мужчин, предложенной О.Л. Тиктинским и В.В. Михайличенко в 1999 г. [12]. Она проста в работе и включает в себя большую часть возможных причин мужского бесплодия.

1. Секреторное бесплодие:
  - первичная недостаточность яичек (врожденная и приобретенная);
  - вторичная недостаточность яичек:
    - центрального происхождения (гипоталамо-гипофизарной области);
    - дискорреляционная (эндокринные и другие органы);
2. Экскреторное бесплодие:
  - заболевания и пороки развития мочеиспускательного канала и придаточных половых желез (в том числе — воспаление дополнительных половых желез);
  - экскреторно-обтурационное бесплодие;
  - асперматизм.
3. Иммунное бесплодие.
4. Сочетанное бесплодие.
5. Относительное бесплодие (идиопатическое).

За последнее десятилетие благодаря бурному развитию андрологии выяснены этиология, патогенез, разработаны эффективные методы лечения многих заболеваний и патологических состояний, приводящих к мужскому бесплодию. При этом обращает на себя внимание высокий уровень идиопатического бесплодия. Так, по данным ВОЗ (2000) [1], частота идиопатических нарушений качества спермы — 75,1%, по данным E. Nieschlag, H. Behre — 31,3% [13], В. Божедомовой и др. — 38,0% [14].

Одним из факторов, отрицательно влияющих на параметры спермограммы, может быть ожирение. По данным ВОЗ, в мире 1,7 млрд человек страдают избыточной массой тела, и значительную их часть составляют мужчины репродуктивного возраста. Выборочные исследования оценивают распространенность ожирения в России в 25% [15], и число людей, страдающих им, неуклонно растет. В литературе отсутствует единое мнение о влиянии ожирения на показатели спермограммы. В исследовании, включавшем 1401 мужчину с повышенным индексом массы тела, не выявлено статистически значимых отличий их показателей эякулята от таковых у мужчин с нормальной массой тела [16]. С другой стороны, некоторые авторы подтвердили отрицательное влияние ожирения на показатели эякулята, гормональный баланс, структуру ДНК сперматозоидов [17].

Из пациентов, обратившихся в связи с мужским бесплодием за специализированной помощью, 58,9% составляют лица наиболее трудоспособного возраста — от 24 до 34 лет. У 85,7% мужчин, страдающих половой дисфункцией и бесплодием, в анамнезе есть указания на наличие вредных факторов профессионального и бытового характера [18]. Под влиянием экзогенных и эндогенных факторов в гаметях мо-

гут возникать аномалии цитоструктур, нарушения на уровне генов и хромосом, что может вести к гибели половых клеток (гаметическая селекция на разных этапах их дифференцировки) или сохранению их жизнеспособности и участия в оплодотворении. В последнем случае повышается вероятность гибели эмбриона (эмбриональная селекция) или развития больного потомства [19].

Тенденция к снижению качества эякулята может быть связана с воздействием повреждающих факторов в антенатальный период или на организм взрослого мужчины [19]. Связанная с профессиональными вредностями работа в течение 5–10 лет вызывает достоверное снижение фертильности, что подтверждается изменением морфофункциональных характеристик гамет, обусловленным в первую очередь нарушением гаметогенеза и гормонопродуцирующей функции яичек. В структуре причин, приводящих к патологии половой системы мужчин, важное место занимают экзогенные и эндогенные репротоксиканты. Возможность отрицательного влияния ксеноэстрогенов на мужскую половую систему исследовалась довольно широко. Полагают, что пренатальное воздействие ксеноэстрогенов тормозит развитие яичек плода, приводя в дальнейшем к снижению продукции сперматозоидов и нарушению мужской фертильности [20].

Идиопатическое нарушение репродуктивной функции мужчин, возможно, обусловлено широким и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, злоупотреблением алкоголем, никотином и другими факторами [21]. Обобщенные данные об их негативном влиянии на репродуктивную функцию мужчин представлены в таблице [9].

Ретроспективное исследование, проведенное с целью оценки влияния курения сигарет на параметры спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием, показало, что в группе курящих пациентов показатели спермограммы были значительно хуже, чем у некурящих [22].

Еще одна потенциальная причина идиопатического бесплодия – дефицит микроэлементов и витаминов в организме. В ряде публикаций продемонстрировано, что именно недостаток витаминов и микроэлементов (либо нарушение их обмена), являющийся следствием изменения среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни, в значительной степени ответственен за нарушения в репродуктивной системе мужчин [23–26]. Дефицит витаминов и микроэлементов – одна из причин прогрессивного снижения показателей сперматогенеза, описанного в работах зарубежных исследователей прошлого века [24–28] и наших современников [29–32].

В ряде исследований, посвященных лечению идиопатического бесплодия разными комбинациями витаминов и микроэлементов, показано, что эти вещества улучшают сперматогенез, воздействуя на ключевые патогенетические механизмы развития его нарушений [33–37].

Урологи, андрологи, эндокринологи [38] необоснованно недооценивают генетические причины нарушений в половой системе и бесплодия. В настоящее время чаще всего при бесплодии используют следующие методы генетического исследования:

- цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови;
- анализ мутации гена CFTR;
- молекулярно-генетическое исследование микроделений в локусе AZF Y-хромосомы;
- определение фрагментации ДНК сперматозоидов;

- исследование количества хромосомных аномалий в ядрах сперматозоидов методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH – Fluorescence *in situ* hybridization).

Мужское бесплодие – многофакторное заболевание, однако в 50% случаев оно развивается вследствие генетических аномалий [39–45].

Основными генетическими факторами мужского бесплодия являются хромосомные нарушения разных типов и мутации отдельных генов, влияющих на мужскую репродуктивную систему [46]. Генетические аномалии, в том числе хромосомные анеуплоидии сперматозоидов, а также структурные aberrации являются одной из основных причин бесплодия.

Как показано в ряде исследований, в определенной доле случаев идиопатическое бесплодие сопряжено с аномалиями хромосом, которые из-за неэффективной диагностики зачастую выявить не удается [47]. Сперматозоид, морфологически расцененный как нормальный, может иметь повреждения на уровне ДНК [48, 49].

При цитогенетическом обследовании мужчин с бесплодием у 5–15% из них при анализе лимфоцитов периферической крови выявляются нарушения кариотипа. В то же время в ряде случаев при нормальном кариотипе в соматических клетках могут определяться значительные нарушения числа и структуры хромосом половых клеток [50, 51]. Хромосомная патология часто сопровождается глубоким нарушением сперматогенеза, приводящим к бесплодию [52, 53].

Цитогенетическое исследование незрелых гамет на разных стадиях их развития у мужчин проблематично из-за относительной трудности получения материала [54].

С каждым годом все большее значение приобретает метод FISH [55]. Он способствовал прогрессу цитогенетической диагностики, так как позволил изучать небольшие хромосомные перестройки, которые не видны под микроскопом при использовании стандартных методов цитогенетики [56, 57]. Метод FISH-анализа дал возможность исследовать отдельные хромосомы и их участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии максимальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы без четкой морфологической структуры), исходя из особенностей их молекулярно-генетического строения [57].

**Вклад негативных факторов в нарушение репродуктивной функции мужчин**

Фактор	Вклад, %
Алкоголь	73
Курение	48
Угарный газ, тяжелые металлы, пестициды, фенол, толуол, бензин, аммиак	41
Сверхвысокочастотное излучение, магнитные поля	40
Лекарственные препараты (седативные, антидепрессанты, сульфаниламиды, фурагин, кетоконазол, диуретики, статины, эстрогены, андрогены, H <sub>2</sub> -блокаторы, противоопухолевые, гипотензивные)	27
Физические (температура, облучение, вибрация, сварка, вдыхание паров красок)	24
Сочетанное воздействие перечисленных факторов + стресс	84

Для идентификации индивидуальных хромосом при проведении диагностики наиболее эффективны так называемые хромосомо-специфические ДНКзонды, созданные на основе клонированных последовательностей сателлитной ДНК человека [54].

FISH-исследования хромосом сперматозоидов у бесплодных мужчин с нормальным кариотипом (46, XY) в подавляющем большинстве случаев продемонстрировали значительное увеличение частоты анеуплоидий для аутосом и в большей степени — для половых хромосом [58]. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что уровень хромосомной патологии в сперматозоидах у бесплодных мужчин выше, чем у фертильных доноров спермы [59–62]. В то время как мужчины с нормозооспермией имеют приблизительно 1% анеуплоидий ядер сперматозоидов, мужчины с олигозооспермией — 8% анеуплоидий, а мужчины с необструктивной азооспермией — около 15% [63].

Особое внимание к генетическим нарушениям у бесплодных мужчин связано с широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ), использование для оплодотворения незрелых половых клеток позволили мужчинам с тяжелыми нарушениями репродуктивной функции иметь потомство, т.е. преодолеваются природные защитные механизмы, созданные эволюцией для предотвращения оплодотворения дефектными сперматозоидами [64, 65].

Аберрации в генетической информации сперматозоидов включают в себя количественные и структурные хромосомные аномалии [63].

Анеуплоидии могут возникать как в аутосомах, так и в половых хромосомах или в обеих группах хромосом одновременно. Полиплоидии представляют собой дублирование всех хромосом. Структурные отклонения включают в себя делеции (утрата участка хромосомы), инверсии (изменение порядка генов участка хромосомы на обратный), дубликации (повторение участка хромосомы), транслокации (перенос участка хромосомы на другую), а также дицентрические и кольцевые хромосомы [66].

В ряде исследований показано, что повышение частоты хромосомных нарушений сперматозоидов приводит не только к ухудшению качественных параметров спермы, но и к снижению вероятности зачатия, появлению генетически обусловленных заболеваний у потомства, увеличению числа спонтанных прерываний беременности [66, 67]. Высокий уровень анеуплоидий сперматозоидов у бесплодных мужчин не только увеличивает риск для потомства, но и снижает эффективность лечения бесплодия [68, 69]. Согласно данным нескольких исследований, высокие уровни анеуплоидии сперматозоидов связаны также с повторяющимися неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ [70, 71].

Так, при исследовании генотипа плодов и детей, зачатых от мужчин с повышенной частотой хромосомных аномалий в сперматозоидах, отмечен высокий уровень генетических нарушений [72]. Результаты беременности, наступившей после использования ЭКО/ИКСИ с применением спермы от бесплодных мужчин, продемонстрировали повышенный риск развития у потомства *de novo* хромосомных аномалий [72, 73], большинство которых были унаследованы от мужчины [74–76].

Хромосомные анеуплоидии в большинстве своем имеют катастрофические последствия для развития эмбриона и являются частой причиной спонтанных аборт [77–79]. Считается, что анеуплоидии имеют место примерно в 4% случаев при клинически подтвержденной беременности. Однако предполагается, что до 60% беременностей являются анеуплоидными, но спонтанно прерываются часто даже до клинического подтверждения беременности [80].

Цитогенетическое исследование ядер сперматозоидов помогает не только определить причину бесплодия, но и прогнозировать наступление беременности, вероятность рождения здорового потомства [81].

Поскольку причины идиопатического бесплодия многофакторны, лечение зачастую назначается эмпирически. Наиболее часто применяются лекарственные средства из группы антиэстрогенов (кломифена цитрат, тамоксифен). Их применение основывается на механизмах блокирования цитоплазматических рецепторов эстрогена в гипоталамусе; в ответ на это повышается выработка гонадотропин-рилизинг-гормона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что ведет к стимуляции сперматогенеза.

Схожим механизмом действия обладают ингибиторы ароматазы; они блокируют фермент ароматазу, который способствует превращению тестостерона в эстрадиол в периферических тканях (головной мозг, печень, жировая ткань и др.). Данные об эффективности этих лекарственных средств при лечении идиопатического мужского бесплодия противоречивы. Метаанализ правильно спланированных исследований, в которых сравнивалось применение ингибиторов ароматазы и плацебо, различий в частоте наступления беременности не выявил (Vandekerckhove P. и соавт., 2007; Clark R. и Sherins R., 1989). Другие исследователи (Pavlovich и соавт., 2001; Raman и Schledel, 2002) определили улучшение параметров эякулята на фоне лечения ингибиторами ароматазы.

Таким образом, в настоящее время идиопатическим бесплодием страдают огромное число мужчин. К сожалению, возможности современной медицины не позволяют найти причину этого и обеспечить патогенетическую терапию таких больных. Эмпирическая же стимуляция сперматогенеза не может быть признана эффективной с точки зрения как улучшения показателей спермограммы, так и получения естественной беременности. Поэтому в задачи андрологии входят выявление этиологии, патогенеза идиопатических форм бесплодия у мужчин и поиск методов его лечения.

Список литературы см. на сайте редакции [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### IDIOPATHIC MALE INFERTILITY: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT

Professor S. Gamidov<sup>1</sup>, MD; A. Avakyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup>Branch Two, Polyclinic One Hundred and Ninety-Five, Moscow

*The paper gives data on the specific features of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of idiopathic male infertility. Improved clinical, andrological, and genetic examination schemes using current reproductive technologies play a leading role in defining management and treatment tactics for patients with reproductive dysfunction.*

**Key words:** idiopathic male infertility, diagnosis, etiology, epidemiology, spermogram, cytogenetic studies.