

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Канд. мед. наук В. Е. ЧАДАЕВ, проф. Н. И. КОЗУБ, М. В. МИРОНЕНКО

MALE INFERTILITY: CONTEMPORARY ASPECTS

V. E. CHADAYEV, N. I. KOZUB, M. V. MIRONENKO

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина***Отмечена мировая тенденция к снижению показателей активности сперматогенеза. Рассмотрены формы мужского бесплодия, а также вопросы диагностики и лечения этой патологии.***Ключевые слова: фертильность, сперматогенез, сперматогенный эпителий, облитерация, эякулят, семенные каналы.***The world tendency to reduction of spermatogenesis activity parameters is shown. The forms of male infertility as well as the questions of diagnosis and treatment of this pathology are discussed.***Key words: fertility, spermatogenesis, obliteration, ejaculate, seminiferous tubules.*

Проблема бесплодного брака имеет как медицинское, так социальное значение. Социальная значимость определенной мерой зависит от демографической ситуации в стране. В большинстве случаев зачатие достигается на протяжении 1–1,5 года. У 15% женщин, которые находятся в браке, зачатие не наступает за это время. Ранее внимание было сконцентрировано на оценке фертильности женщины. В данное время известно, что в 20–30% случаев бесплодие целиком зависит от нарушения оплодотворяющей способности мужчины и около 30% случаев связано с наличием как мужского, так и женского фактора. Исходя из этого, становится очевидным, что примерно в половине случаев infertility речь идет о мужском факторе бесплодия. Причины мужского бесплодия могут быть как врожденными, так и приобретенными.

Важнейшие доказательства снижения показателей активности сперматогенеза приводятся в ряде работ [1–5]. В них дана количественная оценка сперматогенной функции нормальных мужчин более чем за 50-летний период. Концентрация спермиев за это время снизилась с 113 млн/мл в 1940 г. до 66 млн/мл в 1990 г. (в 1,7 раза). За этот же период несколько уменьшился и средний объем эякулята — с 3,4 до 2,75 мл.

Исследования, проведенные в Великобритании и Франции, показали, что в эякуляте молодых мужчин-доноров спермы за 10–12 лет снизилась средняя концентрация и общее содержание спермиев (с 98 до 78 млн/мл и с 310 до 214 млн соответственно), а также общее число подвижных спермиев (с 169 до 129 млн) при одновременном уменьшении доли морфологически неизмененных спермиев. Снижение показателей сперматогенеза происходило со скоростью примерно 2% в год [6].

Снижение показателей подвижности и доли морфологически нормальных спермиев за 17 лет при стабильном общем их количестве в эякуляте обнаружено при обследовании стандартными методами кандидатов в доноры спермы в специализированном центре в Бельгии. В 1990 г. субнормальные характеристики спермы отмечены более чем у 40% обследованных, а до 1980 г. — лишь у 5%. Доля кандидатов в доноры спермы, отстраненных в связи с ее низкими показателями, за период наблюдения увеличилась с 13 до 54%. В целом эти данные, а также информация о снижении сперматогенной функции в последние десятилетия в Греции, Италии и Германии послужили основанием для заключения об общем снижении сперматогенной функции у европейских мужчин [7].

Более сложная картина отмечена в США: исследование спермы 1283 фертильных мужчин в течение 25-летнего периода (1970–1994 г.г.) в целом по стране не выявило тенденции к снижению концентрации спермиев. Вместе с тем обнаружены выраженные географические различия этого показателя между отдельными штатами (с колебаниями от 131,5 до 72,7 млн/мл) [8]. Сходная картина отмечена в Канаде, где исследования, проведенные в 11 репродуктологических центрах (около 49 тыс наблюдений), выявили общую тенденцию к небольшому, но статистически значимому снижению концентрации спермиев за период с 1984 по 1996 г. Различия между отдельными центрами заключались как в отношении величины показателей (колебания от 48,6 до 104,5 млн/мл), так и выраженности их снижения (в трех центрах — до 52–63% исходных значений) [7].

Опираясь на данные исследования, необходимо изучить источник возникновения данной проблемы и, соответственно, саму проблему. Существуют две основные формы мужского бесплодия — се-

креторная и обтурационная. При секреторной форме нарушено образование сперматозоидов в извитых канальцах яичек, при обтурационной имеется препятствие на их пути к мочеиспускательному каналу.

В основе секреторной формы бесплодия всегда лежит то или иное воздействие на яички. Наиболее распространенным заболеванием, приводящим к нарушению продукции сперматозоидов, является варикозное расширение вен яичка, или варикоцеле. При этом заболевании чрезмерно расширенные яичковые вены не в состоянии дать полноценный отток крови из яичка, в результате чего развивается ее застой, нарушается кровоснабжение ткани яичка и угнетается его функция [9].

Редким заболеванием, приводящим к бесплодию, является крипторхизм — неопущение яичек в мошонку. Современные подходы к этой проблеме предполагают, что в возрасте 7 лет лечение крипторхизма должно быть полностью завершено и яички обязательно должны находиться в мошонке. Если этого не случается, функция яичек может быть значительно снижена. Другим заболеванием, нередко приводящим к такому же результату, является эпидемический паротит, или по-просту говоря — свинка.

Повреждения сперматогенного эпителия могут вызывать различные внешние факторы. Длительное воздействие проникающей радиации может спровоцировать не только лучевую болезнь, но и самые разнообразные нарушения организма. К нарушению сперматогенной функции яичек могут приводить такие заболевания, как сифилис, туберкулез, тиф, гормональные нарушения, длительный прием противоопухолевых, противозлептических препаратов, некоторых антибиотиков, стероидных гормонов и антиандрогенов [9–11].

При обтурационной форме бесплодия продвижение сперматозоидов по семявыносящим каналам с одной или обеих сторон становится невозможным. При одностороннем нарушении проходимости в сперме наблюдается снижение количества сперматозоидов, при двухстороннем — их полное отсутствие. Развитие облитерации, то есть непроходимости семявыносящих каналов, возможно по самым разным причинам, чаще всего в результате перенесенного эпидидимита — воспаления придатка яичка. После снижения воспаления каналы придатка яичка склеиваются или закупориваются, в результате чего ни один сперматозоид из яичка не может попасть в семенные пузырьки.

Достаточно часто аномалии развития яичка обусловлены не генетическими нарушениями, а действием физических, химических и гормональных факторов в течение внутриутробного периода. К веществам, которые, воздействуя пренатально, вызывают нарушение сперматогенеза в последующей жизни, относят соединения, дающие эстрогенный или антиандрогенный эффект [4]. Ранее было экспериментально доказано, что пре-

натальное воздействие синтетического эстрогена диэтилстильбэстрола приводит к ряду нарушений развития мужской половой системы: повышению частоты крипторхизма и дефектов формирования полового члена и уретры, а в дальнейшем — к снижению концентрации спермиев. Эти экспериментальные наблюдения полностью согласуются со сведениями о повышенной частоте аномалий мочеполовой системы у мужского потомства более 2 млн женщин, получавших во время беременности диэтилстильбэстрол [12].

Основным отправным пунктом диагностики мужского бесплодия помимо анамнеза, осмотра и обследования пациента является анализ эякулята, подсчет количества и определение свойств клеток сперматогенеза — спермограмма. Классификация мужского бесплодия основана на критериях анамнеза спермы: отсутствие эякуляции, азооспермия, олигозооспермия, астенозооспермия, нормозооспермия.

Следует отметить, что для большей точности результата спермограммы необходимо повторить анализ 2–3 раза. При этом перед каждым исследованием воздержание от половой жизни (в том числе и мастурбации) должно быть не меньше суток [12–14].

Для диагностики непроходимости семявыносящих протоков используются специальные методы, с помощью которых определяется наличие, локализация и протяженность участка облитерации. Лечение обтурационной формы мужского бесплодия заключается в оперативном восстановлении проходимости семявыносящих путей. Успех операции в наибольшей степени зависит от протяженности участка облитерации. В зависимости от этого выполняется или иссечение непроходимого, или формирование нового пути для сперматозоидов. Иногда с этой целью прибегают к анастомозу с противоположным семявыносящим протоком.

Для получения информации относительно состояния больного необходимо проведение ряда исследований, а также оценка морфотипа пациента: его рост, вес, конституция, выразительность мужских половых признаков.

Необходимо провести также чрезвычайно тщательное исследование половых органов (в вертикальном положении в теплой комнате для расслабления cremasterной мышцы) [10]. При обследовании определяется тонус, складчатость мошонки, наличие яичек и придатков в мошонке, их местоположение, определяется консистенция и размеры яичка. Длина яичка здорового фертильного мужчины свыше 4 см, объем — более 20 мл. Уменьшение размеров яичка с обеих или даже с одной стороны коррелирует со сперматогенезом.

Оценивается состояние головки, тела и хвоста придатка, при этом обращается внимание на величину, наличие уплотнений или костей, которые могут свидетельствовать об эпидидимальной обструкции.

При пальпации семенного канатика обращается внимание на наличие варикоцеле, его степень. Для более детальной диагностики применяются как рутинные методы (прием Иванисевича, доплер-стетоскоп), так и более сложные (скротальная термография, дуплексдоплерография).

Очень важно исследовать наличие, консистенцию и толщину семенных каналов.

При ректальном исследовании определяется состояние предпузыревой железы и семенных пузырьков с целью выявления воспалительного процесса или нарушения андрогенизации организма [7].

Наибольшее значение для диагностики имеют показатели спермограммы, актуальной в этом случае является классификация мужского бесплодия, основанная на критериях анализа спермы.

По итогам исследования можно выделить 3 группы негативных факторов, влияющих на активность сперматогенеза у взрослого мужчины: химические, физические и бытовые.

Как и в случае антенатального воздействия, из химических факторов особое внимание уделяется разнообразным соединениям, которые имитируют эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов [5]. Такие вещества способны вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза в мужском организме. К веществам с указанным действием относят естественные эстрогены растительного происхождения (фитоэстрогены), попадающие в организм с продуктами питания. Эти вещества проникают в организм на производстве и в быту с водой, со всеми видами пищи (как растительной, так и животной), воздушно-капельным путем. Некоторые из них оказывают токсическое влияние непосредственно на дифференцирующиеся половые клетки, другие действуют на гормональные механизмы на уровне гипоталамуса и гипофиза. Часть их оказывает дополнительное неблагоприятное действие на репродуктивную функцию мужчин путем изменения характера секреции предстательной железы и семенных пузырьков [3, 11, 15].

Кроме того, угнетению сперматогенной функции могут способствовать соединения, оказывающие токсическое воздействие на сперматогенные клетки, клетки Лейдига, гипоталамус, гипофиз и нарушающие механизмы обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системе.

Из физических факторов на сперматогенез наибольшее воздействие оказывают температура, облучение и вибрация. Температура, при которой протекает сперматогенез, влияет на его количественные и качественные показатели: повышение температуры тела (в связи с действием производственных факторов, при лихорадочных состояниях, частом приеме горячих ванн, посещениях сауны) вызывает подавление сперматогенеза. Хорошо известным фактором, нарушающим сперматогенную функцию, является облучение, эффект которого

зависит от общей дозы, кратности и длительности воздействия, возраста, в котором оно происходит, и пубертатного статуса. Такой фактор профессиональной вредности для рабочих ряда специальностей (водители, механизаторы и др.), каким является вибрация, также негативно сказывается на сперматогенезе [9, 10].

Угнетающе влияют на сперматогенез и бытовые факторы, связанные с индивидуальными особенностями образа жизни. Так, хорошо известно, что алкоголь способен вызвать тяжелые нарушения сперматогенеза, повреждая сперматогенные клетки и клетки Лейдига, нарушая метаболизм половых стероидов, поражая гипоталамус и гипофиз. У курящих снижены секреция тестостерона яичек, концентрация спермиев в эякуляте, их подвижность, оплодотворяющая способность, доля морфологически, генетически и функционально нормальных клеток. Тяжелые расстройства сперматогенеза при систематическом употреблении наркотиков (в особенности марихуаны, каннабиса и героина) часто проявляются олигоастенозооспермией и некроспермией. На ультраструктурном уровне выраженные дегенеративные изменения отмечаются практически во всех отделах зрелых спермиев [3].

К факторам, угнетающим сперматогенез, относят действие выраженного стресса (в том числе психологического), которое опосредуется рядом гормональных сдвигов — снижением уровня тестостерона и дегидро-андростерона при повышении концентраций кортикостероидов.

К редчайшим формам бесплодия относятся асперматизм (отсутствие эякуляции и оргазма) и ретроградная эякуляция (обнаруживается отсутствием выделения спермы из внешней отверстия мочевого канала при сохранении оргазма) [6].

При исследовании бесплодных мужчин прежде всего тщательно анализируются такие данные анамнеза, как возраст, профессия, продолжительность бесплодия и другие, которые могут влиять на фертильность.

В зависимости от причины заболевания существует ряд способов лечения мужского бесплодия. Так, при наличии гиперпролактонемии рекомендуется назначение агониста дофамина бромокриптина, что стимулирует пролактонную ингибицию [8, 11].

В случае воспалительных заболеваний мужских половых органов, бактериального поражения и развития экскреторно-токсического бесплодия можно применять антибактериальные препараты. Назначение необходимо согласовывать с результатами бакпосевов эякулята, а также способностью этих средств проникать в половые органы.

Если обнаружены антиспермальные антитела, предлагается назначение кортикостероидов, хотя они не всегда достаточно эффективны.

При obstructивных формах бесплодия применяются хирургические методы лечения (вазостомия, вазоэпидидимостомия, трансуретральная

резекция). Если произвести эти операции невозможно или они неэффективны, осуществляется MESA (микроскопическая аспирация эпидидимальных сперматозоидов) с последующей криоконсервацией сперматозоидов для использования их во вспомогательных репродуктивных технологиях [10, 16, 17].

Когда нарушена эякуляция/аноргазмия используется психотерапия, назначаются альфасимпатикомиметические препараты. В случае неудачи применяется внутриматочное оплодотворение, инсеминация *in vitro* либо внутрицитоплазматическое впрыскивание сперматозоида в яйцеклетку. Для этого используются сперматозоиды, полученные из постэякуляторной мочи с помощью виброэякуляции / ректальной электроэякуляции с применением хирургических методов (MESA или TeSE — тестикулярная экстракция сперматозоидов).

При идиопатическом бесплодии, частота которого колеблется, по данным разных авторов, от 10 до 60% с целью как прямого, так и опосредованного влияния на сперматогенез назначаются различные группы препаратов, стимулирующее влияние которых иногда приходится оценивать только эмпирическим путем. Используются гормональные препараты, витамины, биостимуляторы, противовоспалительные средства, эффективность которых в ряде случаев не отличается от действия плацебо.

Варикоцеле традиционно лечится с помощью хирургического вмешательства, хотя в последнее время высказываются сомнения относительно полезности последнего для плодовитости мужчины [8].

Описанные тенденции снижения мужской фертильности заставляют исследователей продолжать поиск новых методов профилактики и лечения бесплодия.

Литература

1. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Чалый М. Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин.— М.: Литтерра, 2006.— 188 с.
2. Histological changes in testicular biopsies from chronic alcoholics with and without liver disease / Boiesen P. T., Landholm J., Hagen C. et al. // *Acta Pathol. Microbiol. Scandl.*— 1979.— № 87.— P. 139–142.
3. Бойко М. И. Мужская бесплодность // *Новая медицина.*— 2002.— № 4.— С. 36–39.
4. Михалевич С. И. Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение.— Минск: Беларуская Наука, 2002.— 428 с.
5. Bourgeron T., Barbaux S., McElreavey K., Fellous M. Chromosome Y et spermatogenese // *Contracept. Fertil. Sexual.*— 1997.— № 25.— P. 620–625.
6. Decreasing quality of semen / Carlsen £., Giwercman A., Skakkabaek N. E., Keiding N. // *Br. Med. J.*— 1993.— № 306.— P. 46–51.
7. Никитин А. И. Факторы среды и репродуктивная система человека // *Морфология.*— 1998.— № 6.— С. 7–16.
8. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992 / Vujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieusset R. // *Br. Med. J.*— 1996.— № 312.— P. 47–49.
9. Endocrine modulation of reproduction / Chapin R. E., Stevens J. T., Hughes C. L. et al. // *Fundament. Appl. Toxicol.*— 1996.— № 29.— P. 1–11.
10. Животаев В. М. О мужском бесплодии.— Киев: Полесье, 2000.— 518 с.
11. Овсянникова Т. В., Корнеева И. Е. Бесплодный брак // *Акуш. и гин.*— 1998.— № 1.— С. 32–36.
12. Воробьева О. А., Леонтьева О. А., Корсаков В. С. Влияние морфологии сперматозоидов на частоту оплодотворения и нарушения развития эмбрионов в программе ЭКО // *Пробл. репрод.*— 1998.— № 1.— С. 14–18.
13. Statement on the general reduction in sperm quality / Comhaire F., Van Waelegheem K., De Clercq N. et al. // *Int. Jandrol.*— 1995.— № 18.— P. 1–2.
14. Acacio B. D., Gottfried T., Israel R., Sokol R. Z. Sperm counts in Southern California are stable: evaluation of a large cohort of men presenting for a screening semen analysis // *Fertil. Steril.*— 1999.— № 71.— P. 1–19.
15. Леонтьева О. А., Воробьева О. В. Сравнительный анализ морфологии сперматозоидов человека: нативный эякулят — прогрессивно подвижная фракция // *Пробл. репрод.*— 1999.— № 3.— С. 29–36.
16. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузьмичева Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии.— М.: Мед. информ. агентство, 2005.— 482 с.
17. Кулакова В. И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.— 256 с.

Поступила 24.09.2007