

ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ

Распространенность бесплодия в мире, по данным ВОЗ, составляет около 15%, в России, по разным литературным данным, около 4,5 млн бесплодных пар. О современном взгляде на методы диагностики и лечения мужского бесплодия редакция «Вестника РОУ» побеседовала с Божедомовым Владимиром Александровичем, д.м.н., профессором кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ведущим научным сотрудником ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, научным руководителем по андрологии и репродукции ФГБУ «Поликлиника № 3» УДП МЗ РФ.



– В настоящее время какие существуют требования к лабораторной диагностике, к клинической интерпретации результатов? Почему ВОЗ меняет нормы?

– Исследования спермы должны выполняться в соответствии с требованиями Руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека в последней 5-й редакции 2010 г. Стандартные тесты включают определение объема и pH эякулята, концентрации и типов подвижности сперматозоидов, их морфологии, содержания лейкоцитов, антиспермальных антител и ряда других параметров. К дополнительным тестам относится компьютерное определение особенностей подвижности сперматозоидов, индекса тератозооспермии, биохимических маркеров дополнительных половых желез, проникновения сперматозоидов в цервикальную слизь. Научными пока считаются методы оценки оксидативного стресса, поврежденной ДНК, акросомной реакции, способности проникать в ооциты. Однако именно эти методы оценки функции сперматозоидов являются в настоящее время ключевыми, поскольку в последние годы стало ясно, что для зачатия и успешного развития беременности важно не столько количество, сколько качество сперматозоидов. С одной стороны, снижены требования к минимально необходимой концентрации сперматозоидов (с 20 до 15 млн/мл) и прогрессивной подвижности (с 50 до 32%), с другой – стали более жесткими требования к допустимым уровням фрагментации ДНК (не более 15% сейчас при 30% ранее). Морфология сперматозоидов должна оцениваться после специальной окраски по Паланиколау. По строгим критериям (по Kruger) необходимо не менее 4% нормальных сперматозоидов. При окрашивании готовыми коммерческими красками по упрощенному протоколу требуется не менее 14% нормальных сперматозоидов. К сожалению, многие лаборатории, особенно сетевые, грешат небрежностью и неточностью выполнения спермиологических исследований. Причина – отсутствие необходимой квалификации врачей-лаборантов и достаточного опыта. Неправильно сделанные

анализы приводят к ошибкам в диагнозе, и, как следствие, последующему неадекватному лечению. Поэтому спермиологические исследования должны выполняться в специализированных андрологических лабораториях. Не следует забывать, что нарушения качества спермы, приводящие к бесплодию и невынашиванию беременности, могут иметь место и при формальной «нормозооспермии». Это имеет место у 30–40% пациентов из вынужденно бездетных пар. Причины – большое количество АСАТ, нарушения акросомной реакции, анеуплоидии, нарушения конденсации хроматина и фрагментация ДНК.

– Что такое ДНК-фрагментация сперматозоидов и в чем состоит ее роль в нарушении мужской фертильности?

– Фрагментация ДНК – повреждение ДНК сперматозоидов в виде разрывов нити ДНК. Однопочечные разрывы приводят к нарушению копирования ДНК, разрывы одновременно двух цепей могут приводить к делециям – утрате части хромосом. Из множества предполагаемых на сегодняшний день причин, вызывающих нарушение функции сперматозоидов, повреждение ядерной ДНК – наиболее изученная и все более признаваемая в качестве ключевого фактора, влияющего на качество эмбриона, его развитие и имплантацию. Дефектные сперматозоиды, содержащие поврежденную ДНК, сохраняют способность к оплодотворению. Однако с такими повреждениями ДНК связаны некоторые формы бесплодия, например идиопатическое бесплодие, повторяющиеся неудачи внутриматочной инсеминации (ВМИ) и ЭКО, привычные выкидыши. Более того, с повреждениями ДНК спермы связан повышенный риск раковых заболеваний и передающихся дефектов у потомства. Повреждение хроматина может произойти на любом этапе сперматогенеза, спермиогенеза, при прохождении через эпидидимис, а in vitro – во время подготовки сперматозоидов к искусственному оплодотворению. Риск разрывов ДНК зависит от правильности упаковки (конденсации) хроматина, что определяется соотношением между хромосомными белками гистонами и протаминами.

В норме протамины должны составлять не менее 85% белков хроматина. Уменьшение количества протаминов повышает риск фрагментации ДНК под влиянием любых внешних факторов. Например, при действии активных форм кислорода, вызывающих оксидативный стресс сперматозоидов.

– Какую роль в нарушении мужской фертильности играет оксидативный стресс?

– Оксидативный стресс – избыточная продукция активных форм кислорода (АФК, или англ. ROS – reactive oxygen species): супероксид аниона, перекиси водорода, гидроксильных и гидропероксильных радикалов и оксида азота. Когда АФК присутствуют в сперме в избытке, они могут инициировать патологические изменения сперматозоидов, вызывая окислительное повреждение клеточных липидов, белков и ДНК. За счет снижения подвижности, нарушения рецепторов сперматозоидов ОС приводит к снижению вероятности наступления беременности. Вызывая разрывы (фрагментацию) ДНК сперматозоидов ОС приводит к нарушению развития зародыша, что сопровождается замершими беременностями, выкидышами на ранних сроках, аномалиями развития и возникновением злокачественных новообразований у детей. Человеческий сперматозоид очень восприимчив к ОС. Считается, что от 30 до 80% случаев мужского бесплодия связаны с повреждающим действием ОС на сперму. Факторы риска ОС сперматозоидов многочисленны: инфекционно-воспалительные процессы в органах мочеполового тракта, варикоцеле, крипторхизм, перегревание при лихорадочных состояниях, или действия внешних источников тепла (сауна, горячая ванна и др.), психоэмоциональные стрессы, аутоиммунные реакции против сперматозоидов, сопровождающиеся выработкой антиспермальных антител (АСАТ), системные заболевания (диабет, подагра и др.), курение, возраст старше 40 лет, нехватка антиоксидантов в пище, генетические дефекты системы антиоксидантной защиты. ОС сперматозоидов оказывает отрицательное влияние,

как на прогноз естественного зачатия, так и на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в т.ч. ИКСИ.

– Какие препараты применяют для лечения мужского бесплодия?

– Во многих случаях возможно патогенетическое лечение: гонадотропины при гипогонадотропном гипогонадизме, антиоксиданты при ОС, антибиотики при инфекционно-воспалительном процессе, карнитины, фруктоза и цитрат при секреторной недостаточности дополнительных половых желез, ингибиторы ФДЭ-5 и простагландины при сексуальной дисфункции, ингибиторы обратного захвата серотонина при эякуляторной дисфункции и др. Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин не ясен, применяют т.н. эмпирическую терапию. Ни для одного из методов эмпирической терапии эффективность с точки зрения доказательной медицины не подтверждена. Тем не менее опыт показывает, что некоторые препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов. Например, антиэстрогены при сниженном уровне гонадотропинов и нормальном содержании ингибина В, карнитина, инозита и инозитола при предполагаемом нарушении трофики яичек и придатков.

Много десятилетий для лечения мужского бесплодия применяют различные нутриенты – витамины, минералы, биофлавоноиды, обладающие антиоксидантным эффектом. Поскольку часто мужское бесплодие ассоциировано с ОС, назначение антиоксидантов может оказаться эффективным, даже если у врача нет возможности провести специальные тесты на АФК. По результатам метаанализа M. Showell и соавт. (2014), антиоксиданты улучшают жизнеспособность, концентрацию и прогрессивную подвижность, связывание с яйцеклеткой, фрагментацию ДНК сперматозоидов, повышают процент беременностей при естественном зачатии и в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Хотя авторы обзора отмечают, что уровень доказательности при этом низкий и очень низкий, невысокая стоимость и относительно низкий риск токсичности антиоксидантов является привлекательным для пациентов и врачей, поэтому с 2013 г. они рекомендованы EAU для лечения мужского бесплодия.

На последнем конгрессе EAU в Копенгагене группа английских авторов (Vaidya et al., 2018) представила результаты систематического обзора публикаций, найденных в базах данных OVID MEDLINE, Pubmed и Embase, по применению различных пищевых добавок для лечения идиопатического мужского бесплодия. По мнению авторов, несмотря на то, что имеются данные об улучшении параметров спермы при использовании некоторых нутриентов (коэнзим Q₁₀, L-карнитин, витамин Е, Омега-3, селен) и увеличении при этом числа беременностей на 3,4–21,2%,

отсутствуют доказательства, подтверждающие, что это коррелирует с улучшением реальной рождаемости.

У нас есть достаточно большой собственный опыт применения различных отечественных и импортных комплексов нутриентов для лечения мужского бесплодия, в частности БАД АндроДоз® компании «Штада». По полученным нами данным мужчин с идиопатическими олиго-, и/или астено-, и/или тератозооспермией (n=102) АндроДоз улучшает прогрессивную подвижность сперматозоидов (А+В). При этом мы установили, что эффект фазно зависит от исходного уровня ОС: был более выражен при умеренно повышенных уровнях АФК в нативной сперме, меньше – при высоких уровнях АФК и не оказывает никакого влияния при отсутствии ОС. Применив для оценки лечебного эффекта такой показатель как «стандартизированная эффективность» (Es) мы показали, что для подгруппы с АФК=2–4 ЕД улучшение прогрессивной подвижности имело место в 3/4 случаев и было более выраженным (Es=0,47), при более высоких уровнях АФК эффект был ниже (Es=0,22), а при нормальном уровне АФК (<2 ЕД) Es=0,16, т.е. влияние на подвижность сперматозоидов отсутствовало. Это наглядно демонстрирует, что мы можем прогнозировать эффективность антиоксидантной терапии, если до начала лечения определим выраженность ОС. Также нами было установлено, что применение АндроДоза при наличии ОС приводит к снижению продукции АФК отмытыми сперматозоидами в 2/3 случаев (в среднем по группе на 50%) и к достоверному уменьшению фрагментации ДНК сперматозоидов.

Данные закономерности вполне соответствуют нашему пониманию влияния таких комплексов нутриентов на мужскую фертильность. L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q, глицирризиновая кислота, цинк, селен, витамины Е и А – составные части АндроДоза, в первую очередь общеизвестные антиоксиданты. Они препятствуют индуцированному свободными радикалами повреждению клеток путем предотвращения их образования, химического связывания или содействуют их разложению в организме.

– Существует ли профилактика бесплодия в паре и в чем она заключается?

– Ведение мужчин из бездетных пар следует рассматривать в виде трех взаимосвязанных этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции.

I этап: первичная профилактика – устранение потенциально вредных факторов окружающей среды, работы и образа жизни. При некоторых аномалиях, например крипторхизме, травмах, инфекциях, действиях токсических веществ и лекарственных препаратов (цитостатики, андрогены и антиандрогены, парацетол и др.), бесплодие можно предотвратить.

Для восстановления фертильности мужчин необходимо:

- получать с пищей достаточное количество белков, антиоксидантов – естественных (свежие фрукты и овощи), либо в виде комплексных биологически активных добавок и ненасыщенных жирных кислот (рыба, орехи);
- не курить;
- наладить нормальный ритм труда и отдыха, ритм половой жизни;
- провести лечение сопутствующих заболеваний;
- исключить перегревание (сауна, горячая ванна);
- снизить физические нагрузки при занятиях экстремальными видами спорта;
- устранить факторы, вызывающие депрессию, состояние страха, неврозы.

Выполнение этих условий в половине случаев способствует улучшению показателей спермограммы.

II этап: вторичная профилактика – адекватное обследование и патогенетическое лечение.

Методы обследования, необходимые для постановки обоснованного диагноза, описаны выше. Лечение будет более эффективным, если будет этиопатогенетически обоснованным. Поскольку лекарственная терапия должна быть достаточно длительной (не менее 3 мес., учитывая продолжительность цикла сперматогенеза), важно иметь некие предварительные критерии будущей эффективности. В этом смысле клинически значимым считается выделение форм мужского бесплодия в зависимости от содержания в крови гонадотропинов: гипо-, нормо- и гипергонадотропной.

В ряде случаев этиопатогенетическое лечение невозможно – при врожденном отсутствии семявыносящего протока, после лечения онкологических заболеваний цитостатиками, при микроделеции в локусе AZFc и других генетических нарушениях, приводящих к гипосперматогенезу. В этом случае рекомендованы методы симптоматического лечения в форме ВРТ, в первую очередь ИКСИ.

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

Использование для ИКСИ сперматозоидов, не прошедших «сито» естественного отбора, вызывает обеспокоенность. Эксперты EAU отмечают: «...Дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных аберраций de novo (в 3 раза по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем) и наследуемых структурных хромосомных аномалий. Экстракорпоральное оплодотворение сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых, скелетно-мышечных, мочеполовых и желудочно-кишечных нарушений и детского церебрального паралича...». Остается неясным, связано ли это с процедурой ЭКО или это характерно для больных, прибегающих к ЭКО. Однако наиболее актуальным на сегодняшний день остается вопрос о возможных отдаленных последствиях ЭКО. Поэтому и перед выполнением ИКСИ следует рекомендовать мужчине терапию антиоксидантами.

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!

АНДРОДОЗ — БАЛАНСИРОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ ООО «Витамин» 125116, г. Москва, Озольно-Дачный пер., д. 1, пом. II (близ перекрестка Владимирский б-д, Петухова ул., Садовник д.1), ООО ИПО «ФармИПАР», 249004, Калужская область, г. Малоярославль, ул. Коммунистическая, д. 115, МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБУЦИЯ АО «Нарфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Свободная, д. 7, бокс №809, тел. +7 831 728-80-88, факс: +7 831 430-72-13. Сертификат государственной регистрации №82.796.11.003.01.023.04.1. от 04.04.2017. Препарат содержит лекарственные ингредиенты. Является противопоказанием. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Интернет-адрес: www.stada.ru