

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

**Консервативное лечение
болезни Пейрони.
Правда и вымысел**

**Инфекции нижних
мочевых путей у детей:
опции и клинические
рекомендации**

**35-й виртуальный
конгресс EAU20.
Обзор абстрактов по теме
«Мужское бесплодие»**

ТЕМА НОМЕРА:

**ПРОФЕССОР ГРИГОРЬЕВ Н.А.:
РЕТРОГРАДНАЯ ИНТРАРЕНАЛЬНАЯ
ХИРУРГИЯ МКБ**



35-й виртуальный конгресс Европейской Ассоциации урологов EAU20. Обзор абстрактов по теме «Мужское бесплодие»



М.Н. Коршунов

К.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ (г. Москва)

2020 г. неожиданно вошел с COVID-19 в нашу жизнь. Пандемия отформатировала как повседневную, так и профессиональную деятельность. Тем не менее урологические сообщества всех стран с честью выходят из сложившейся ситуации. Это продемонстрировала и Европейская ассоциация урологов, принявшая решение провести виртуальный конгресс, при этом опубликовав на интернет-ресурсе все абстракты заявленных докладов.

В работах, посвященных тематике мужского бесплодия, отражены новаторские исследования по вопросам генетических и эпигенетических причин патологии спермии, диагностике и лечению нарушений мужской фертильности.

Данная статья содержит краткий обзор научных работ, представляющих наибольший практический интерес. В конце каждой из них я позволил себе некоторые комментарии.

Gies S. и соавторы из Германии изучили особенности эпигенетической регуляции сперматогенеза ретротранспозоном LINE-1 (мобильный генетический элемент первого типа, который может самовоспроизводиться в геноме и является компонентом ДНК). В соматических клетках LINE-1 подавляется гиперметилированием ДНК и модификациями гистонов (триметилирование гистона 3, лизина 9, H3K9me3 или H4K20me3). Аберрантная активация LINE-1 является отличительной чертой канцерогенеза человека. Ретротранспозон также регулирует доступность хроматина эмбриона и активацию генома.

Образцы подвижных сперматозоидов от 97 здоровых добровольцев с нормальными параметрами спермы и 48 мужчин, преодолевающих бесплодие методом ИКСИ, были протестированы на предмет LINE-1-метилирования. По сравнению с контрольной группой, у пациентов в группе ИКСИ в сперматозоидах с высокой степенью достоверности отмечалось снижение метилирования LINE-1, что коррелировало со значительно повышенным уровнем мРНК LINE-1. Гистон H4K20me3 экспрессировался на всех стадиях сперматогенеза и сохранялся в больших количествах в зрелых подвижных сперматозоидах. Метилирование LINE-1 достоверно коррелировало с частотой оплодотворения.

Были сделаны выводы о важности эпигенетической регуляции сперматогенеза ретро-транспозоном LINE-1. Полученные данные нашли отражение в исходах процедур ИКСИ.

Сложные генетические технологии на сегодняшний день не всегда применимы в клинической практике. Но именно за такими работами выстраивается будущее андрологии и репродуктологии. Возможно, это позволит снизить процент идиопатических форм в структуре причин мужского бесплодия и даст возможность использовать таргетную терапию.

Ни для никого не секрет, что никотин и его субстраты негативно влияют не только на функции и качество сперматозоидов – подвижность, морфологию, но и оплодотворяющую способность гамет. По данной тематике Yар Т. с коллегами из Лондонского университета выполнили экспериментальную работу на самцах крыс. Было исследовано влияние никотина на уровень окислительного стресса (ОС) в яичках, придатках, также оценивался показатель физиологического развития потомства на 2, 3, 5, 14 и 28 дни после родов.

Результаты работы показали, что у самцов, получавших никотин, были более высокие значения ОС в яичках и придатках при сравнении с контрольной (интактной) группой. У потомства, родившегося от самок крыс, которые спаривались с самцами из «никотиновой» группы, масса тела была значительно ниже, включая все зарегистрированные постнатальные дни, в сравнении с контролем. С другой стороны, было показано, что через 3 недели после отмены никотина, параметры ОС и экспрессия маркера окислительного повреждения ДНК в яичках и придатках снижаются. Было отмечено увеличение массы тела новорожденных и больший прирост данного показателя в послеродовом периоде.

Данная работа демонстрирует никотин-опосредованную окислительную атаку органов репродуктивной системы. По-видимому, это приводит к поломкам структуры ДНК сперматозоидов, что в конечном итоге индуцирует физиологические нарушения в неонатальном периоде. Это диктует необходимость информирования отцов-курильщиков, что потребление никотина может негативно влиять на развитие ребенка как минимум на первых этапах его жизни. Данный тезис должен стать постулатом программы отказа от курения.

Несомненный интерес вызывает работа вышеупомянутых авторов по тематике «Необструктивная азооспермия (НОА) и клиническое варикоцеле».

НОА составляет до 10% случаев мужского бесплодия, при этом в 4,3–13,3% у пациентов выявляется варикоцеле (Czaplicki, 1979). В метаанализе (Esteves, 2016) сообщается, что коррекция варикоцеле (хирургическая / эндоваскулярная) способствовала появлению сперматозоидов в эякуляте у 44% мужчин, с частотой наступления самостоятельной беременности в 14% случаев и в 19% – с помощью методов ВРТ. Также повышалась эффективность хирургической экстракции сперматозоидов. ■

Авторы проанализировали данные 47 пациентов с НОА, которым была выполнена эмболизация в связи с клиническим варикоцеле. Часть пациентов перенесли микрохирургическую варикоцелэктомия по причине неэффективности эндоваскулярной коррекции. При отсутствии появления сперматозоидов в эякуляте – выполнялась m-TESE. Проведен анализ частоты появления эякуляторных гамет и эффективность m-TESE.

Результаты работы продемонстрировали потенциальную пользу эндоваскулярной и хирургической коррекции клинически значимого варикоцеле у пациентов с НОА. После эмболизации в 23% наблюдений было отмечено появление сперматозоидов в эякуляте. Эффективность m-TESE в среднем составила 40,7%. При этом авторами не были выявлены предикторы (возраст, стадия варикоцеле, уровень тестостерона, объем яичек) появления сперматозоидов в сперме и частоты хирургического извлечения гамет.

Несмотря на ограниченную выборку, данная работа демонстрирует взаимосвязь клинического варикоцеле и НОА. Но важно помнить, что НОА нередко может иметь другой генез, а варикоцеле – носить фоновый характер. Это диктует необходимость полноценного генетического тестирования пациентов с НОА.

Особого внимания заслуживает работа, посвященная влиянию селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетина на сперматогенез.

Sarak T. с группой коллег из Турции на экспериментальной модели оценили уровень половых гормонов, сохранность сперматогенеза и окислительный статус у крыс, которым ежедневно вводили пароксетин. 20 взрослых самцов крыс Sprague-Dawley были разделены на 2 группы – контроль и основная. Гистопатологическое и биохимическое исследование проводили на 30-й день введения пароксетина. Гистопатологическая картина сперматогенеза на всех этапах, уровни половых гормонов, АФК в сыворотке крови и тканях не имели различий в обеих группах. Было сделано предположение, что механизмы, приводящие к ухудшению параметров спермы при приеме пароксетина, могут быть связаны с нарушением пассажа эякулята.

Нужно отметить, что во всем мире не так много литературных данных по тематике влияния СИОЗС на сперматогенез. Данное наблюдение конкурирует с экспериментальными работами, опубликованными ранее. В любом случае необходимо помнить, что прием вышеуказанных препаратов негативно отражается на качестве спермы. При планировании отцовства их назначение должно быть ограничено.

Resat A. с соавторами из Турции оценили эффективность процедуры m-TESE у пациентов с НОА, перенесших одно- двустороннюю орхопексию. Выборка включила 311 пациентов, включая контрольную группу с идиопатической НОА.

Средний объем ячеек и уровень ФСГ был выше в группе орхопексии при сравнении с контролем. Суммарная частота получения сперматозоидов была сравнима в обеих группах. Было отмечено, что при односторонней орхопексии в анамнезе эффективность m-TESE была выше, в сравнении с двусторонней формой.

Вполне очевидно, что двусторонний крипторхизм приводит к более тяжелым нарушениям фертильности. Тем не менее пациенты с данным диагнозом имеют шанс на отцовство путем хирургической экстракции сперматозоидов и последующим проведением процедуры ИКСИ.

Minhas S. с коллегами из Великобритании представили крупнейшее одноцентровое наблюдение по криоконсервации спермы за 25-летний период. Оно включило 3433 онкологических пациента. Авторы отметили, что за последние десятилетия наблюдается рост числа больных, создающих банк спермы до начала лечения онкологической патологии как в молодом, так и старшем возрасте.

Эти данные обнадеживают и указывают на повышенную осведомленность мужской популяции о необходимости криоконсервации эякулята до начала терапии онкозаболевания, вне зависимости от возраста. В перспективе это дает возможность генетического отцовства.

Вышеуказанный коллектив в другой работе оценил клиническую значимость таких показателей спермограммы, как морфология и подвижность сперматозоидов, изучив частоту живорождения в процедурах ЭКО / ИКСИ.

Были проанализированы данные 1352 протоколов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). На их основании были сделаны следующие выводы: морфология сперматозоидов является слабым предиктором живорождения при проведении ЭКО и не коррелирует с данным показателем в процедурах ИКСИ. Подвижность гамет не имела клинической ценности ни в случаях выполнения ЭКО, ни при использовании метода ИКСИ.

Данная работа, несомненно, полезна в своем формате исследования, с учетом акцента на показатель живорождения. Тем не менее на сегодняшний день мнение большинства ученых сводится к большей прогностической ценности индекса ДНК-фрагментации сперматозоидов, в сравнении с рутинными значениями спермограммы как в исходах процедур ВРТ, так и при естественном зачатии.

Работа, представленная кафедрой урологии ЦГМА УДП РФ, продемонстрировала диагностическую ценность ПЦР в режиме реального времени (Андрофлор) при обследовании бесплодных мужчин с лейкоцитоспермией.

В исследование были включены 80 бесплодных пациентов с патоспермией и бессимптомной лейкоцитоспермией. Образцы эякулята были одновременно ■

исследованы культуральным методом и ПЦР-РВ. Верификация микроорганизмов была выше при тестировании Андрофлор. При этом *Anaerococcus* spp был определен только методом ПЦР-РВ. Во всех случаях обнаружения *Enterobacteriaceae* / *Enterococcus* бакпосевом имело место совпадение с данными ПЦР-РВ. Исследование показало, что метод Андрофлор может быть полезным диагностическим инструментом при обследовании пациентов с лейкоцитоспермией и использован наряду с традиционным культуральным.

Нужно отметить, что в работе была отражена диагностическая ценность ПЦР-диагностики. Требуются дальнейшие исследования, демонстрирующие клиническую эффективность данной методики, с учетом результатов проводимой антибактериальной терапии, включая динамику параметров спермограммы.

Интересная работа выполнена коллегами из Лондона под руководством Minhas S. Была оценена подвижность сперматозоидов в разных группах онкологических больных. Выборка составила 3433 пациента. Пациенты были разделены в соответствии с диагнозом: рак яичек, предстательной железы, желудка, кишечника, мозга, лейкомия, лимфома, другие виды опухолей. В 30,8% наблюдений имела место олигозооспермия. Злокачественные новообразования яичек ассоциировались с более низкой концентрацией сперматозоидов. У пациентов с лейкомией и раком яичка отмечалось наиболее выраженное снижение подвижности гамет. Авторы подчеркнули, что до 30% пациентов с онкологическими заболеваниями являются субфертильными еще до начала лечения.

Очень важное наблюдение, которое свидетельствует о чувствительности сперматогенеза к нарушениям функции организма, обусловленными онкопроцессом. Это диктует необходимость создания банка спермы при выявлении злокачественного опухолевого процесса, вне зависимости от степени гонадотоксической нагрузки предстоящей терапии.

Команда из 19 авторов под руководством профессора Salonia A. провела мультицентровое перекрестное исследование, целью которого стала оценка распространенности гипогонадизма у пациентов с синдромом Клайнфельтера (КС).

Были проанализированы клинические и лабораторные данные 103 мужчин с КС и НОА, которым была выполнена TESE. Ни один из пациентов не получал заместительную терапию тестостероном в период обследования. Процент извлечения сперматозоидов при TESE составил 21,4%; в 68,2% выполнена процедура вспомогательных репродуктивных технологий; в 22,7% наблюдений зафиксировано живорождение.

Эугонадизм, первичный гипогонадизм и компенсированный гипогонадизм были выявлены у 15,6, 33,0 и 51,4% мужчин соответственно. Возраст пациентов, ИМТ, уровни ФСГ и частота нахождения сперматозоидов были сопоставимы в группах. Авторы отметили, что большинство пациентов с КС могут иметь компенсированную форму гипогонадизма и нормальные уровни тестостерона. Эффективность TESE не коррелировала с показателями гонадостата.

Заслуживающая внимания работа, которая наглядно демонстрирует, что пациенты с КС имеют право на генетическое отцовство. Важно отметить, что не во всех случаях требуется проведение андрогензаместительной терапии, так как заболевание часто носит компенсированный характер, особенно во взрослом возрасте. Тем не менее есть литературные данные, указывающие на большую эффективность процедур TESE у более молодых пациентов.

Coccia M. с соавторами из Флорентийского университета в своей работе показали, что частота наступления беременности и родов в процедурах ВРТ у пациентов со спинно-мозговой травмой (эякулят получали с помощью вибро-, электростимуляции или использовали тестикулярные гаметы) были сравнимы с контрольной группой, которую составили пациенты с идиопатической патоспермией.

К сожалению, авторы не детализировали частоту наступления родов в зависимости от методов получения сперматозоидов в группе спинальных больных. Тем не менее работа демонстрирует возможности малоинвазивных способов преодоления бесплодия у пациентов со спинно-мозговой травмой, которые сохраняют репродуктивный потенциал, несмотря на имеющиеся нарушения функции тазовых органов. Данная категория мужчин требует особенного бережного отношения. Отцовство нередко становится для них новым витком жизни.

Salonia A. и коллектив из Италии при анализе данных 512 пациентов выявили высокую степень распространенности ожирения в структуре первичного мужского бесплодия. Авторы также отметили, что даже в отсутствии явных признаков метаболического синдрома, избыточная масса тела является фактором риска развития гипогонадизма.

Результаты работы подчеркивают важную роль метаболических нарушений среди причин снижения мужской фертильности. Модификация образа жизни и коррекция компонентов метаболического синдрома являются как профилактической, так и лечебной мерой, направленной на сохранение репродуктивного потенциала у данной категории пациентов. ■

Вышеуказанный коллектив авторов провел сравнительную оценку использования кломифена цитрата и рекомбинантного ФСГ при коррекции повышенного показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов. Результаты работы показали, что оба метода терапии эффективны. Не было отмечено достоверной разницы в результатах лечения. Наилучший ответ на терапию был получен при значениях фрагментации выше 35%.

Эффективность использования рекомбинантного ФСГ при высокой фрагментации гамет находит отражение в достаточно большом количестве научных трудов. Данные по кломифену цитрату по этому вопросу ограничены. Требуются масштабные мультицентровые наблюдения для получения исчерпывающих данных, позволяющих рекомендовать кломифен цитрат для лечения бесплодия, вызванного высоким показателем ДНК-фрагментации сперматозоидов.

В очередной раз было продемонстрировано положительное влияние использования антиоксидантов в коррекции патоспермии.

В частности, приведены результаты отечественного исследования, в котором приняли участие 57 пациентов с идиопатической патоспермией с высокими значениями фрагментации ДНК сперматозоидов (выше 20%) и одной или более неудачной попыткой ЭКО/ИКСИ в анамнезе. В работе продемонстрирована эффективность назначения биологически активных препаратов Сперотона (L-карнитин, вит. Е, вит. В9, цинк, селен) и Синергина (коэнзим Q10, ликопин, рутин, бета-каротин, вит. Е и С): фрагментация ДНК сперматозоидов снизилась до нормальных значений в 65 % случаев, было отмечено снижение показателя окислительного стресса эякулята. Высокий антиоксидантный профиль активности позволяет использовать данные комплексы для эмпирической терапии некоторых форм мужского бесплодия и в качестве преконцептуальной подготовки.

Подытожив вышеизложенную информацию, важно отметить, что большая часть опубликованных материалов представляет практический интерес. Несмотря на то, что часть из них не имеет значимой выборки, полученные данные позволяют расширить диапазон исследований. С учетом изученного тезисного материала ЕАУ 2020 можно сделать вывод о том, что по актуальности оперативная андрология разделила позиции с консервативными методами лечения мужского бесплодия. Важное значение на сегодняшний день уделяется диагностике и повышению эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий. В любом случае как научная, так и практическая составляющие андрологии, репродуктологии преследуют единственную цель – рождение здоровых детей. ■