

© Д.С. Рогозин, 2021
УДК 616.697
DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149
ISSN 2308-6424



Мужская фертильность: обзор литературы января – марта 2021 года

Дмитрий С. Рогозин

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье представлен обзор наиболее значимых публикаций, посвящённых теме мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи, а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в I квартале (январь – март) 2021 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: фрагментация ДНК сперматозоидов, использование тестикулярных сперматозоидов в программах ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии), старший отцовский возраст, значение вируса папилломы человека для мужской фертильности, гормональная модуляция кломифеном, риск пороков развития у детей в программах ВРТ, андрологическое обследование больных с мутациями гена CFTR. Также проведён анализ новых клинических рекомендаций Американской ассоциации урологов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; ген CFTR; мужское бесплодие; необструктивная азооспермия; старший отцовский возраст; фрагментация ДНК сперматозоидов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.05.2021. **Принята к публикации:** 08.06.2021. **Опубликована:** 26.06.2021.

Автор для связи: Дмитрий Сергеевич Рогозин; тел.: +7 (952) 527-77-14; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января – марта 2021 года. Вестник урологии. 2021;9(2):142-149. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149

Male fertility: a review of the publications from January – March 2021

Dmitriy S. Rogozin

South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo st.

The article provides an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria were the practical significance of the article, as well as the impact factor of the journal in which it was published, according to the SCImago Journal Rank (SJR). As a result, a list of 10 works published in the first quarter (January – March) of 2021 was formed. The review included articles related to the following issues: sperm DNA fragmentation, the use of testicular spermatozoa in ART programs (assisted reproductive technologies), advanced paternal age, the role of the human papillomavirus for male fertility, hormonal modulation by clomiphene, the risk of birth defects in children in ART programs, andrological examination of patients with CFTR gene mutations. And also, an analysis of the new clinical guidelines of the American Urological Association (AUA) was carried out.

Keywords: assisted reproductive technologies; CFTR gene; male infertility; non-obstructive azoospermia; advanced paternal age; sperm DNA fragmentation

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Received: 15.05.2021. **Accepted:** 08.06.2021. **Published:** 26.06.2021.

For correspondence: Dmitriy Sergeevich Rogozin; tel.: +7 (952) 527-77-14; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: a review of the publications from January – March 2021. Vestn. Urol. 2021;9(2):142-149. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149

Введение

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в I квартале (январь – март) 2021 года.

10. Does sperm origin-Ejaculated or testicular-Affect embryo morphokinetic parameters? Karavani G, Kan-Tor Y, Schachter-Safrai N, Levitas E, Or Y, Ben-Meir A, Buxboim A, Har-Vardi I. *Andrology*. 2021 Mar;9(2):632-639.

Фрагментация ДНК сперматозоидов является важным фактором, влияющим на прогноз процедур ВРТ, что подтверждается далеко не всеми исследованиями и принимается далеко не всеми экспертами. При этом в арсенале практических врачей не так много инструментов, позволяющих снизить данный показатель или получить сперматозоиды с более целостной ДНК для последующего использования в программах ВРТ. В последние годы появляются публикации, рассматривающие возможность использования тестикулярных сперматозоидов не только при азооспермии, но и при повышенной фрагментации ДНК для улучшения результатов ВРТ. Это основано на данных, согласно которым, у одного и того же мужчины ДНК-фрагментация сперматозоидов в яичке существенно ниже, чем в эякуляте.

В данном исследовании [1] израильские авторы сравнили параметры развития эмбрионов в 3 группах: 1 – использовали эякулированные сперматозоиды у мужчин с олигоастенотератозооспермией, 2 – тестикулярные сперматозоиды, 3 – сперматозоиды здоровых мужчин при трубном факторе у женщин. Установлено, что эмбрионы, полученные от эякулированных сперматозоидов, значительно превосходят эмбрионы от тестикулярных сперматозоидов, как в отношении эмбриологических критериев качества, так и по репродуктивным исходам, таким как вероятность имплантации. Однако, дизайн исследования, в особенности формирование групп сравнения, вызывает большие вопросы. Совершенно очевидно, что больные с необструктивной азооспермией представляют собой гораздо более тяжёлую группу пациентов, а полученные результаты обусловлены вовсе не способом получения сперматозоидов, а исходно более тяжёлыми нарушениями сперматогенного эпителия. Как итог, данная

работа не может служить основанием к отказу от дальнейшего изучения и использования тестикулярных сперматозоидов в программах ВРТ.

9. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. *Andrology*. 2021 Mar;9(2):478-502.

Во многих ранее опубликованных работах звучали противоречивые данные о значении вируса папилломы человека (ВПЧ) при мужском бесплодии. Одни авторы и эксперты не придают большого значения обнаружению ВПЧ в эякуляте, вследствие чего анализы на ВПЧ не входят в рутинный перечень обследований при мужском бесплодии, а выявление ВПЧ (в отсутствие местных проявлений) не является основанием к какому-либо медикаментозному лечению. Другие авторы приводят данные о значимой связи наличия ВПЧ с параметрами спермограммы и репродуктивными результатами, считая ВПЧ-инфекцию одной из возможных причин бесплодия, не давая, однако, чётких рекомендаций о лечебной тактике в такой ситуации.

В данной работе [2] испанские авторы провели систематический обзор и метаанализ имеющихся на сегодняшний день публикаций (50 исследований) о влиянии ВПЧ на репродуктивное здоровье мужчин. Было установлено, что ВПЧ выявляется значительно чаще у бесплодных мужчин (21 против 8%), а выявление ВПЧ в эякуляте значительно коррелирует со сниженной подвижностью и морфологией, а также с повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов. Кроме того, при наличии ВПЧ в эякуляте в 5 раз выше риск невынашивания наступившей беременности.

Полученные данные доказывают важную роль ВПЧ-инфекции в мужской фертильности. Однако остаётся открытым вопрос о лечебной тактике в таких случаях, т.к. единственными возможными опциями являются тестирование доноров спермы (и последующее исключение инфицированных), вакцинация (что неактуально в каждом конкретном случае бесплодного мужчины с ВПЧ), обработка («отмывание») эякулята перед процедурами ВРТ, а также назначение иммуномодуляторов, пока не доказавших свою клиническую эффективность в исследованиях высокого качества.

8. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13848.

Селективные модуляторы эстрогеновых

рецепторов (кломифен, тамоксифен) – это одна из самых распространённых опций для гормональной стимуляции сперматогенеза при мужском бесплодии. Данные препараты позволяют безопасно повысить сывороточные уровни тестостерона, а также лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Применение данной группы препаратов считается более безопасным, т.к. не является заместительной терапией, а стимулирует выработку собственных гонадотропинов и тестостерона. Однако существует достаточно большое количество публикаций и мнений отдельных экспертов относительно возможных негативных эффектов вследствие приёма модуляторов эстрогеновых рецепторов. Наиболее распространённым нежелательным побочным эффектом приёма кломифена называют снижение либидо, вызванное блокадой действия эстрогенов на уровне головного мозга. А что ещё более важно – у части пациентов кломифен оказывается неэффективен в отношении параметров спермограммы или даже вызывает парадоксальное ухудшение её параметров вплоть до азооспермии.

В данной статье [3] американские авторы провели систематический анализ существующей доказательной базы (11 исследований) о возможных негативных эффектах кломифена в отношении показателей спермограммы. В результате было показано, что у 21 и 17% мужчин, принимавших кломифен, было отмечено ухудшение концентрации и подвижности сперматозоидов соответственно. При этом у 17% больных негативные эффекты сохранились после отмены препарата. Авторы связывают данные эффекты с прямым или косвенным действием кломифена на герминогенные клетки, а также с повышением уровня эстрогенов. Данные эффекты начинают иметь значение при неправильно избранных (высоких) дозах препарата или при повышенной чувствительности пациента к препарату. Кроме того, необходимо понимать, что кломифен и другие гормональные модуляторы не являются средствами для эмпирической терапии или для лечения идиопатического бесплодия. Они являются средствами коррекции гипогонадизма у бесплодных мужчин. Приём кломифена показан лишь при низком (невысоком) уровне тестостерона, и лишь тогда он может принести пользу. При этом в части анализированных авторами работ препарат назначали именно эмпирически, что и стало, возможно, причиной подобных негативных результатов. Тем не менее, нашему вниманию были представлены очень ценные данные, которые требуют назначать селективные модуляторы

эстрогеновых рецепторов с осторожностью, по показаниям использовать титрование доз и проводить контроль уровней гормонов и параметров спермограммы.

7. Surgically Extracted Epididymal Sperm from Men with Obstructive Azoospermia Results in Similar In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes Compared with Normal Ejaculated Sperm. Hayon S, Moustafa S, Boylan C, Kohn TP, Peavey M, Coward RM. Journal of Urology. 2021 Feb;205(2):561-567.

При обструктивной азооспермии существует принципиально два варианта лечебной тактики. Первый – это реконструктивные операции, направленные на восстановление проходимости репродуктивного тракта. Второй вариант – хирургическое получение сперматозоидов для дальнейшего использования в программах ЭКО/ИКСИ. В отношении реконструктивных операций даже ведущие эксперты по микрохирургическим вмешательствам сообщают в своих публикациях о довольно высокой вероятности неудачи или последующего рецидива, тогда как хирургическое получение сперматозоидов при обструктивной азооспермии эффективно в 100% случаев. Однако процесс созревания сперматозоидов не завершается в яичке, а продолжается на всём протяжении репродуктивного тракта и даже после эякуляции. Кроме того, сама по себе длительная обструкция негативно влияет на состояние тканей яичка. Поэтому существует мнение, что хирургически полученные сперматозоиды (из яичка или придатка) уступают сперматозоидам из эякулята в отношении результатов ЭКО/ИКСИ.

В данной работе [4] американские авторы сравнили результаты протоколов ВРТ в двух группах. В первой использовали сперматозоиды, полученные хирургически из придатка яичка, во второй – сперматозоиды из эякулята. В результате они не обнаружили статистически значимых отличий между группами в отношении основных результатов ВРТ, таких как процент оплодотворения, наступления беременности и живорождения. Таким образом, хирургическое получение сперматозоидов является наиболее надёжной стратегией у больных с обструктивной азооспермией. Это, впрочем, не исключает возможность проведения реконструктивных микрохирургических операций, во время которых можно одновременно выполнить забор и криоконсервацию сперматозоидов. Такую тактику можно считать оптимальной, что нашло своё отражение в последних клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов [5].

6. Testicular Testosterone and Estradiol Concentrations and Aromatase Expression in Men with Nonobstructive Azoospermia. Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021 Mar 25;106(4):e1803-e1815.

Общеизвестно, что высокий уровень тестостерона в ткани яичка является обязательным условием для нормального сперматогенеза. Менее изучена роль эстрадиола и его внутрияичковой концентрации на процесс формирования сперматозоидов. Высокий уровень эстрадиола и нарушение соотношения между тестостероном и эстрадиолом (которое не должно быть ниже, чем 10:1) может быть причиной нарушения сперматогенеза. Данные показатели в основном зависят от активности фермента ароматазы, которая в том числе представлена в ткани яичка. И если оценка уровней тестостерона и эстрадиола в крови – рутинное лабораторное исследование, то об уровне гормонов и активности ароматазы в ткани яичка известно мало.

В данном исследовании [6] авторы из Японии изучили уровни внутрияичкового тестостерона и эстрадиола, а также экспрессию ароматазы (в ткани яичка) у мужчин с необструктивной азооспермией и сравнили их с результатами больных с обструктивной азооспермией. Такой дизайн был избран, т.к. позволял получать материал для изучения в рамках операции микро-TESE. А группы сравнения предполагали разделить больных на тех, у кого имеются тяжёлые первичные нарушения самих яичек (необструктивная азооспермия), и на тех, у кого этих нарушений нет (обструктивная азооспермия).

В результате были получены интересные данные. Ароматаза в яичке была в основном локализована в клетках Лейдига, а её экспрессия была значимо выше у мужчин с необструктивной азооспермией. Сниженный внутрияичковый тестостерон значимо коррелировал с повышенным внутрияичковым эстрадиолом, экспрессией ароматазы и, что самое главное, с вероятностью обнаружения сперматозоидов. При этом соотношения тестостерон/эстрадиол в крови и в ткани яичка не коррелировали между собой, а значит по анализам крови нельзя уверенно судить о гормональном равновесии внутри яичка. Также авторы проанализировали результаты приёма анастрозола (ингибитора ароматазы) частью пациентов и показали повышение соотношения тестостерон/эстрадиол (внутри яичка) и снижение экспрессии ароматазы. Данные результаты позволяют сделать вывод, что ароматаза клеток Лейдига – самостоятельный фактор, влияющий на сперматогенез, что делает более актуальным

изучение возможностей применения ингибиторов ароматазы в лечении мужского бесплодия.

5. Three-hour abstinence as a treatment for high sperm DNA fragmentation: a prospective cohort study. Dahan MH, Mills G, Khoudja R, Gagnon A, Tan G, Tan SL. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021 Jan;38(1):227-233.

Повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов – фактор, доказано ассоциированный с бесплодием, невынашиванием беременности и неудачами процедур ВРТ. Преодоление повышенной фрагментации ДНК – нерешённый вопрос репродуктивной медицины. Не выработано специальных протоколов лечения, позволяющих надёжно снижать фрагментацию ДНК, особенно при идиопатическом бесплодии и старшем возрасте мужчины. Одним из методов, практикуемых в репродуктивных клиниках, является рекомендация о коротком воздержании перед сдачей эякулята для ВРТ – 1 сутки или даже несколько часов. Считается (и доказано несколькими исследованиями), что фрагментация ДНК сперматозоидов минимальна во время их нахождения в яичке и постепенно нарастает во время их транзита по репродуктивной системе. Поэтому, чем меньше время сперматозоиды проведут вне яичка до момента эякуляции, тем меньше будет фрагментация ДНК, а значит улучшатся перспективы успеха процедур ВРТ.

В обсуждаемой работе [7] канадские исследователи изучили ДНК-фрагментацию сперматозоидов 112 мужчин, каждый из которых сдавал эякулят дважды. Первый раз после традиционного 3-дневного воздержания и второй раз – через 3 часа после первого. Во втором образце эякулята было выявлено значимое снижение фрагментации ДНК, в среднем с 35 до 24%, а также значимое повышение подвижности сперматозоидов (именно подвижность сильнее других показателей спермограммы коррелирует с ДНК-фрагментацией). При этом у 55% больных с исходно высокой ДНК-фрагментацией показатели пришли в норму. Полученные данные позволяют рекомендовать данную простую методику при повышенной фрагментации ДНК у мужчин при проведении процедур ВРТ.

4. The risk of birth defects with conception by ART. Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, Yazdy MM, Ethen MK, Canfield MA, Watkins S, Nichols HB, Farland LV, Oehninger S, Doody KJ, Eisenberg ML, Baker VL. Human Reproduction. 2021 Jan 1;36(1):116-129.

В прошлых обзорах мы неоднократно рас-

сма тривали публикации, посвящённые оценке рисков, связанных с проведением процедур ВРТ, в особенности рисков различных заболеваний у потомства, полученного при помощи процедур ВРТ. В данном эпидемиологическом исследовании [8] канадские авторы в очередной раз изучили связь процедур ВРТ с вероятностью обнаружения пороков развития у рождённых в итоге детей по сравнению с детьми, зачатыми естественным путём.

Исследование было очень масштабным, в него вошли более 150 000 детей, рождённых после процедур ВРТ и более 1 млн детей, зачатых естественным образом. Было установлено, что дети, зачатые путём ВРТ без использования ИКСИ, имеют умеренно повышенный риск нехромосомных врождённых пороков (риск повышен на 18%). При использовании ИКСИ риск повышается на 42 и 30% при наличии мужского фактора бесплодия и при его отсутствии соответственно.

Озвученные данные имеют высокую ценность. Они могут послужить доводом для врачей и пациентов воздерживаться от процедур ВРТ, а также сокращать показания к ИКСИ при проведении ВРТ. Однако, как и при анализе предыдущих подобных работ, необходимо высказать следующее положение. Процедуры ВРТ не проводятся (за редким исключением) здоровым людям. Как правило, один или оба партнёра имеют патологию репродуктивной системы, делающую невозможным естественное зачатие. И, соответственно, возникает вопрос, на который ответить пока не представляется возможным: что является причиной повышения риска врождённой патологии – сами процедуры ВРТ или исходные болезни родителей, которые и послужили причиной проведения процедур ВРТ?

3. Andrological findings in infertile men with two (biallelic) CFTR mutations: results of a multicentre study in Germany and Austria comprising 71 patients. Rudnik-Schöneborn S, Messner M, Vockel M, Wirleitner B, Pinggera GM, Witsch-Baumgartner M, Murtinger M, Kliesch S, Swoboda M, Sängler N, Zschocke J, Tüttelmann F. Human Reproduction. 2021 Feb 18;36(3):551-559.

Одной из распространённых причин обструктивной азооспермии является 2-стороннее отсутствие семявыносящих протоков, в большинстве случаев (80 – 97%) вызванное дефектами гена CFTR. При этом данное генетическое заболевание далеко не всегда диагностируется. Лаборатории, как правило, определяют наличие мутаций в наиболее распространённых локусах, из-за чего истинная частота заболевания может

быть занижена. Андролог, со своей стороны, при физикальном и лабораторном обследовании пациента далеко не всегда оказывается способен определить или даже заподозрить 2-стороннее отсутствие семявыносящих протоков. Между тем, такая информация несёт важное клиническое значение, т.к. требует параллельного тестирования супруги на носительство аналогичного дефекта (наличие мутаций у обоих супругов делает вероятным появление биаллельной мутации у потомства).

В данной работе [9] авторы поставили перед собой задачу описать типичный комплекс симптомов, характерных для больных с азооспермией, вызванной дефектами гена CFTR. В результате был получен следующий собирательный «портрет» пациента на основе андрологического обследования 78 больных. Уровни гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) были нормальными у всех мужчин, однако отмечалось снижение тестостерона у 22% пациентов. Размеры яичек были значимо больше средних, однако не выходили за пределы референсных значений. При анализе эякулята отмечали значимое снижение таких параметров, как объём эякулята, pH, концентрации альфа-гликозидазы и фруктозы. Отдельно отметим, что только у 18% больных диагноз удалось установить при помощи пальпации и УЗИ, тогда как в 31% случаев диагноз был неясен. У 12% семявыносящие протоки присутствовали, хотя и были недоразвиты, а у 39% больных семявыносящие протоки не были изменены и определялись с обеих сторон. При этом за исключением размера яичек клиническая картина не отличалась существенно между больными с одной и двумя (биаллельными) мутациями гена CFTR.

Таким образом, можно заключить, что тестирование на мутации CFTR следует проводить не только пациентам с явным отсутствием семявыносящих протоков, а всем больным с признаками обструктивной азооспермии, а также при любой азооспермии, сопровождающейся нормальным уровнем гонадотропинов.

2. Male age interferes with embryo growth in IVF treatment. Van Opstal J, Fieuws S, Spiessens C, Soubry A. Human Reproduction. 2021 Jan 1;36(1):107-115.

Ранее мы неоднократно касались вопроса «старшего отцовского возраста» и его влияния на фертильность, репродуктивные результаты и перспективы процедур ВРТ. В данной статье [10] бельгийских авторов представлен анализ того, как зависит рост и развитие эмбриона, полученного в ходе ЭКО/ИКСИ от возраста отца на

материале более 1000 эмбрионов.

В результате была обнаружена значимая обратная корреляция между возрастом отца и качеством полученных эмбрионов. В частности, отцов старше 40 лет значимо реже удавалось получить эмбрионы из 8 бластомеров на 3 день развития. Впрочем, это было единственным значимым отличием, т.к. такие показатели, как симметрия, фрагментация эмбрионов, а также живорождение (главный клинический показатель), значимо не ухудшались с возрастом отца.

Большинство подобных исследований страдают от одной и той же проблемы – при анализе результатов бывает трудно отделить фактор возраста отца от фактора возраста матери. По естественным причинам они коррелируют и крайне сложно их проанализировать как независимые факторы. Ценностью данной работы является статистическая поправка результатов с учётом возраста матери, после которой и были получены вышеописанные результаты.

1. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Fertility Sterility. 2021 Jan;115(1):54-61.

Наиболее значимой публикацией первого квартала 2021 года стали новые Американские клинические рекомендации по мужскому бесплодию [11, 12]. Впервые документ был подготовлен совместно Американской ассоциацией урологов (AUA) и Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM). Сделать полный анализ рекомендаций в рамках данного обзора невозможно, поэтому остановимся на спорных и новых положениях, а также расхождениях с Европейскими и Российскими рекомендациями по мужскому бесплодию

Рекомендация №7 – «Врач должен сообщать паре, что при «старшем возрасте отца» (более 40 лет) повышен риск патологии у потомства» (экспертное мнение). Следует заметить, что впервые возрасту отца уделена отдельная позиция в рекомендациях. Речь здесь идёт о следующих состояниях:

1. Интра- и Интер-генные de-novo мутации, вызывающие соответствующие моногенные болезни, наиболее частые – ахондроплазия, нейрофиброматоз и синдром Аперта, так называемые PAE-синдромы (Paternal Age Effect). Количество таких мутаций удваивается каждые 16,5 лет и к 50 годам становится в 8 раз выше. Но в рамках протоколов ЭКО «защититься» от этих болезней

можно при помощи PGT-M – предимплантационного тестирования не только на Анеуплоидии, но и на Моногенные синдромы.

2. Анеуплоидии сперматозоидов и, как следствие, эмбрионов (синдромы Дауна, Кляйнфельтера и т.д.). И в этом случае ситуация немного сложнее. За анеуплоидии в основном ответственен возраст матери, а не отца. Данные о роли возраста отца противоречивы. Эти синдромы также можно исключить при помощи PGT-A.

3. Структурные хромосомные aberrации, фрагментация ДНК сперматозоидов представляют собой ещё более спорный вопрос. Доказано, что пропорция сперматозоидов с повреждённой ДНК с возрастом растёт, но связь с конкретными заболеваниями ребёнка (а не бесплодием и невынашиванием беременности) не установлена.

4. Пороки развития, в отношении которых недавно был опубликован крупный метаанализ [13], в котором показано, что возраст отца незначительно или совсем не влияет на риск пороков сердца и незначительно повышает риск расщепления нёба.

5. Шизофрения и аутизм, повышение риска которых можно считать доказанным фактом.

Рекомендация №10 – «Назначать гормональные тесты – ФСГ и тестостерон бесплодным мужчинам со снижением либидо, эректильной дисфункцией (ЭД), олиго- или азооспермией, атрофическими яичками или признаками гормональных нарушений при физикальном обследовании» (экспертное мнение). Таким образом, пациентам без клинических симптомов гипогонадизма и с нормальной концентрацией сперматозоидов уровни гормонов измерять необязательно. А тем, кто попадает в эти категории, измерять только тестостерон и ФСГ. На первый взгляд очень спорная позиция. На деле всё очень легко объясняется «экономической эффективностью». Первая задача гормональных тестов – это понять, принесёт ли пациенту пользу гормональная терапия/модуляция. Для этого врачу, по сути, нужно знать только уровень тестостерона. Если тестостерон в норме, то никакая эндокринная модуляция не показана. Здесь авторы опираются на противоречивые результаты больших исследований, которые не позволяют сделать однозначных выводов об эффективности гормональных препаратов при идиопатическом бесплодии. А если лечение будет назначаться только при доказанном гипогонадизме, то для начала достаточно тестостерона и только при наличии клинических признаков гипогонадизма. В обратном случае гормональные тесты неспособны повлиять на принятие решений. В большин-

стве случаев это справедливо. Однако пациент на амбулаторном приёме может не отметить ЭД или снижение либидо.

ФСГ в свою очередь нужен при азооспермии (для дифференциального диагноза обструктивная/необструктивная азооспермия), а также при гипогонадизме для дифференциальной диагностики первичный/вторичный гипогонадизм. Напомним, что в Российских клинических рекомендациях также рекомендовано измерять только эти два гормона – тестостерон и ФСГ, но всем мужчинам с бесплодием.

Рекомендация №12 – «Кариотип и AZF-фактор назначать мужчинам с первичным бесплодием и азооспермией или тяжёлой олигозооспермией (менее 5 млн) при наличии повышенного ФСГ или атрофии яичек или предполагаемого нарушения сперматогенеза как причины азооспермии» (экспертное мнение). Здесь бросается в глаза отличие от Европейских рекомендаций, где рекомендовано назначать анализ кариотипа при олигозооспермии менее 10 млн. Что касается AZF-фактора, последние данные свидетельствуют о том, что нет большого смысла определять его, если концентрация выше 1 млн/мл. И, вероятно, в следующих рекомендациях EAU будет именно такая позиция.

Рекомендации №15 и №19 – «Анализ фрагментации ДНК сперматозоидов не рекомендован для первичного обследования в бесплодных парах», «При привычном невынашивании беременности следует анализировать у мужчины кариотип и ДНК-фрагментацию сперматозоидов» (рекомендация умеренной силы). Данная позиция в целом соответствует Европейским

рекомендациям (где дополнительным показанием к измерению ДНК-фрагментации является необъяснённое бесплодие), но расходится с Российскими, где ДНК-фрагментация вообще не рекомендована.

Рекомендация №18 – «Тесты на антиспермальные антитела не рекомендованы для первичного обследования бесплодных мужчин» (экспертное мнение). Данная рекомендация может показаться спорной, однако отметим, что в Европейском документе вопрос антиспермальных антител вообще не упоминается ни в каком контексте. Да и в целом этому не придаётся большого значения и внимание к данной теме в литературе минимально.

Рекомендация №21 – «УЗИ мошонки не рекомендовано для начального обследования бесплодных мужчин» (экспертное мнение). Это рекомендация, пожалуй, самая спорная позиция в данном списке, прямо расходящаяся как с Российскими, так и с Европейскими клиническими рекомендациями. Авторы объясняют это тем, что при УЗИ часто обнаруживается непальпируемое субклиническое варикоцеле, что ведёт к ненужным операциям, не приносящим пользы. Между тем основной мотивацией к проведению УЗИ является вовсе не поиск непальпируемого варикоцеле, а желание не пропустить опухоль яичка, вероятность обнаружения которой у бесплодных мужчин в 3 – 10 раз выше.

Таким образом, в целом соотносясь с другими подобными документами, Американские клинические рекомендации порождают массу вопросов, которые, несомненно, будут снова обсуждаться при следующей редакции документа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karavani G, Kan-Tor Y, Schachter-Safrai N, Levitas E, Or Y, Ben-Meir A, Buxboim A, Har-Vardi I. Does sperm origin-Ejaculated or testicular-Affect embryo morphokinetic parameters? *Andrology*. 2021;9(2):632-639. DOI: 10.1111/andr.12952
2. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9(2):478-502. DOI: 10.1111/andr.12948
3. Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. *Andrologia*. 2021;53(1):e13848. DOI: 10.1111/and.13848
4. Hayon S, Moustafa S, Boylan C, Kohn TP, Peavey M, Coward RM. Surgically Extracted Epididymal Sperm from Men with Obstructive Azoospermia Results in Similar In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes Compared with Normal Ejaculated Sperm. *J Urol*. 2021;205(2):561-7. DOI:10.1097/JU.0000000000001388
5. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, Martinez-Salamanca JI, Minhas S, Serefoglu EC, Verze P. Sexual and Reproductive Health. In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2020.pdf>
6. Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Testicular Testosterone and Estradiol Concentrations and Aromatase Expression in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1803-15. DOI:10.1210/clinem/dgaa860
7. Dahan MH, Mills G, Khoudja R, Gagnon A, Tan G, Tan SL. Three hour abstinence as a treatment for high sperm DNA fragmentation: a prospective cohort study. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(1):227-33. DOI:10.1007/s10815-020-01999-w
8. Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, Yazdy MM, Ethen MK, Canfield MA, Watkins S, Nichols HB, Farland LV, Oehninger S, Doody KJ, Eisenberg ML, Baker VL. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod*. 2021;36(1):116-129. DOI: 10.1093/humrep/deaa272. PMID: 33251542

9. Rudnik-Schöneborn S, Messner M, Vockel M, Wirleitner B, Pinggera GM, Witsch-Baumgartner M, Murtinger M, Kliesch S, Swoboda M, Sängler N, Zschocke J, Tüttelmann F. Andrological findings in infertile men with two (biallelic) CFTR mutations: results of a multicentre study in Germany and Austria comprising 71 patients. *Hum Reprod.* 2021;36(3):551-559. DOI: 10.1093/humrep/deaa348
10. Van Opstal J, Fieuws S, Spiessens C, Soubry A. Male age interferes with embryo growth in IVF treatment. *Hum Reprod.* 2021;36(1):107-115. DOI:10.1093/humrep/deaa256
11. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril.* 2021;115(1):54-61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.015
12. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril.* 2021;115(1):62-69. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.016
13. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, Romundstad LB, Söderström-Anttila V, Bergh C. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018;24(3):320-389. doi: 10.1093/humupd/dmy005

Сведения об авторах

Дмитрий Сергеевич Рогозин — к.м.н.; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
г. Челябинск, Россия
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Information about the authors

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc.(M); Assist. Prof., Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University
Chelyabinsk, Russia
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com