

## НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА: К ВОПРОСУ О МУЖСКОМ ФАКТОРЕ

### MISCARRIAGE OF INFECTIOUS GENESIS: MALE FACTOR ISSUE

*M. Tulupova  
M. Khamoshina*

*Summary.* A huge number of men reproductive dysfunction causes are known, among which the leading position is up to urogenital tract infection. The aim of our study was to investigate the infectious factor of spermatogenesis lesions in 2198 men aged 24 to 52 years from couples with miscarriage. The results indicate the presence of pathospermia in 89.0% of the examined men, while asthenozoospermia (100%), an increase in the pH of the ejaculate medium to 7.9–8.0 (100%), and antisperm antibodies (91.9%), increased viscosity of ejaculate (63.3%), the presence of mucus and microflora (44.3%), teratozoospermia (35.4%) were mainly diagnosed. In 60.5% of patients was diagnosed papillomavirus infection, in 39.5% — herpes virus; *Cl.trahomatis* was detected in 45.2%, *Tr.vaginalis* — in 4.8%, *U. urealyticum* — in 85.5%, and *M. Hominis* — in 43.5%. It is recommended that men are needed to be included in the mandatory algorithm for pregravid examination and treatment in families with miscarriage.

*Keywords:* miscarriage, pathospermia, asthenozoospermia, human papillomavirus, *Cl.trahomatis*, men.

*Тулупова Марина Сергеевна*

*К.м.н., Докторант, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации  
paracels.kdmc@yandex.ru*

*Хамошина Марина Борисовна*

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации*

*Аннотация.* Известно огромное количество причин нарушения репродуктивной функции у мужчин, среди которых лидирующее положение занимает инфицирование уrogenитального тракта. Целью нашего исследования было изучение инфекционного фактора нарушения сперматогенеза у 2198 мужчин в возрасте от 24 до 52 лет из пар с проблемой невынашивания беременности. Результаты исследования эякулята свидетельствуют о наличии патоспермии у 89,0% обследованных мужчин, при этом преимущественно диагностировались астенозооспермия (100%), повышении pH среды эякулята до 7,9–8,0 (100%), антиспермальные антитела (91,9%), повышение вязкости эякулята (63,3%), наличие слизи и микрофлоры (44,3%), тератозоспермия (35,4%). У 60,5% пациентов была диагностирована папилломовирусная инфекция, у 39,5% — герпесвирусная; у 45,2% была выявлена *Cl.trahomatis*, у 4,8% — *Tr.vaginalis*, у 85,5% — *U. urealyticum*, у 43,5% — *M. Hominis*. У всех обследованных (100%) выявлено 2 и более возбудителей инфекции. Рекомендовано включить мужчин в обязательный алгоритм прегравидарного обследования и лечения в семьях с невынашиванием беременности.

*Ключевые слова:* невынашивание беременности, патоспермия, астенозооспермия, вирус папилломы человека, *Cl.trahomatis*, мужчины.

**В**о всем мире, потеря плода во время беременности в результате выкидыша или мертворождения является актуальной проблемой не только в медицинском, но и социальном аспекте [1, 2, 3, 4]. Невынашивание беременности (самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель) является наиболее частой причиной потери ребенка во время беременности и составляет, по данным разных авторов, от 10% до 25% [1, 4–8]. Давайте оставим, тк статья идет не в профильный журнал по акушерству и гинекологии, поэтому это читать будут люди разных специальностей, а они могут и не знать данный факт — убрать предложение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках непрерывного оказания помощи по охране репродуктивного здоровья, разработала программу дородовой помощи, которая включает пропаганду здорового образа жизни, скрининг, диагностику и профилактику

болезней для будущих родителей [1]. Следует отметить, что в последнее время в репродуктивной медицине уделяется особое внимание, не только формуле «здоровая мать — здоровый ребенок», но и активно исследуется влияние мужского фактора на фертильность и здоровье потомства. Доказано, что отец имеет непосредственное отношение к вынашиванию самой беременности и ее перинатальному исходу, что лежит в основе важнейшего постулата современной репродуктологии: проблемы с деторождением в браке определяют необходимость обследования обоих супругов с последующей коррекцией выявленных нарушений [8, 9, 10].

Известно огромное количество причин нарушения репродуктивной функции у мужчин, среди которых выделяют физические (воздействие высоких или низких температур, радиоактивное и другие типы излучения и др.), химические (воздействие различных токсических веществ» побочный эффект лекарств и др.), биологиче-

ские (инфекции, передающиеся половым путем, различные заболевания внутренних органов) и социальные факторы (хронические стрессы) [9, 10, 11, 12]. При этом, лидирующее положение занимает инфицирование уrogenитального тракта [13, 14]. Согласно данным Н.С. Schuppe et al. [15], у 25% мужчин с бесплодием при биопсий яичек диагностируют очаговые воспалительные реакции. Однако, в настоящее время, оценка влияния мужского фактора на фертильность и здоровье потомства, в основном, проводится только у мужчин из пар с бесплодием, благодаря развитию и широкому внедрению в практику программ экстракорпорального оплодотворения, при которых исследование сперматогенеза является обязательным.

Учитывая вышеуказанное, целью нашего исследования стало изучение инфекционного фактора поражения сперматогенеза у мужчин из пар с невынашиванием беременности, причем в не зависимости от количества репродуктивных потерь.

Материалы и методы. Мы провели когортное, проспективное исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», Дальневосточного филиала ГУ Научного центра медицинской экологии Восточно-Сибирского центра СО РАМН, ГУЗ «Краевой клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи (Охраны материнства и детства)». На протяжении 2003–2018 гг. было проведено обследование 2198 мужчин в возрасте от 24 до 52 лет (средний возраст —  $38,5 \pm 2,5$  лет) из супружеских пар, у которых при помощи клинических, лабораторных и инструментальных методов был подтвержден диагноз невынашивания беременности. В зависимости от количества репродуктивных потерь, пациенты были распределены нами на 2 группы: I — с привычным невынашиванием — 1052 (47,9%); II — с первичным невынашиванием — 1146 (52,1%). Мужчины с измененным кариотипом были исключены из дальнейшего исследования. Выполнено исследование эякулята по стандартной методике (руководство ВОЗ V пересмотра, 2012 г.), в том числе электронная микроскопия сперматозоидов. Для идентификации возбудителя уrogenитального инфицирования применяли метод полимеразной цепной реакции на оборудовании «Smart Cyler II» фирмы «Cephreid» (США) методом гибридационно-флуоресцентной детекции в реальном времени с реагентами «ДНК-Технология» (Россия), прямой иммунофлуоресценции с помощью люминесцентного микроскопа фирмы «Лоно» (Россия), бактериологического метода путем посева биоматериала с использованием среды обогащения. Статистическая обработка полученных результатов исследования про-

водилось в программном обеспечении Microsoft Excel 2017 с использованием среднеарифметических показателей и среднеквадратических отклонений ( $M \pm \sigma$ ).

## Результаты и обсуждение.

Результаты исследования эякулята свидетельствуют о наличии патоспермии у 89,0% обследованных мужчин группы I и 90,1% группы II. У всех пациентов (100%) было диагностировано астенозооспермия и повышении pH среды эякулята до 7,9–8,0. Положительный MAR-тест констатировано у 91,9% обследованных мужчин из группы с привычным невынашиванием беременности и у 91,0% — с первичной формой. У 63,3% пациентов в спермограмме было выявлено повышение вязкости эякулята, у 59,8% — снижение лицевидных зерен, у 44,3% — наличие слизи и микрофлоры.

Такие патологические изменения, как лейкоспермия и олигозооспермия имели место в 39,2% и 24,4% случаев соответственно. Доказано, что у 30,0% мужчин после острого эпидидимита, развивается стойкая олигозооспермия [15]. Тератозоспермия в виде аномальных включений в хроматин головки сперматозоида — вакуолей, уменьшение размеров акросомы верифицирована у 35,4% обследованных мужчин. Спермагрегация и спермагглютинация документированы в 35,4% и 34,8% случаев.

Выявленные патологические изменения эякулята у мужчин из пар невынашиванием беременности являются характерными признаками инфекционного поражения сперматогенеза. Полученные данные подтверждают опубликованные ранее исследования о наличии четкой тенденции к хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитальной сферы, что у мужчин часто сопровождается развитием эректильной дисфункции и нарушениями сперматогенеза [15, 16, 17].

При биохимическом исследовании эякулята у мужчин из пар с невынашиванием беременности зарегистрировано достоверное снижение уровня фруктозы, лимонной кислоты, цинка, что также является признаками воспаления и недостатка необходимых микро- и макроэлементов для созревания и защиты сперматозоидов.

В цитологическом исследовании секрета простаты у всех обследованных пациентов как с первичным невынашиванием беременности, так и с первичной формой обсуждаемой патологии (100%), Документированы патологические изменения, характерные для инфекционного процесса вирусного генеза — дискератоциты, безъядерные ороговевшие чешуйки, голаядерные клетки, клетки с паракератозом, дисплазии (y) — 35,8%, кой-

лоциты — 40,6%. Так же было выявлено, наличие преиму- щественно незрелых форм клеток (парабазальных).

Итак, наличие цитологических и биохимических при- знаков инфекционно-вирусного поражения урогени- тального тракта констатировано у обследованных паци- ентов вне зависимости от количества репродуктивных потерь в анамнезе. Поэтому дальнейшим этапом иссле- дования стала идентификация инфекционных возбуди- телей у обследованных мужчин.

У 60,5% пациентов группы I и 61,2% группы II была диагностирована папилломавирусная инфекция: 6 тип (51,6%), 52 тип (77,5%) и 18 типа (12,7%). Документировано наличие герпесвирусов у 39,5% обследованных с первич- ным невынашиванием беременности и у 39,1%: — с при- вычной формой представленной патологии. При этом, вирус простого герпеса 2 типа имели 87,1%, цитомегало- вирус — 10,4%, вирус Эпштейна-Барра — 9,1%. По данным F. Gimenes et al. [18], вирус папилломы человека и семей- ство герпес-вирусов являются одной из ведущих при- чин мужского бесплодия, однако механизмы поражения сперматогенеза этими возбудителями еще не до конца изучены и требуют дальнейших исследований.

Следует отметить, что у 45,2% обследованных мужчин с первичным невынашиванием беременности и 45,0% с привычным — была выявлена *Cl.trahomatis*. Согласно новейших данных австралийских ученых, опублико- ванных в 2019 году, у 45,3% бесплодных мужчин при биопсии фиксированных препаратов яичек и у 16,7% в свежем биоптате было документировано наличие *Cl.trahomatis* [19]. При этом, специфические антитела к данному воз- будителю были верифицированы в сыворотке крови в 72,2% случаев, хотя ни у одного из пациентов не было симптомов, и они не сообщали о предыдущем диагнозе инфекции, передающейся половым путем, включая хла- мидиоз [19]. Следует отметить, что при обследовании качества эякулята при помощи электронной микроско- пии, мы документировали наличие *Cl.trahomatis* даже в вакуолях цитоплазмы сперматозоида. Полученные ре- зультаты согласуются с данными K. A. Redgrove et al. [20], которые доказали, что воспалительные процессы со- провождаются прикреплением хламидий к сперматозо- идам, в результате этого они поражают от 33,0% до 45,0% половых клеток у мужчин, при этом среднее число воз- будителей на них достигает трех [20].

У 4,8% пациентов группы I и 4,6% группы II диагности- рована *Tr.vaginalis*, согласно данным многолетних клини- ческих наблюдений и результатам экспериментальных исследований *in vitro*, у мужчин данный инфекционный возбудитель вызывает повреждение мочеполового тракта воспалительного характера и нарушает функцию сперматозоидов, что становится причиной бесплодия [21]. M. N. Shiadeh et al. [22] сообщили, что *Tr.vaginalis* мо- жет стать причиной астенозооспермии и тератозооспер- мии. У пациентов нашей когорты данные патологические изменения были диагностированы в эякуляте с высокой частотой (100% и 35,4% соответственно).

C. Huang et al. [23] провели мета-анализ ряда иссле- дований, посвящённых изучению взаимосвязи меж- ду инфицированием генитальными уреоплазмами (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) и мико- плазмами (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) и риском мужского бесплодия. Была установлена ста- тистически значимая взаимосвязь между *U. urealyticum* и *M. hominis* и мужским бесплодием [23], что так же под- тверждено и результатами наших исследований: выяв- ленные условно-патогенные микроорганизмы докумен- тированы у 85,5% и 43,5% обследованных мужчин.

Обращает внимание, что не в одном из случаев не было зарегистрировано наличие моноинфекции, у всех обследованных (100%) выявлено 2 и более возбу- дителей.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между патоло- гическими изменениями спермограммы мужчин из пар с невынашиванием беременности и наличием инфек- ционного поражения урогенитального тракта у них. По- лученные результаты подтверждают данные литературы об инфекционно-воспалительном генезе нарушения репродуктивной функции у мужчин. В существующей практике недооценено значение сперматозоидов муж- чин, перенесших вирусную и хламидийную инфекцию половых путей, как источника инфицирования женщин и причины репродуктивных потерь. По нашему мнению, необходимо включить мужчин в обязательный алгоритм прегравидарного обследования и лечения, не только у пар с бесплодием, но и в семьях с невынашиванием бе- ременности вне зависимости от количества репродук- тивных потерь.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommenda ons on antenatal care for a posi ve pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Завгородняя И. В. Невынашивание беременности как переживание перинатальной утраты. // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. — 2017. — Т. 5, № 2(16)

3. Abiola AO, Ajayi A, Umeh CS, Adegbesan-Omilabu MO, Olufunlayo TF, Akodu BA. Knowledge, prevalence and psychological effect of miscarriage among women of reproductive age group attending obstetrics and gynaecology clinics of Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. // *Niger Postgrad Med J*. 2013 Dec; 20(4):319–24.
4. San Lazaro Campillo I, Meaney S, Sheehan J, Rice R, O'Donoghue K. University students' awareness of causes and risk factors of miscarriage: a cross-sectional study. // *BMC Womens Health*. 2018 Nov 19; 18(1):188. Epub 2018 Nov 19.
5. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A. National survey on public perceptions of miscarriage. // *Obstet Gynecol*. 2015 Jun;125(6):1313–20.
6. Самигуллина А. Э. Бообокова А. А. Кушубекова А. К. Невынашивание беременности: частота и тенденции // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2019. — № 1 — С. 87–92
7. Л. В. Ткаченко, Т. И. Костенко, Н. Д. Углова, А. Л. Шкляр. Невынашивание беременности // *Вестник ВолгГМУ*. — Выпуск 1 (53). — 2015. — с. 3–9.
8. Посисеева Л. В., Тулупова М. С., Хамошина Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему. // *Доктор. Ру. Ч. 2. Эндокринология*. — № 7 (85) — 2013. — с. 56–60.
9. Wang R, Yu Y, Wang Q2 et al. Clinical Features of Infertile Men Carrying a Chromosome 9 Translocation. // *Open Med (Wars)*. 2019 Nov 10;14:854–862.
10. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. // *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):660–680.
11. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility — The other side of the equation. // *Aust Fam Physician*. 2017 Sep;46(9):641–646.
12. Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, Н. А. Курашова, Т. А. Баирова. Причины и факторы риска мужской инфертильности. // *ВЕСТНИК РАМН*. — 2015. — 70 (5). — с. 579–583.
13. ВОЗ. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2016–2021.
14. A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), G. R. Dohle, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility. 2016.
15. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. // *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 12;114(19):339–346.
16. Глумов С. А. Пути улучшения репродуктивного здоровья пациентов с инфекциями, передающимися половым путем: Автореф. дис. ... к.м.н. — Кемерово, 2009.
17. Соловьева Ю. А. Влияние урологических заболеваний на репродуктивное здоровье мужчин // *Новые технологии в здравоохранении: Сб. науч. трудов врачей г. Челябинска*. — Вып. IV. — 2005. — С. 45–48
18. Gimenes F, Souza RP, Bento JC, et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. // *Nat Rev Urol*. 2014 Dec;11(12):672–87.
19. Bryan ER, McLachlan RI, Rombauts L, Katz DJ et al. Detection of chlamydia infection within human testicular biopsies. // *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):1891–1898.
20. Redgrove KA, McLaughlin EA. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. // *Front Immunol*. 2014 Oct 27;5:534.
21. Mielczarek E, Blaszkowska J. Trichomonas vaginalis: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. // *Infection*. 2016 Aug;44(4):447–58.
22. Shiadeh MN, Niyayati M, Fallahi S et al. Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review. // *Parasitol Res*. 2016 Feb;115(2):469–77.
23. Huang C, Zhu HL, Xu KR, Wang SY et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. // *Andrology*. 2015 Sep;3(5):809–16