

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА БРУДИ-ПЛЮС В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН ПРИ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТЕ

RESULTS OF TREATMENT OF INFERTILITY IN MEN BY COMPLEX OF BRUDI-PLUS

**N. Khmara
P. Spirin
A. Polozov**

Summary. In the article, the results of diagnostics and treatment of 59 men aged 25–50 (mean age 31.45 ± 4.2 years) with male factor infertility in marriage are presented. Duration of the male factor infertility varied from 1 to 4.3 years, and on average it was 2.9 ± 1.4 years. After detailed questioning and examination, including a spermogram and electron microscopy of the ejaculate, patients in the 1st group received a complex of Brudi-plus and HCG 2000 units. Patients of the 2nd group received a HCG. We showed an improvement of spermatogenesis characteristics in the 1st and 2nd groups.

Keywords: male infertility, pathozoospermia, reproduction, spermatozoa, ejaculate, spermatogenesis, semen analysis

Хмара Наталья Валентиновна

Соискатель, ФГБОУ ВО Саратовский государственный
медицинский университет имени В. И. Разумовского
Минздрава России
natalikhmara@yandex.ru

Спирин Пётр Владимирович

Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Саратовский
государственный медицинский университет имени
В. И. Разумовского Минздрава России
spirindoc@yandex.ru

Полозов Александр Борисович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Саратовский
государственный медицинский университет имени
В. И. Разумовского Минздрава России

Аннотация. В статье представлены результаты диагностики и лечения 59 мужчин в возрасте 25–50 лет (средний возраст $31,4 \pm 4,3$ года) с мужским фактором бесплодия в браке. Давность мужского фактора бесплодия колебалась от 1 до 4,3 года и в среднем достигала $2,9 \pm 1,4$ года. После тщательного анкетирования и обследования, включая спермограмму, электронное микроскопическое исследование эякулята, больные 1-й группы получали комплекс Бруди-плюс и ХГЧ 2000ед. Пациенты 2-й группы получали ХГЧ. Доказано улучшение показателей сперматогенеза в 1-й и во 2-й группах, но преимущественно в 1-й группе.

Ключевые слова: мужское бесплодие, патозооспермия, репродукция, половые клетки, эякулят, сперматогенез, спермограмма.

Введение

Бесплодие является важной медико-социальной проблемой. Нарушение фертильности приводит к росту частоты бесплодных браков, разводов и стрессовых расстройств. Бесплодием супружеской пары называют отсутствие наступления беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без предохранения. Известно, что на долю мужского фактора приходится до 50% случаев бесплодия в браке [18]. Микроскопическое исследование эякулята (спермограмма) является обязательным этапом первичного обследования мужчин при бесплодии и одним из наиболее простых и информативных методов оценки состояния сперматогенеза.

Основными показателями эякулята, исследуемыми при семиологическом анализе, являются жизнеспособность сперматозоидов, их концентрация, подвижность и количество (в %) сперматозоидов нормальной морфологии [6]. Отклонение от нормативных значений каких-либо показателей эякулята называют патозоо-

спермией, в структуре которой выделяют азооспермию (отсутствие сперматозоидов в эякуляте), олигозооспермию (снижение концентрации сперматозоидов), астенозооспермию (снижение числа прогрессивно подвижных сперматозоидов или снижение общей подвижности), тератозооспермию (снижение числа морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте), а также сочетание данных форм патологии.

Нормативные показатели эякулята, предложенные в последнем издании Руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по оценке и анализу эякулята (5-е издание (2010)) [18], вызвали полемику среди специалистов в области андрологии, сперматологии и репродукции человека. Многие врачи-урологи считают, что в связи с недостаточной строгостью предложенных критериев нарушения репродуктивной системы мужчин будут недооценены [10, 13, 16]. В связи с этим, активно стала изучаться фрагментация ДНК сперматозоидов как причина мужского бесплодия. Для диагностики наиболее широко стал применяться метод TUNEL. Известно, что содержание полиненасыщенных жирных

кислот омега-3, особенно, докозагексаеновой кислоты положительно коррелирует с подвижностью и жизнеспособностью сперматозоидов после замораживания/размораживания. Значит, жирнокислотный состав может быть критерием антиоксидантного потенциала спермы. Вопрос о роли мужского фактора в бесплодии и невынашивании беременности партнершей до сих пор остается недостаточно изученным. В связи с этим мы считаем актуальным изучение влияния комплекса Бруди-плюс, содержащего докозагексаеновую кислоту и токоферолы, на сперматогенез мужчин с бесплодием в браке.

Цель исследования

Изучить возможности применения докозагексаеновой кислоты и токоферолов (в комплексе Бруди-плюс) для улучшения показателей спермограммы и уменьшения фрагментации ДНК у бесплодных мужчин и увеличения вероятности наступления беременности.

Материалы и методы

В исследование были включены 59 мужчин в возрасте 25–50 лет (средний возраст $31,4 \pm 4,3$ года) с патозооспермией, повышенным уровнем фрагментации ДНК спермы. Индекс фрагментации ДНК спермы определяли с помощью метода TUNEL (норма до 15%)

Давность мужского фактора бесплодия колебалась от 1 до 4,3 года и в среднем достигала $2,9 \pm 1,4$ года.

Критерии включения:

- ◆ мужчины в возрасте 25–55 лет;
- ◆ признаки андрогенодефицита, подтвержденные результатами половых гормонов
- ◆ _ фрагментация ДНК сперматозоидов более 15%
- ◆ отсутствие беременности в браке (более 12 месяцев половой жизни без контрацепции);
- ◆ отсутствие инфекций репродуктивного тракта (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*), диагностированных методом полимеразной цепной реакции;
- ◆ отсутствие лабораторных признаков бактериального простатита;
- ◆ концентрация сперматозоидов не менее 10 млн/мл;
- ◆ отсутствие травм половых органов;
- ◆ отсутствие выраженной соматической патологии;
- ◆ письменное согласие пациента на участие в клиническом исследовании.
- ◆ Критерии исключения:
- ◆ возраст младше 25 и старше 55 лет;

- ◆ _ повышенные или пониженные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов;
- ◆ _ тяжелые поражения сперматогенеза (криптозооспермия, некрозооспермия)
- ◆ нарушения функции почек и печени;
- ◆ наркотическая или алкогольная зависимость;
- ◆ повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- ◆ участие в последние 3 месяца в другом клиническом исследовании.

Активный период наблюдения составил 3 месяца, за это время проведены контрольные исследования в 1-й и 90-й дни исследования.

Половые гормоны исследовались на иммунохемилюминисцентном анализаторе Access 2 (BeckmanCoulter, США). Биохимические исследования проводились на анализаторе Advia-1200. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2010). Одномоментно исследовали спермограмму, оценку морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, MAR-тест, НВА-тест (индекс зрелости сперматозоидов). Отклонения параметров кодировали:

- ◆ нарушения жидкой части эякулята (повышение вязкости, и/или уменьшение объема эякулята, и/или увеличение времени разжижения эякулята);
- ◆ агглютинация (слипание сперматозоидов);
- ◆ олигозооспермия (снижение концентрации < 15 млн/мл и/или общего количества < 39 млн);
- ◆ астенозооспермия (доля прогрессивно-подвижных < 32%, снижение подвижности в динамике через 2 ч, снижение степени подвижности < 2);
- ◆ гемоспермия;
- ◆ лейкоспермия (лейкоциты ≥ 1 млн/мл);
- ◆ некроспермия (доля живых сперматозоидов < 58%);
- ◆ тератозооспермия (доля морфологически нормальных форм сперматозоидов < 4%, и/или повышение индексов дефектности сперматозоидов, и/или тератозооспермии (> 1,6);

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование предстательной железы, органов мошонки до и после лечения сканером Nedison 9900 с датчиком 7,5 МГц (Корея). Анализ полученных данных проводили с использованием программы IBM Statistics SPSS.

Результаты и обсуждение

При оценке фертильности мужчин существенным фактором прогноза наступления беременности является оплодотворяющая способность эякулята. В первую

Таблица 1. Показатели эякулята у пациентов обеих групп до лечения

Показатели	Нормальные показатели эякулята (ВОЗ, 2010)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 29)	p
Объем эякулята, мл	1,5 и более	2,42 ± 1,36	2,21 ± 1,17	> 0,05
Количество сперматозоидов, млн/мл	15 и более	45,2 ± 8,5	44,9 ± 9,3	> 0,05
Жизнеспособность сперматозоидов, %	58 и более	61,3 ± 16,8	63,9 ± 15,64	> 0,05
Подвижность сперматозоидов, %	40 и более	32,3 ± 12,7	31,6 ± 11,6	> 0,05

очередь она зависит от концентрации, доли прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [4, 7].

Подвижность сперматозоидов является одним из ключевых факторов, обуславливающим доставку отцовского генетического материала к яйцеклетке. Подвижность обеспечивается компактным расположением структур, ответственных за движение жгутика сперматозоида, функционированием ферментов гликолиза (анаэробные процессы) и дыхательной цепи митохондрий (аэробные процессы) [2, 5, 11]. Нарушение каждой составляющей может влиять на снижение подвижности сперматозоидов. Гетерогенность причины механизмов, приводящих к астенозооспермии, значительно усложняет изучение ее этиологии и патогенеза. Одним из способов выявления механизмов, вовлеченных в обеспечение подвижности сперматозоидов, является изучение ультраструктуры жгутика. Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов в различных формах патозооспермии и нарушениях фертильности у мужчин позволяет выявлять свои ультраструктурные сперматозоидов — наличие и состояние акросомы, аномалии головки, компактизация хроматина, строение жгутика и других компонентов.

Морфологически аномальные сперматозоиды обладают рядом биологических свойств, приводящих к снижению фертильности и вероятности оплодотворения [14, 17]. Они имеют более низкую по сравнению с нормальными клетками скорость прямолинейного движения, меньшие частоту колебаний жгутика и способность к проникновению через блестящую оболочку яйцеклет-

ки (*zona pellucida*). При аномальной морфологии сперматозоиды медленнее передвигаются в слизи шейки матки, которая становится для них труднопроходимым или непреодолимым барьером. Сперматозоиды с морфологическими дефектами обычно имеют сниженный оплодотворяющий потенциал, зависящий от типа аномалии, и могут также содержать аномальный генетический материал. Морфологические дефекты (особенно дефекты головки, акросомы) коррелируют с повышенными фрагментацией ДНК, уровнем анеуплоидии и содержанием незрелого хроматина [1, 8].

Описанные нарушения сперматогенной функции у мужчин могут возникать в результате воздействия различных факторов как на внутриутробно развивающийся организм, так и на организм взрослого. Известно, что факторы образа жизни (питание, употребление алкоголя, курение, стресс, негативные экологические факторы, профессиональные вредности) оказывают неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную систему. Поскольку процессы дифференцировки половых клеток в сперматогенном эпителии протекают непрерывно, процесс сперматогенеза уязвим на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях при действии повреждающих факторов [4, 12].

Изучению влияния различных факторов на сперматогенез посвящено значительное число работ. В исследованиях оценки гаметотоксического и гонадотоксического эффектов воздействия ряда химических, физических и биологических факторов показано, что средовые факторы могут вызывать генные, хромосомные, геномные,

Таблица 2. Показатели эякулята у пациентов обеих групп до и после лечения

Показатели	Нормальные показатели эякулята (ВОЗ, 2010)	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 29)		
		до	после	%	до	после	%
Объем эякулята, мл	1,5 и более	2,4	2,7	12,5	2,2	2,5	13,6
Количество сперматозоидов, млн/мл	15 и более	45,2	53,6*	18,6	44,9	50,8*	13,1
Жизнеспособность сперматозоидов,%	58 и более	61,3	64,7	5,6	63,9	67,2	5,2
Подвижность сперматозоидов (А+В),%	40 и более	31,6	48,9*	54,7	32,3	45,6*	41,2

гаметотоксические и эмбриотоксические эффекты, нарушая уникальный процесс деления половых клеток — мейоз, дифференцировку и резерв гамет, а также оплодотворение и развитие эмбрионов [3, 6].

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от протокола лечения. Первая группа пациентов (n = 30) принимала комплекс Бруди-плюс по 2 капсулы в сутки 90 дней, а также ХГЧ 2000ед в/м 2 раза в неделю.

Вторая группа пациентов (n = 29) принимала Бруди-плюс в тех же дозах 90 дней.

Продолжительность исследования для каждого пациента составила 90 дней терапии. До лечения и через 90 дней от начала исследования (после курса терапии) проводился весь комплекс диагностических мероприятий, представленных выше.

При исследовании эякулята до терапии получены следующие данные (табл. 1). Достоверных различий показателей в обеих группах до лечения не выявлено.

Побочных эффектов при лечении не зарегистрировано. В результате исследования через 90 дней после курса терапии в обеих группах отмечена в разной степени положительная динамика по всем анализируемым показателям. Детальный анализ изменений каждого параметра с межгрупповым сравнением представлен в табл. 2.

После завершения исследования в 1-й и 2-й группах отмечено статистически значимое увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов (p < 0,05). Концентрация сперматозоидов увеличилась на 18,6% в 1-й группе (ДЛ=45,2; ПЛ=53,6) и на 13,1% во 2-й группе (ДЛ=44,9; ПЛ=50,8). Доля сперматозоидов с поступательным движением увеличилась на 54,7% в 1-й группе (ДИ=31,6; ПИ=48,9), на 41,2% в 2-й группе (ДИ=32,3; ПИ=45,6),

Также и в 1-й и во 2-й группах отмечается статистически незначимая (p > 0,05) положительная динамика

по следующим показателям: объем эякулята увеличился в 1-й группе на 12,5% (ДЛ=2,4; ПЛ=2,7), во 2-й группе — на 13,6% (ДЛ=2,2; ПЛ=2,5); доля жизнеспособных сперматозоидов увеличилась в 1-й группе на 5,6% (ДЛ=61,3; ПЛ=64,7), во 2-й группе — на 5,2% (ДЛ=63,9; ПЛ=67,2).

Спустя 9 месяцев от начала лечения беременность наступила у 12 (40,0%) здоровых партнерш во 2 группе, у 15 (55,6%) в 1 группе.

Таким образом, характеристика состояния сперматогенеза и оценка фрагментации ДНК сперматозоидов, включая прогноз вероятности наступления беременности, являются наиболее важной задачей при исследовании мужского фактора бесплодия. Основываясь только на результатах семиологического анализа, не всегда можно однозначно оценить фертильность и репродуктивный статус пациента. Сниженные значения количества и качества сперматозоидов не являются абсолютным показанием для применения вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что даже в случае значительных отклонений параметров эякулята от нормативных значений применение вспомогательных репродуктивных технологий рекомендовано только после этиотропного лечения [9, 15].

По результатам комплексного обследования пары можно определить, необходимо ли проведение лечения перед планированием беременности и следует ли рекомендовать продолжать попытки зачатия естественным путем. Для этого необходимо учитывать состояние как мужской, так и женской репродуктивной системы, а также их сочетание.

Выводы

Фертильность супружеской пары зависит от состояния репродуктивной системы обоих партнеров и их совместимости. Однако с учетом высокой распространенности патозооспермии у мужчин с бесплодием следует отметить, что роль мужского фактора в этиологии

бесплодия и невынашивания беременности партнерами еще недостаточно изучена, и необходимо уделять больше внимания вопросам репродуктивного здоровья мужчин.

У пациентов 1-й и 2-й групп по показателям спермограммы получена статистически достоверная положительная динамика: увеличение концентрации сперматозоидов и на 18,6% в 1-й группе, на 13,1% во 2-й группе,

доля подвижных сперматозоидов увеличилась на 54,7% в 1-й группе и на 41,2% во 2-й ($p < 0,05$).

Главная цель данного исследования — улучшение показателей спермограммы, достигнута, тем самым увеличена вероятность наступления беременности: спустя 7 месяцев от начала лечения беременность наступила у 12 (40,0%) здоровых партнеров во 2 группе, у 15 (55,6%) в 1 группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагина Е. Е., Арифалин Е. А., Хафизова П. О. Вирусное инфицирование сперматозоидов. *TerraAmeriga* 2011;(1):20–3.
2. Евдокимов В. В., Жуков О. Б., Бабушкина Е. В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(2):65–7.
3. Жуков О. Б., Капто А. А., Михайленко Д. С., Евдокимов В. В. Варикозная болезнь органов таза мужчины. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(4):71–5.
4. Захидов С. Т. Процессы нормального и атипичного сперматогенеза у животных. Автореф. дисс. докт. биол. наук, 03.00.11, М., 1993. 45 с.
5. Неймарк А. И., Попов И. С., Газаматов А. В. Особенности микроциркуляции предстательной железы гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):56–60.
6. Павлюченкова С. М. Изучение закономерностей развития мужских половых клеток и клеток Сертоли у мышей после различных экспериментальных воздействий. Автореф. дисс. канд. биол. наук, 03.00.11, М., 2015. 23 с.
7. Ярман В. В., Михайличенко В. В., Новиков А. И., Долгов Г. В. О значении медико-биологических факторов, влияющих на наступление беременности в супружеской паре. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;14(4):28–35.
8. Chemes H.E., Rawe Y.V. Spermpathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Human Reproduction Update* 2003;9(5):405–28. PMID: 14640375.
9. Correa-Perez J.R., Fernández-Pelegrina R., Aslanis P., Zavos P.M. Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necrostermia. *Fertility and Sterility* 2004;81(4):1148–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.047. PMID: 15066482.
10. Esteves S. C., Agarwai A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(Suppl 1):1–4. PMID: 23503949.
11. Ferramosca A., Provenzano S. P., Montagna D. D. et al. Oxidative stress negatively affects human sperm mitochondrial respiration. *Urology* 2013;82(1):78–83. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.058.
12. Gat Y., Gornish M., Heiblum M., Joshua S. Reversal of benign prostatic hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia* 2008;40(5):273–81.
13. Haidl G. New WHO-reference limits revolution or storm in a teapot? *Asian J Androl* 2011;13(2):208–11. DOI: 10.1038/aja.2010.156.
14. Liu D. Y., Garrett C., Baker H. W. Clinical application of sperm-oocyte interaction tests in vitro fertilization-embryo transfer and intracytoplasmic sperm injection programs. *Fertil Steril* 2004; 82(5):1251–63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.057.
15. Milardi D., Grande G., Sacchini D. et al. Male fertility and reduction in semen parameters: a single tertiary-care center experience. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:649149. DOI: 10.1155/2012/649149.
16. Murray K. S., James A., McGeady J.B. et al. The effect of the new 2010 World Health Organization criteria for semen analyses on male infertility. *Fertil Steril* 2012; 98(6):1428–31.
17. Naumenko V., Tyulenev Y., Kurilo L. et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology* 2014; 2(5):687–94. DOI: 10.1111/j.2047–2927.2014.00232.x.
18. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. 271.

© Хмара Наталья Валентиновна (natalikhmara@yandex.ru), Спирин Пётр Владимирович (spirindoc@yandex.ru), Полозов Александр Борисович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»