



Реабилитация пациентов с мужским бесплодием после варикоцелэктомии

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, А.В. Давыдов, И.П. Салдан, Н.А. Ноздрачев

Адрес для переписки: Борис Александрович Неймарк, neimark.b@mail.ru

Представлены результаты исследования, в ходе которого определялась диагностическая ценность дополнительных спермальных тестов у мужчин с нарушениями фертильности при варикоцеле, их взаимосвязь с показателями спермограммы, а также влияние оперативного метода лечения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. В исследовании приняли участие 80 мужчин с бесплодием в браке и левосторонним варикоцеле второй степени. Все пациенты подвергались варикоцелэктомии по методике Мармара. После операции одна группа пациентов (n = 38) принимала Андродоз в течение шести месяцев. Вторая группа (n = 42) спермопротективную терапию не получала. Как показало обследование, наряду с нарушением основных показателей спермограммы у всех пациентов наблюдался повышенный уровень фрагментации ДНК, что подтверждает необходимость оценки этого показателя у мужчин с варикоцеле даже при нормозооспермии. Оперативное лечение в комбинации с приемом Андродоза позволило значимо улучшить параметры эякулята, в том числе снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: варикоцеле, бесплодие, спермограмма, фрагментация ДНК сперматозоидов, Андродоз

В настоящее время около 15–20% всех наступивших беременностей заканчиваются неудачно – либо неразвивающейся беременностью, либо невынашиванием [1, 2]. Не так давно получены новые данные, ввиду которых причиной невынашивания стали считать и мужской фактор. Он может быть связан с такими изменениями, как генные мутации, микроделеции, анеуплоидии, повреждения ДНК и нарушения компактизации хроматина.

В настоящее время в репродуктивной медицине нарушениям отцовского генома уделяется все больше внимания. Основной причиной этих нарушений считается окислительный стресс, который в свою очередь слу-

жит ведущим патофизиологическим механизмом патоспермии при варикоцеле – одного из самых распространенных (15%) заболеваний у мужчин молодого фертильного возраста [3]. По данным статистики, 40% пациентов с варикоцеле имеют нарушения фертильности и 80% бесплодных мужчин страдают этим заболеванием [4]. Взаимосвязь варикоцеле и показателей спермограммы оценивается неоднозначно. В одних случаях влияния на оплодотворяющую способность эякулята не обнаруживается, в других – прослеживается значительное изменение спермограммы и нарушение фертильности. Многие авторы считают, что хирургическое лечение варикоцеле позволяет улучшить па-

раметры спермограммы. Однако несмотря на это, вопрос об истинном воздействии варикоцелэктомии на выраженность окислительного стресса остается открытым.

Классический анализ спермы, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в руководстве по исследованию и обработке эякулята человека (2010), не всегда позволяет выявить ультраструктурные изменения сперматозоидов, обуславливающие нарушения эмбрионального развития [5, 6]. Именно поэтому в последнее время большое внимание уделяется оценке дополнительных параметров эякулята, в частности фрагментации ДНК сперматозоидов. Это нарушение целостности ДНК, связанное с патологической упаковкой хроматина или дефицитом протамина, оказывает негативное влияние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах вспомогательных репродуктивных технологий. У бесплодных мужчин выявляется высокий процент сперматозоидов с нарушением целостности ДНК – более 30%, у здоровых фертильных мужчин доля таких сперматозоидов не превышает 15%. Таким образом, следствием высокого уровня фрагментации ДНК могут стать уменьшение мужского фертильного потенциала, низкая частота наступления беременности, а также репродуктивные потери, что продемонстрировано в исследовании канадских авторов (2014) [7–9]. Группа иранских ученых изучила влияние уровня фрагментации ДНК сперматозоидов на привычное невынашивание беременности. У мужчин в таких парах регистрировался более высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, что указывает на возможную



связь между этим показателем и идиопатическими репродуктивными потерями [10]. Все вышеперечисленное несомненно определяет актуальность проблемы фрагментации ДНК сперматозоидов и обуславливает необходимость ее изучения. Коррекция факторов, влияющих на генетический материал, которые несут сперматозоиды, необходима и крайне важна.

Цель исследования

Определить диагностическую ценность дополнительных спермальных тестов у мужчин с нарушениями фертильности при варикоцеле, их взаимосвязь с показателями спермограммы, а также влияние оперативного метода лечения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы

Варикоцелэктомия способна улучшать параметры спермограммы, но при этом зачатие происходит не всегда. В тех случаях, когда после варикоцелэктомии беременность в браке не наступает, может иметь место высокий индекс фрагментации ДНК сперматозоидов [7]. Следовательно, воздействие окислительного стресса продолжается, несмотря на проведенное хирургическое лечение. В таком случае можно предположить, что рациональным будет назначение после операции препаратов с антиоксидантным действием. В данном исследовании мы применяли Андродоз – сбалансированную комбинацию девяти активных веществ (аргинин, карнитин, коэнзим Q₁₀, карнозин, селен, глицирризиновая кислота, цинк, витамин Е, витамин А), повышающих качество эякулята путем воздействия на различные звенья патогенеза нарушений фертильности. Среди положительных эффектов комплекса – улучшение микроциркуляции, опосредованная стимуляция выделения тестостерона, детоксицирующее, антигипоксическое, репаративное действие, нормализация липидного и углеводного обменов, мощное антиоксидантное действие за счет влияния на активные формы не только кислорода, но и азота, торможение апоптоза, защита клеток репродуктивной системы человека от пов-

реждающего действия, что приводит к активизации сперматогенеза.

В исследовании приняли участие 80 мужчин из г. Барнаула в возрасте 22–35 лет (средний возраст $28,5 \pm 7,5$ года), которые обратились с жалобой на невозможность зачатия в браке в течение одного года – семи лет (в среднем $3 \pm 1,5$ года). Женский фактор бесплодия был исключен при обследовании половых партнерш у гинеколога. У всех пациентов было также диагностировано левостороннее варикоцеле второй степени. Другие патологические состояния, влияющие на показатели эякулята, отсутствовали. Испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- оперативные вмешательства в области простаты и мочевого пузыря в анамнезе;
- органические изменения тестикулы (крипторхизм, гипоплазия);
- нарушение гормонального статуса;
- повышение уровня антиспермальных антител;
- мочевиная инфекция;
- неврологические и психические заболевания;
- прием антибактериальных, противовоспалительных средств;
- лейкопермия;
- уровень общего простатического специфического антигена более 4 нг/мл;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Пациенты с левосторонним варикоцеле и бесплодием, соответствующие критериям включения/исключения, прошли комплексное андрологическое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, исследование гормонального статуса, исследование инфекционного статуса (мазок из уретры для анализа методом полимеразной цепной реакции), ультразвуковое исследование органов мошонки, трансректальное ультразвуковое исследование простаты, консультация генетика, анализ крови на антиспермальные антитела, спермограмма. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010) [11]. Мужчины перед сдачей спермы для анализа воздерживались от половой жизни,

бани, сауны, употребления алкоголя, приема лекарственных препаратов в течение двух – пяти дней (в среднем три дня). Способом получения спермы для анализа была мастурбация. Дополнительно определялись фрагментация ДНК сперматозоидов методом хроматиновой дисперсии и уровень антиспермальных антител класса иммуноглобулина G методом прямого МАР-теста.

После проведенного обследования все пациенты подвергались варикоцелэктомии по методике Мармара. Пациенты первой группы (n = 42) в послеоперационном периоде спермопротективную терапию не получали. Пациентам второй группы (n = 38) с первого дня после операции был назначен Андродоз по два драже два раза в сутки в течение шести месяцев. Результаты спермограммы и дополнительных спермальных тестов оценивались до операции и через шесть месяцев после нее.

Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами. Проводился расчет числовых характеристик клинико-лабораторных показателей:

- среднего и его стандартной ошибки (для количественных нормально распределенных признаков);
- медианы и интерквартильных интервалов (для количественных показателей с отличным от нормального видом распределения);
- относительные частоты (для качественных данных).

Значимость различий средних значений в независимых выборках определялась с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных признаков при нормальном распределении данных и равенстве дисперсий), непараметрических критериев Манна – Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова – Смирнова (для количественных показателей при распределении, отличном от нормального, или различных дисперсиях), относительных частот по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков). Разницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное

Урология



Таблица 1. Гормональный профиль пациентов обеих групп до и после лечения

Показатель	Норма	Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 38)	
		до операции	после операции	до операции	после операции + АндроДоз
Общий тестостерон, нмоль/л	8–38	25,7 ± 1,4	26,1 ± 2,1	26,6 ± 2,4	27,1 ± 2,3
Лютеинизирующий гормон, МЕД/мл	4–11	6,7 ± 0,3	7,1 ± 0,5	7,2 ± 0,7	7,1 ± 0,6
Фолликулостимулирующий гормон, МЕД/мл	1,5–12,4	7,1 ± 0,3	7,2 ± 0,4	6,6 ± 0,5	6,5 ± 0,4
Пролактин, МЕД/мл	58–475	365 ± 10,4	345 ± 12,3	321 ± 11,5	316 ± 10,3
Эстрадиол, пг/мл	15–71	37 ± 2,4	34 ± 2,4	46 ± 5,4	36 ± 5,1
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	0,4–4,0	2,5 ± 0,04	2,4 ± 0,03	2,2 ± 0,04	2,1 ± 0,03

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

Показатель	Норма (ВОЗ, 2010)	Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 38)	
		до операции	после операции	до операции	после операции + АндроДоз
Объем эякулята, мл	> 1,5	2,3 ± 0,21	2,5 ± 0,22	2,2 ± 0,24	4,1 ± 0,22 ¹
Вязкость эякулята, см	< 2	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02	0,3 ± 0,01	0,3 ± 0,02
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	> 15	48,6 ± 2,7	67,5 ± 2,3	41,8 ± 2,4	81,6 ± 2,6 ^{1,2}
Жизнеспособность, %	> 58	72,4 ± 2,2	81,7 ± 2,5	66,5 ± 2,3	90,2 ± 2,5 ²
Общая подвижность, %	> 40	32,6 ± 2,6	44,6 ± 2,8	32,1 ± 2,8	66,4 ± 2,7 ^{1,2}
Сперматозоиды с нормальной морфологией, %	> 4	32 ± 2,7	36,6 ± 3,1	30,2 ± 2,3	48,5 ± 2,7 ^{1,2}
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0–1	1 ± 0,02	1 ± 0,01	1 ± 0,03	1 ± 0,01

¹ Статистически значимая разница между группами (p < 0,05).

² Статистически значимая разница между показателями до и после лечения (p < 0,05).

Таблица 3. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов обеих групп до и после лечения, %

Интерпретация данных	Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 38)	
	до операции	после операции	до операции	после операции + АндроДоз
0–15% – вариант нормы	33 ± 2,8	22 ± 2,7 ¹	35 ± 2,8	10 ± 3,2 ^{1,2}
15–30% – промежуточные значения				
> 30% – патология				

¹ Статистически значимая разница между показателями до и после лечения (p < 0,05).

² Статистически значимая разница между группами (p < 0,05).

распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (s) в формате M ± s. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) [12].

Результаты

У пациентов обеих групп не выявлены нарушения гормонального профиля, структурные изменения органов

мошонки (помимо левостороннего варикоцеле) и предстательной железы (табл. 1).

До операции у всех пациентов объем, вязкость, количество сперматозоидов, доля живых сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией были в пределах референтных значений (табл. 2), доля подвижных сперматозоидов – ниже референтных значений [13]. У пациентов второй группы после операции с последующим приемом АндроДоза отмечено статистически значимое повыше-

ние объема эякулята, концентрации сперматозоидов, подвижности, доли живых и морфологически нормальных сперматозоидов. У пациентов первой группы статистически значимых изменений в течение полугода после операции не произошло, хотя и наблюдалась тенденция к увеличению подвижности сперматозоидов (см. табл. 2).

В обеих группах до операции значения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов были патологическими. Во второй группе после проведенной операции с последующим приемом АндроДоза наблюдалось достоверное снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов до референтных значений. В первой группе у пациентов, подвергшихся только операции, уровень фрагментации ДНК сперматозоидов снизился до промежуточных значений (табл. 3).

Обсуждение

Несомненно, репродуктивные показатели спермограммы у мужчин с варикоцеле хуже, чем таковые у здоровых фертильных мужчин [14]. Однако во многих исследованиях наблюдается любопытная ситуация: при варикоцеле высокий уровень повреждения ДНК сперматозоидов наблюдается не только у мужчин с аномальными значениями спермограммы, но и у мужчин с нормоспермией [15]. Таким образом, в большинстве случаев ориентироваться на нормы ВОЗ (2010) при обследовании способности мужчин к зачатию с варикоцеле нерационально.

Использование дополнительных спермальных тестов, в частности определение уровня фрагментации ДНК, в нашем исследовании было оправданно – у мужчин наряду с ухудшением основных показателей спермограммы (ВОЗ, 2010) отмечался повышенный уровень фрагментации ДНК. Вероятно, данные изменения обусловлены воздействием свободных радикалов на ДНК сперматозоидов. Кроме того, можно выделить взаимосвязь подвижности сперматозоидов с уровнем фрагментации ДНК. При воздействии на сперматозоиды H₂O₂ и альфа-облучением регистрировался высокий уровень фрагментации ДНК. Однако

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

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



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама



подвижные сперматозоиды были с интактной ДНК [16]. Нами были получены схожие данные: чем ниже был уровень фрагментации ДНК, тем выше доля подвижных сперматозоидов. Этот параметр может быть маркером повреждения ДНК. Результаты лечения (по основным показателям спермограммы и уровню фрагментации ДНК сперматозоидов) были лучше у пациентов, перенесших опе-

рацию по поводу варикоцеле и принимавших АндроДоз, что может быть обусловлено спермопротективным и антиоксидантным эффектом АндроДоза.

Выводы

Необходимо оценивать уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с варикоцеле даже при нормозооспермии (ВОЗ, 2010).

Оперативное лечение по поводу варикоцеле может улучшать состояние ДНК сперматозоидов, что увеличивает шанс зачатия, либо улучшать прогноз при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Применение АндроДоза позволило значительно улучшить параметры эякулята, в том числе снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. 🌐

Литература

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.
3. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1 // Nat. Rev. Urol. 2012. Vol. 9. № 12. P. 678–690.
4. Деревянко Т.И., Панченко И.А., Ефименко А.П. и др. Варикоцеле: оптимальный лечебно-диагностический подход и медицинская реабилитация репродуктивной функции // Курортная медицина. 2014. № 4. С. 47–53.
5. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 1. Suppl. P. 146–150.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999.
7. Воробьева О.А., Воскресенская А.В., Одинцов А.А., Филатов М.В. Мужское бесплодие и нарушение структурной организации хроматина сперматозоидов. Существует ли связь? // Проблемы репродукции. 2005. Т. 11. № 6. С. 56–62.
8. Spanò M., Bonde J.P., Hjøllund H.I. et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnan-
9. cy Planner Study Team // Fertil Steril. 2000. Vol. 73. № 1. P. 43–50.
9. Zini A., Albert O., Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards // Andrology. 2014. Vol. 2. № 3. P. 322–325.
10. Fernández-Gonzalez R., Moreira P.N., Pérez-Crespo M. et al. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring // Biol. Reprod. 2008. Vol. 78. № 4. P. 761–772.
11. Khadem N., Poorhoseyni A., Jalali M. et al. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions // Andrology. 2014. Vol. 46. № 2. P. 126–130.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000.
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO: Cambridge University Press, 2010.
14. Осадчук Л.В., Попова А.В., Ворошилова Н.А. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 77–81.
15. Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y. et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele // BJU Int. 2008. Vol. 101. № 12. P. 1547–1552.
16. Ramos L., Wetzels A.M. Low rates of DNA fragmentation in selected motile human spermatozoa assessed by the TUNEL assay // Hum. Reprod. 2001. Vol. 16. № 8. P. 1703–1707.

Rehabilitation of Patients with Male Infertility after Varicocelectomy

A.I. Neimark, B.A. Neimark, A.V. Davydov, I.P. Saldan, N.A. Nozdrachev

Altai State Medical University, Barnaul

Contact person: Boris Aleksandrovich Neimark, neimark.b@mail.ru

The results of the study, which determined the diagnostic value of additional sperm tests in men with fertility disorders in varicocele, their interconnections with the indicators of semen analysis, as well as the influence of surgical treatment on the level of sperm DNA fragmentation. The study involved 80 men with infertility in marriage, and left-sided varicocele of the second degree. All patients underwent varicocele on Marmara methodology. After surgery the part of the patients (n = 38) took AndroDoz for six months. The remaining patients (n = 42) did not receive sperm protective therapy. As the examination showed, along with the violation of the main indicators of the semen analysis, all patients had an increased level of DNA fragmentation, which confirms the need to evaluate this indicator in men with varicocele even with normozoospermia. Surgical treatment in combination with the application of AndroDoz allowed improving significantly the parameters of the ejaculate, including reducing the level of DNA fragmentation of sperm.

Key words: varicocele, infertility, semen analysis, sperm DNA fragmentation, AndroDoz