

Клинические рекомендации по мужскому бесплодию: дискуссионные вопросы и необходимость достижения междисциплинарного консенсуса

Корнеев И.А., Аполихин О.И. Бабенко А.Ю., Боголюбов С.В., Божедомов В.А. Виноградов И.В. , Газимиев М.А. , Гамидов С.И., Ефремов Е.А. , Епанчинцева Е.А. , Жуков О.Б., Камалов А.А. , Кинунен А.А., Коган М.И. , Корсак В.С. , Красняк С.С., Моисеева И.В., Овчинников Р.И., , Петрищев В.С. , Рогозин Д.С. , Савзиханов Р.Т., Черных В.Б , Шурыгина О.В. (Рабочая группа по разработке российских клинических рекомендаций по мужскому бесплодию)

Корнеев Игорь Алексеевич, д.м.н., профессор, кафедра урологии ФГБОУВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины

Аполихин Олег Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Бабенко Алина Юрьевна., д.м.н., гл.н.с., руководитель НИЛ диабетологии института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней института медицинского образования НМИЦ им. В.А.Алмазова

Боголюбов Сергей Владимирович, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения ВРТ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" МЗ РФ, директор андрологической группы клиники NGC, Москва

Божедомов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель по андрологии и репродукции ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами президента Российской Федерации

Виноградов Игорь Владимирович - д.м.н., профессор, председатель МОО «Лига специалистов мужской репродукции», научный руководитель научно-практического центра «Репродуктивной и регенеративной медицины», Москва, Россия

Газимиев Магомед-С Алхазурович, д.м.н., профессор, директор Научно-технологического парка биомедицины, заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО

«Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор кафедры АГПиР ФПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Ефремов Евгений Александрович, – д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Жуков Олег Борисович, Руководитель урологического направления АО "Европейский Медицинский Центр", доцент кафедры эндоурологии ФПК медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН

Епанчинцева Елена Александровна, к.м.н., с.н.с. лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», к.м.н., с.н.с. лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, врач-эндокринолог «Новосибирский центр репродуктивной медицины» группа компаний «Мать и дитя»

Камалов Армаис Альбертович, профессор, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова

Кинунен Анна Александровна, врач-генетик, Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения "Диагностический центр (медико-генетический) ", Международный центр репродуктивной медицины.

Коган Михаил Иосифович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии- андрологии РостГМУ

Корсак Владислав Станиславович, д.м.н., профессор, Президент Российской ассоциации репродукции человека, генеральный директор Международного центра репродуктивной медицины

Красняк Степан Сергеевич, в.н.с. отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина,

ответственный секретарь Профильной комиссии Минздрава России по репродуктивному здоровью

Моисеева Ирина Валерьевна, зав. отделением ВРТ, врач акушер-гинеколог высшей категории ГБУЗ «МЦ «Династия»; главный специалист Министерства здравоохранения Самарской области по репродуктивному здоровью

Петрищев Владлен Станиславович, врач уролог-андролог, научный руководитель по андрологии медико-генетический центр «НоваКлиник», Москва, Россия

Рогозин Дмитрий Сергеевич Рогозин Д.С. – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ЮУГМУ, главный врач клиники репродукции «ДНК», Челябинск, Россия.

Савзиханов Руслан Темирханович, доцент кафедры урологии Дагестанского государственного медицинского Университета, главный врач медицинского центра Family, Махачкала, Россия

Черных Вячеслав Борисович, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», профессор кафедры общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Шурыгина Оксана Викторовна заведующая лабораторией ВРТ Центра лечения бесплодия Медицинской компании ИДК, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии человека Самарского государственного медицинского университета, доцент кафедры гистологии и эмбриологии ГБОУВПО «Самарский Государственный Медицинский Университет», Самара, Россия

Согласно опубликованным в 2023 г данным ВОЗ, бесплодие – это широко распространенная проблема, с которой в течении жизни в среднем сталкиваются примерно 17,5% жителей Земли - мужчин и женщин, проживающих на разных континентах, в странах с различными уровнями развития экономики и доступности медицинской помощи [1]. В последние годы появились публикации, свидетельствующие о снижении числа и концентрации сперматозоидов мужчин в большинстве стран мира, включая РФ [2 3], а также о негативном влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни мужчин на параметры эякулята и функциональные характеристики сперматозоидов [4]. Принимая во внимание сокращение численности населения и снижение рождаемости в нашей стране, а также учитывая увеличение числа бесплодных мужчин негативные социальные последствия проблемы бесплодия для пары, задача сохранения и восстановления репродуктивного здоровья является актуальной и, с учетом выявленных тенденций, требующей безотлагательного решения [5].

Исследования последних лет существенно расширили представления о многообразии механизмов, обеспечивающих реализацию репродуктивной функции на организменном, клеточном и молекулярном уровнях. Установлено, что вероятность наступления беременности зависит от большого числа мужских и женских факторов, определяющих копулятивную активность и созревание гамет, продвижение сперматозоидов и их взаимодействие с яйцеклеткой в женских половых путях, объединение материнского и отцовского пронуклеусов в зиготе, а также последующее развитие эмбриона и его имплантацию в эндометрий. В связи с этим для получения полноценного представления о состоянии репродуктивного здоровья столкнувшихся с проблемой бесплодия пациентов и поиска способов коррекции обнаруженных нарушений требуется разработка и внедрение методов диагностики, позволяющих выявить не только состояние органов и систем организма, но также функциональные характеристики половых клеток и особенности структуры молекул ДНК, а для преодоления проблемы бесплодия – междисциплинарного подхода с привлечением профессиональных компетенций врачей разных специальностей: урологов, акушеров-гинекологов, генетиков, эндокринологов, гематологов, терапевтов, врачей лабораторной диагностики, биологов и др.

С целью объединения усилий специалистов разного профиля и стандартизации подходов к проблеме бесплодия у мужчин по инициативе Российского общества урологов и главного внештатного уролога МЗ РФ академика Д.Ю.Пушкаря была сформирована наша междисциплинарная рабочая группа, которая разработала российские клинические рекомендации (КР) по мужскому бесплодию, они были одобрены научно-практическим советом МЗ РФ, размещены на сайте – рубрикаторе и действуют с 1 января

2022 г. по настоящее время [6]. Так как база медицинских знаний постоянно обновляется, приказом МЗ РФ определена необходимость пересмотра действующих положений КР и уровней их убедительности на регулярной основе - не реже одного раза в 3 года с учетом достоверности полученных новых данных [7]. В связи с этим по инициативе членов группы в программы научно-образовательных мероприятий федерального и регионального уровней неоднократно были включены доклады и дискуссии по вопросам профилактики и диагностики нарушений репродуктивной функции, лечения мужчин при бесплодии в паре, а также использования терминов и определений. Фрагменты этих обсуждений, представлены в настоящей статье с целью привлечения внимания к актуальным вопросам репродуктивной медицины и поиску возможных путей их решения.

Определение бесплодия. Кодирование бесплодия согласно Международной классификации болезней (МКБ).

Эксперты российских профессиональных сообществ урологов и акушеров-гинекологов разместили в КР по мужскому и женскому бесплодию [5, 8] разработанное в 2017 г международной группой специалистов научно-обоснованное определение бесплодия – «заболевания, характеризующегося невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером» [9]. Его неоспоримым достоинством является формирование представлений о паре мужчина-женщина, как единице репродуктивного здоровья, необходимости проведения их одновременного обследования и согласованного междисциплинарного взаимодействия при составлении плана лечения, направленного на рождение здорового ребенка. К его недостаткам можно отнести невозможность использования для обозначения основного диагноза (в том числе и ввиду отсутствия соответствующего бесплодию у пары кода МКБ-10) у обратившихся за консультацией мужчин, а также дихотомичность распределения значений (есть бесплодие или нет бесплодия) в границах заданного интервала времени, не позволяющую обозначить вариабельность различных и рекомендованных к количественной оценке показателей репродуктивной функции. Принимая во внимание приоритет профилактической медицины в вопросах сохранения репродуктивного здоровья, а также с учетом включения в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи диспансеризации мужчин по оценке репродуктивного здоровья представляется целесообразным дополнить КР фрагментами, позволяющими отразить тактику действий врача, направленных на выявление и устранение возможных нарушений репродуктивной функции до того, как пара столкнется с бесплодием.

Термин «репродуктивная функция» давно и широко используется в биологии и медицине для обозначения совокупности всех биологических процессов организма, приводящих к появлению новых организмов. Состояние этой функции может быть оценено путем измерения ряда клинических показателей, снижение которых можно «недостаточность репродуктивной функции» или «репродуктивную дисфункцию». МКБ-позволяет кодировать обращения к врачу с целью получения заключения о состоянии репродуктивной функции или проведения преконцепционной подготовки (Z31.6 «Общее консультирование и советы по восстановлению детородной функции»), в клиническом диагнозе следует также воспользоваться формулировкой «бесплодие в паре» для обоснования планов последующего обследования и лечения.

Из практики ведения бесплодных пар известно, что мужчины впоследствии могут добиться реализации репродуктивной функции, как в существующих, так и в других отношениях, поэтому, причисление всех мужчин, которым при попытках зачатия в течение 12 мес. не удалось добиться наступления беременности к бесплодным представляется избыточной диагностикой. Помимо возможного искажения статистических данных и несоответствия требованиям к качеству оказанной медицинской помощи [^{10 11}], такая гипердиагностика несет в себе риски, связанные со здоровьем и даже жизнью пациентов. Так, было установлено, что распространенность депрессии у мужчин с диагнозом «бесплодие» варьирует от 14% до 24%, что, в свою очередь, угнетает выработку тестостерона, снижает копулятивную функцию и приводит к снижению показателей эякулята, замыкая, таким образом, в проблеме бесплодия порочный круг. Более того, у 1-2% считающих себя бесплодными мужчин, отмечается суицидальная идеация [^{12 13 14 15}]. В связи с этим возникает потребность в формулировке мужского бесплодия, которая позволила бы обозначить только тех пациентов, у которых имеются нарушения, исключающие возможность зачатия естественным путем.

Бесплодие у пары может быть вызвано абсолютным бесплодием (стерильностью) мужчины и/или женщины, однако, чаще всего наблюдается относительное бесплодие, при котором имеется недостаточность репродуктивной функции мужчины и женщины по отношению друг к другу. Анализ КР, разработанных специалистами по репродуктивной медицине в разных странах мира показал, что формулировка диагноза «мужского бесплодия» в них либо отсутствует, либо сведена к перечислению снижающих репродуктивную функцию и имеющих самостоятельные коды в МКБ состояний в условиях отсутствия женской репродуктивной дисфункции. Такие формулировки не получили широкого распространения, так как при описанных состояниях мужчина может оставаться фертильным, к

тому же практически невозможно достоверно определить недостаточность репродуктивной функции мужчины по отношению к состоянию репродуктивного здоровья женщины. Международная группа экспертов ВОЗ предложила считать мужским бесплодием «любое заболевание репродуктивной системы мужчин, характеризующееся дисфункцией выброса спермы или отсутствием измеримого числа сперматозоидов в эякуляте». Так как это определение фактически соответствует понятию стерильности, т.е. абсолютного бесплодия, преимущества его практического применения очевидны – поставленный на основании таких критериев клинический диагноз легко обосновать, как при информировании пациента, так и при подготовке ответов на официальные запросы. Оно также поможет избежать ненужных переживаний у мужчин с ненулевыми значениями репродуктивной функции, так как врач вместо того, чтобы называть их бесплодными, будет использовать понятия «недостаточности репродуктивной функции» или «репродуктивной дисфункции», которые способствовали появлению проблемы бесплодия у пары. При этом упоминание словосочетания «бесплодие в паре» в клиническом диагнозе позволит обосновать использование у таких пациентов всего арсенала диагностических методов и лечебных мероприятий, описанных в КР Мужское бесплодие. В истории урологии похожие решения об изменении терминологии уже принимали ранее по отношению к практике оказания медицинской помощи мужчинам с нарушениями эрекции, отказавшись при этом от использования термина «импотенция», оказывавшего негативное влияние на мужчин.

Однако, предложенное экспертами ВОЗ определение мужского бесплодия также не лишено недостатков, так как не может быть применено в тех случаях, когда у всех обнаруженных сперматозоидов в эякуляте выявляются не позволяющие эффективно взаимодействовать с яйцеклеткой структурные или функциональные дефекты, например, при 100% некро-, астено- или глобулозооспермии, синдроме ацефалических сперматозоидов и др.). В связи с этим члены рабочей группы начали обсуждение возможности дополнения определения, рекомендованного ВОЗ формулировками, позволяющими расширить представление о формах мужского бесплодия [16].

Лабораторные методы исследования эякулята

Многие столкнувшиеся с проблемой бесплодия мужчины уже при первичном визите к урологу предъявляют результаты исследования эякулята. Этому в значительной степени способствуют появление доступной до пациентов информации по методам оценки репродуктивной функции в сети Интернета, а также появление КР по женскому бесплодию, согласно которым

необходимо направить партнера обратившейся женщины на проведение спермограммы и обследование у врача-уролога, так чтобы диагностика по поводу бесплодия началась у супругов одновременно.

Лабораторная диагностика эякулята широко применяется в урологической практике, определение его параметров дает возможность получить важные для оценки репродуктивного здоровья мужчины сведения о функции яичек и добавочных половых желез, расстройствах семяизвержения, воспалительных заболеваниях половых органов и инфекций, передающихся половым путём и др.^[17]. Стандартизацией подходов к проведению исследований и обработки эякулята человека на протяжении многих лет занимаются эксперты ВОЗ: 6-е дополненное и существенно переработанное по сравнению предыдущими версиями издание подготовленного ими руководства увидело свет в 2021 г, в нем подробно изложена техника выполнения базового анализа спермы (определения объема эякулята, концентрации сперматозоидов, общего числа сперматозоидов, доли подвижных сперматозоидов, включая доли быстрых и медленных прогрессивно-подвижных сперматозоидов, доли нормальных форм сперматозоидов, концентрации круглых клеток, доли живых сперматозоидов), а также тестов, относящихся к расширенному и углубленному исследованию эякулята ^[18], а в 2023 г. Российским институтом стандартизации был разработан отечественный стандарт «Исследование качества спермы базовое» (ГОСТ Р ИСО 23162-2023)^[19]. В дополнение к описанию методик лабораторной диагностики в последних изданиях руководства ВОЗ были представлены сведения о минимальных референсных значениях (5-й перцентиль и 95%-й доверительный интервал) базовых показателей спермы, полученной в когорте фертильных мужчин ^[20]. Изучение региональных особенностей распределения и референтных показателей тестов, входящих в базовое исследование эякулята у российских мужчин, было проведено в многоцентровом исследовании под руководством проф. В.А.Божедомова [15].

В связи с тем, что вероятность зачатия связана с количеством, жизнеспособностью, подвижностью и морфологией сперматозоидов, всем мужчинам, обратившимся по поводу бесплодия, должно быть рекомендовано базовое исследование эякулята. Исследуемые показатели у мужчин в норме варьируются в широких пределах в зависимости от разнообразных причин, включая длительность предшествующего воздержания, условий, в которых был получен эякулят, сезона года, времени суток и др., однако, часто анализа одной порции спермы оказывается достаточно для составления общего представления о состоянии репродуктивной функции и необходимости проведения дальнейшего обследования или лечения ^[21 22 23]. В опубликованном в 2010 г 5-м издании руководства ВОЗ были даны разъяснения о том, что параметры эякулята, лежащие в пределах 95%

доверительного интервала, не гарантируют фертильность, а мужчины, чьи семиологические характеристики попадают ниже минимальных референсных значений, не должны быть отнесены к категории бесплодных.

Систематический обзор работ, авторы которого поставили перед собой цель определить характеристики эякулята, свидетельствующие о бесплодии, пришли к выводу о том, что к ним можно отнести лишь азооспермию, некрозооспермию и глобулозооспермию [24]. К сожалению, ложное представление о том, что несоответствие критериям нормозооспермии следует рассматривать, как патологическое состояние или «мужской фактор бесплодия», получило широкое распространение. В связи с этим экспертной группой, в которую вошли российские специалисты – член-корреспондент РАН О.И.Аполихин и С.С.Красняк было принято решение из руководства ВОЗ издания 2021 г. удалить фрагмент с терминами для описания различных видов патозооспермии и, отказавшись от написания лабораторных заключений, основанных на сопоставлении результатов тестов с референсными значениями, предложить интерпретировать полученные результаты тестов клиницистам.

Несмотря на то, что отдельные параметры спермы не позволяют отличить бесплодных мужчин от фертильных, совокупная оценка показателей, полученных при базовом исследовании эякулята, может предоставить клинически полезную информацию. Российские и зарубежные исследователи выяснили, что наиболее информативными в отношении прогнозирования возможности зачатия естественным путем оказались расчетные показатели, отражающие число подвижных сперматозоидов: вероятность наступления беременности от мужчин, имевших менее 1 млн и от 1 до 5 млн подвижных сперматозоидов в эякуляте оказалась ниже по сравнению теми, у кого этот показатель превышал значение в 5 млн (отношения шансов составили 0,371 (0,215–0,64) и 0,505 (0,307–0,832 соответственно) [15²⁵ 26]). Кроме того, полученные при базовом исследовании эякулята значения могут оказаться ниже пороговых величин, определяющих дальнейшую маршрутизацию мужчин, обратившихся по поводу бесплодия.

Исследования последних лет показали, что способность мужчины к воспроизведению потомства может снижаться под действием неблагоприятных химических и физических факторов окружающей среды (пестицидов, бифенилов, тяжёлых металлов, высоких температур, ионизирующего излучения, загрязнения воздуха и др.), образа жизни, (злоупотребления алкоголем, курения, употребления наркотиков, питания с недостаточным содержанием витаминов и др.), а также сопутствующих заболеваний (варикоцеле, сахарного диабета, ожирения, инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов и др.). Оказалось, что одним из патогенетических механизмов снижения репродуктивной функции в таких

случаях является оксидативный стресс - избыточное формирование свободных радикалов – активных форм кислорода (АФК), вызывающих повреждение клеточных фрагментацию ДНК сперматозоидов (ФДС), что в итоге приводит к нарушению акросомальных реакций и капацитации, индукции апоптоза сперматозоидов и подавлению сперматогенеза, а также повышает риски невынашивания беременности и развития наследственных дефектов у плода [^{27 28 29 30}].

В связи с тем, что признаки оксидативного стресса выявляют также у 80% мужчин с идиопатическим бесплодием, а также у 30–40% мужчин с нормозооспермией при необъяснимом бесплодии, международная группа экспертов в 2019 г. предложила дополнить классификацию новой категорией - «Мужское бесплодие, обусловленное оксидативным стрессом». В настоящее время усилия исследователей направлены разработку методов его диагностики, позволяющих получать точные и воспроизводимые результаты, а также способов лечения, основанных на принципах доказательной медицины. [^{31 32 33 34 35 36}],

Полученные данные обуславливают необходимость более широкого внедрения методов исследования функциональных характеристик сперматозоидов. В настоящее время многие лаборатории уже применяют микроскопические, культуральные, молекулярно-генетические и иммунологические методы, но пополнение наших знаний о механизмах, регулирующих функцию сперматозоидов, постоянно открывает перспективы для появления новых диагностических тестов. Результаты, основанные на их применении в рамках научно-исследовательских работ, постепенно формируют представления о необходимости их внедрения в алгоритм обследования бесплодной супружеской пары. При разработке руководства эксперты ВОЗ в 2021 г к расширенным методам анализа отнесли расчёты индексов множественных дефектов сперматозоидов, тесты на фрагментацию ДНК и анеуплоидию сперматозоидов, определение содержания антиспермальных антител и незрелых герминогенных клеток, измерение числа лейкоцитов, CD45 и цитокинов в сперме, биохимические тесты для оценки функции добавочных половых желез (измерение содержания цинка, фруктозы, альфа-гликозидазы), а также исследование последовательно выделившихся порций эякулята. К методам углубленного анализа были отнесены тесты на определение оксидативного стресса и АФК, оценку состояния акросом и акросомальных реакций, хроматина, трансмембранных ионных токов и ионного транспорта, а также компьютерный анализ эякулята. Представления о клиническом значении этих тестов все еще формируются, и по ряду вопросов эксперты профессиональных сообществ не сходятся во мнениях и дают противоречивые комментарии [^{37 38 39}]. Законодательство некоторых стран позволяет при наличии информированного согласия

использовать при обследовании пациентов не рекомендованные к применению в клинической практике тесты, которые, в соответствии с мнением лечащего врача, могут предоставить необходимую для оказания медицинской помощи информацию. В РФ оказание медицинской помощи в соответствии с КР, одобренными научно-практическим советом Минздрава, является ведущим критерием, определяющим качество и безопасность медицинской деятельности, поэтому, они содержат только те диагностические тесты, которые ранее были утверждены в номенклатуре медицинских услуг. Из перечня, представленного руководством ВОЗ, в нее были включены спермограмма, тест "смешанная антиглобулиновая реакция сперматозоидов" и оценка фрагментации ДНК сперматозоидов. Над решением задачи по включению в номенклатуру остальных, указанных в руководстве ВОЗ тестов, работают эксперты под руководством Главного внештатного специалиста Минздрава по репродуктивному здоровью мужчин члена-корреспондента РАН, профессора О.И.Аполихина.

Тест «смешанная антиглобулиновая реакция» или MAR-тест на наличие антиспермальных антител в сперме относятся к категории иммунологических, позволяет судить о наличии на поверхности сперматозоидов IgA и IgG. По результатам исследования можно судить о нарушении целостности гемато-тестикулярного барьера и получить информацию об иммунологических причинах нарушений функции сперматозоидов, снижающих фертильность. Известно, что антиспермальные антитела способствуют агглютинации сперматозоидов, снижению их концентрации и подвижности, препятствуют свободному прохождению через цервикальную слизь и взаимодействию с яйцеклеткой. Продолжается дискуссия о том, какое значение теста следует считать достаточным для постановки диагноза иммунологического мужского бесплодия. Результаты недавно проведенного ретроспективного анализа данных более 10000 пациентов показали, что мужчины, имевшие 50% сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами не могли добиться зачатия только при наличии других снижающих репродуктивную функцию факторов, в то время как значение MAR-теста равное 100% могло быть единственной причиной бесплодия [⁴⁰].

Оценка уровня ФДС позволяет получить представление о доле сперматозоидов в эякуляте, имеющих разрывы молекул ДНК. Для его проведения применяется несколько методов, наибольшее распространение получили TUNEL-тест, окраска акридиновым оранжевым и SCSA, Comet анализ; тест на дисперсию хроматина и метод ник-трансляции. Отсутствие стандартизации выполнения этих исследований, различия мнений специалистов о пороговых значениях по каждому из них и различия значений, полученных при применении разных тестов для анализа одного и

того же образца спермы, а также недостаток работ, позволяющих получить представление о том, как использовать полученный результат при составлении плана лечения пациентов, привели к появлению противоречий в КР, разработанных профессиональными сообществами.

Большинство экспертов не поддерживает назначение этого теста при первичном обследовании мужчин, результаты мета-анализов указывают на целесообразность оценки ФДС при необъяснимом бесплодии и привычном невынашивании беременности [41 42] и ее недостаточно доказанную ценность для прогнозирования успеха лечения с применением ВРТ [43 44]. При этом, следуя указаниям ВОЗ, каждой лаборатории необходимо установить собственные референтные интервалы значений уровня ФДС в зависимости от применяемой методики и величин показателей прогностической ценности, рассчитанных по значениям теста у пролеченных больных с учетом результатов этого лечения.

Лечение

Мужчинам, у которых по результатам проведенного обследования были выявлены признаки, свидетельствующие о возможности улучшения репродуктивной функции и устранения бесплодия необходимо назначить лечение. Важным условием для начала лечения, целью которого является обеспечение последующего зачатия естественным путем, является согласование его плана с гинекологом. С этой целью при первичной консультации мужчины по поводу бесплодия урологу следует рекомендовать направить его партнершу на консультацию и обследование у гинеколога с целью оценки состояния и функции органов женской репродуктивной системы.

В тех случаях, когда возникает необходимость проведения лечения с применением ВРТ, задачей для уролога становится составление плана мероприятий по обеспечению наилучшего состояния репродуктивной функции мужчины к началу протокола - прекоцепционная подготовка, персонифицированная с учетом всех имеющихся факторов образа жизни, среды обитания и заболеваний и др. Она нередко требует междисциплинарного взаимодействия с терапевтами, эндокринологами, генетиками и согласования с гинекологом с учетом плана лечения женщины.

Анализ результатов обследования мужчин, обратившихся за медицинской помощью в связи с невозможностью зачатия естественным путем показал, что чаще всего наблюдается идиопатическое бесплодие. В связи с тем, что несоответствие результатов тестов при базовом исследовании эякулята референтным значениям, предложенным в руководствах ВОЗ, не свидетельствует о мужском бесплодии, формулировки определений

идиопатического бесплодия (бесплодие, при котором после обследования причины снижения показателей эякулята остаются нераспознанными) и необъяснимого бесплодия (бесплодие у мужчин с нормозооспермией при отсутствии женских факторов бесплодия) представляются устаревшими. Этим близким между собой понятиям, вероятно, можно дать общее определение, как бесплодия, причины которого остаются нераспознанными после проведенного обследования.

В арсенале врача имеется большой выбор препаратов для эмпирической терапии у таких пациентов, к ним относятся антиэстрогены, гонадотропины, витамины, минеральные добавки, метаболические средства – аминокислоты и их производные, а также пептидные препараты. Исследования, проведенные в России и за рубежом, показали, что они способствуют улучшению количественных и качественных показателей спермы, повышению частоты наступления беременности и рождения ребенка. Однако, научная доказательность их эффективности в настоящее время не позволяет точно ответить на вопросы «что делать?», «кому делать?» и «с какой целью делать?» с целью формулировки КР, чаще всего эти работы лишь свидетельствуют о достоверности различий показателей в группе пролеченных больных при сравнении с группой, получавшей плацебо. Так как на основании российских КР формируются стандарты оказания медицинской помощи, необходимо продолжение работ в этом направлении для получения представлений о типовых моделях нуждающихся в терапии пациентов и о том, какая доля получивших лекарство может достигнуть конечной цели лечения – рождения ребенка [^{45 46 47 48 49}], Кроме того, при оценке возможности включения в план лечения этих лекарственных средств с целью улучшения репродуктивной функции мужчин необходимо учитывать содержание инструкций к их применению [⁵⁰], в связи с этим следует отметить, что принятая в некоторых медицинских организациях практика согласования их использования не по назначению нелегитимными решениями врачебной комиссии не устраняет риски, имеющиеся у лечащего врача,

Для повышения репродуктивного потенциала мужчин с варикоцеле может применяться оперативное лечение как с целью обеспечения зачатия естественным путём, так и с целью повышения вероятности успеха применения ВРТ. Несмотря на то, что с позиций доказательной медицины наличие причинно-следственной связи между наличием варикоцеле и мужским фактором бесплодия еще предстоит установить, большинство исследователей подтверждают, что хирургическая коррекция клинически значимого варикоцеле может привести к повышению числа, подвижности, доли нормальных форм сперматозоидов и снижению фрагментации содержащихся в них молекул ДНК. При этом не было получено

убедительных доказательств преимуществ такого лечения для повышения вероятности зачатия или рождения ребенка [⁵¹⁵²⁵³⁵⁴⁵⁵⁵⁶].

Развитие представлений о роли оксидативного стресса в реализации снижающей репродуктивную функцию эффекта варикоцеле привело к появлению консервативных подходов к варикоцеле. Ранее было известно, что назначение препаратов, обладающих антиоксидантным действием после оперативного лечения, повышает вероятность нормализации параметров спермограммы. В связи с этим открылись перспективы для использования такого лечения мужчин с варикоцеле без применения операции в расчёте на подавление патогенетических механизмов угнетения сперматогенеза, снижения влияния АФК и повышения репродуктивного потенциала. Отечественным авторам удалось продемонстрировать заметные преимущества лечения пациентов с варикоцеле без операции антиоксидантами в достижении показателя рождения ребенка [⁵⁷]. С учетом противоречивости мнений специалистов и данных, полученных разными исследовательскими группами, возможно, что решение о целесообразности проведения лечения по поводу варикоцеле у мужчины при бесплодии следует рекомендовать принимать индивидуально, с учетом клинической значимости варикоцеле, принимая во внимание все аспекты состояния репродуктивной функции обоих супругов и личный опыт врача.

Показания к хирургическому получению сперматозоидов были определены приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», к ним относятся необструктивная и обструктивная азооспермия; расстройства эякуляции (аспермия, ретроградная эякуляция), 100% некрозооспермия. Этот приказ также регламентирует противопоказание к таким вмешательствам – острые инфекционные заболевания любой локализации и предоставляет возможность выбора врачом-урологом оптимального для каждого пациента способа получения сперматозоидов для последующего использования в программах ВРТ (чрескожных аспирационных биопсий придатков яичек - ПЕСА, открытых биопсий придатков яичек микрохирургической техники - МЕСА, чрескожных аспирационных биопсий яичка - ТЕСА, открытых биопсий яичка - ТЕСЕ, открытых биопсий яичка с применением 6-25-кратного оптического увеличения – микроТЕСЕ) [⁵⁸⁵⁹⁶⁰]. Однако, в связи с тем, что в сперматозоидах яичек значения индекса фрагментации ДНК сперматозоидов оказались меньше, чем в сперматозоидах эякулята ⁶¹, появились предложения у мужчин с повторными неудачными протоколами ВРТ и повышенным значением этого показателя применять для ИКСИ сперматозоиды, полученные из яичек хирургическим путём. Несмотря на то, что этот подход до сих пор считается экспериментальным и доказательность

его использования в рутинной клинической практике нуждается в доказательствах, целесообразно предложить в новую редакцию текста КР возможность применения такого лечения у отобранных пациентов по решению врачебной комиссии.

Другим вопросом для дискуссии с коллегами – специалистами по применению ВРТ может быть дополнение перечня ограничений для проведения женщине программы ЭКО некоторыми клиническими признаками мужчин - их супругов или партнеров, например, азооспермией, аспермией, 100% некроспермией до их устранения путем получения сперматозоидов хирургическим путем или применения донорской спермы. Это, в частности, позволит поставить перед парой вопрос о необходимости получить информированное добровольное согласие на применение донорской спермы до начала лечения и при отрицательных результатах биопсий яичек позволит избежать нерационального использования средств ОМС в парax, не согласных на ее применение.

Кроме того, в связи с тем, что не только при естественном зачатии, но и применении лечения с использованием ВРТ от состояния репродуктивной функции мужчин непосредственно зависят результаты оплодотворения ооцитов, развитие эмбриона, вероятность наступления и вынашивания беременности представляется целесообразным закрепить в КР по мужскому и женскому бесплодию, а также привычному выкидышу положения, указывающие на целесообразность консультации мужчин врачом-урологом как во всех случаях выявления бесплодия, так и после неудачных протоколов ЭКО, доля которых, к сожалению, на протяжении последних лет остается стабильно высокой. Такая консультация может быть полезна для уточнения причин неудач и назначения прекоцепционной подготовки с целью повышения вероятности успеха последующего лечения [6263]. Дополненный этими предложениями алгоритм действий врача при обращении мужчины по поводу бесплодия представлен на рисунке. Следуя алгоритму, после постановки клинического диагноза, обоснованного результатами проведенного обследования, необходимо назначить лечение по поводу выявленных заболеваний и оценить вероятные перспективы и сроки восстановления репродуктивной функции и последующего зачатия естественным путём. Их необходимо сопоставить с возможностью сохранения в течение этого времени репродуктивной функции жены (партнёрши), учитывая результаты ее обследования у врача-гинеколога, и, при наличии показаний, принять решение о преодолении бесплодия с применением ВРТ.

В завершение дискуссии хотелось бы выразить надежду, что совместными усилиями представителей различных профессиональных сообществ по

итогах коллегиального междисциплинарного обсуждения специалистами по репродуктивной медицине, мы сможем на основе клинических рекомендаций и используя персонифицированные подходы к лечению постоянно совершенствовать медицинскую помощь парам, стремящимся к рождению здорового ребенка. Мы предлагаем читателям журнала «Урология» принять участие в обсуждении представленных в этой статье дискуссионных вопросов и присылать свои комментарии и предложения в адрес Российского общества урологов: mail@oou.ru.

Рисунок 1. Алгоритм действий врача



Список литературы

- ¹ Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- ² Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update*. 2022; Nov 15:dmac035. doi:10.1093/humupd/dmac035.
- ³ Корнеев И.А. Сравнительная характеристика параметров эякулята мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины с 2016 по 2022 г. //Урологические ведомости. 2023. Т. 13. No 1. С. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved296569>
- ⁴ Szabó A, Váncsa S, Hegyi P, Váradi A, Forintos A, Filipov T, Ács J, Ács N, Szarvas T, Nyirády P, Kopa Z. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Jan 18;21(1):5. doi: 10.1186/s12958-023-01054-0. PMID: 36653793; PMCID: PMC9847125.
- ⁵ Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;4:4–13). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
- ⁶ Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Российское общество урологов, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 (дата размещения: 21.05.2021). Male infertility. Clinical recommendations. Russian Society of Urologists, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 (accessed: 02.11.2022) (In Russ.).
- ⁷ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" Доступно по <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038?index=1>
- ⁸ Женское бесплодие. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов, ООО «Российская ассоциация репродукции человека», 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1 (дата размещения:24.06.2021). Female infertility. Clinical recommendations. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian association of human reproduction, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 (accessed: 02.11.2022) (In Russ.).
- ⁹ Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393-406.
- ¹⁰ Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. *Experimental and clinical urology*.2019;4:4–13. Russian (Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;4:4–13). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
- ¹¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи", доступен по <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016?rangeSize=1>
- ¹² Kiani Z, Fakari FR, Hakimzadeh A, Hajian S, Fakari FR, Nasiri M. Prevalence of depression in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 Oct 11;23(1):1972. doi: 10.1186/s12889-023-16865-4. PMID: 37821902; PMCID: PMC10568846.
- ¹³ Wdowiak A, Bień A, Iwanowicz-Palus G, Makara-Studzińska M, Bojar I. Impact of emotional disorders on semen quality in men treated for infertility. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 Feb;38(1):50-58. PMID: 28456148.
- ¹⁴ Hanna E, Gough B. The social construction of male infertility: a qualitative questionnaire study of men with a male factor infertility diagnosis. *Sociol Health Illn*. 2020 Mar;42(3):465-480. doi: 10.1111/1467-9566.13038. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31773768.
- ¹⁵ Alosaimi FD, Altuwirqi MH, Bukhari M, Abotalib Z, BinSaleh S. Psychiatric disorders among infertile men and women attending three infertility clinics in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2015 Sep-Oct;35(5):359-67. doi: 10.5144/0256-4947.2015.359. PMID: 26506969; PMCID: PMC6074374.
- ¹⁶ Божедомов В.А., Корнеев И.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е., Камарина Р.А., Николаева М.А., Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н., Епанчинцева Е.А., Павлов В.Н., Камалов А.А. Референтные показатели базового анализа

эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности (многоцентровое поперечное ретроспективное исследование). Урология. 2023;5:55–62. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.00-00304/>

¹⁷ Ferlin A, Garolla A, Ghezzi M, Selice R, Palego P, Caretta N, Di Mambro A, Valente U, De Rocco Ponce M, Dipresa S, Sartori L, Plebani M, Foresta C. Sperm Count and Hypogonadism as Markers of General Male Health. *Eur Urol Focus*. 2021 Jan;7(1):205-213. doi: 10.1016/j.euf.2019.08.001. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31427194.

¹⁸ WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO2021

¹⁹ ГОСТ Р ИСО 23162-2023, Исследование качества спермы базовое. Требования и методы исследований Доступно по <https://protect.gost.ru/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=1&month=1&year=-1&search=&id=253692>

²⁰ Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, et al. Distribution of semen examination results 2020 –A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology*. 2021;9:817–822.

²¹ Rylander L, Wetterstrand B, Haugen TB, Malm G, Malm J, Bjørsvik C, Henrichsen T, Saether T, Giwercman A. Single semen analysis as a predictor of semen quality: clinical and epidemiological implications. *Asian J Androl*. 2009 Nov;11(6):723-30. doi: 10.1038/aja.2009.64. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19823177; PMCID: PMC3735324.

²² Корнеев И.А., Засеев Р.Д., Пашина О.Б., А.Э. Мамедов, П.С. Кондрашкин, О.А.Крылов. Изучение дневных колебаний показателей эякулята у доноров спермы // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 11–16

²³ И.А. Корнеев, Р.Д. Засеев, О.Б. Пашина, А.Э. Мамедов, А.М. Догов, О.А. Крылов. Анализ сезонной вариабельности показателей эякулята доноров спермы // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 28–35. doi: 10.17816/uroved8328-35

²⁴ Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. *Arab J Urol*. 2017 Nov 20;16(1):96-102. doi: 10.1016/j.aju.2017.10.005. PMID: 29713540; PMCID: PMC5922004.

²⁵ Hamilton JA, Cissen M, Brandes M, Smeenk JM, de Bruin JP, Kremer JA, Nelen WL, Hamilton CJ. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Hum Reprod*. 2015 May;30(5):1110-21. doi: 10.1093/humrep/dev058. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25788568.

²⁶ Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? *Hum Reprod*. 2021 Jul 19;36(8):2121-2133. doi: 10.1093/humrep/deab133. PMID: 34097024; PMCID: PMC8660554.

²⁷ Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, Finelli R, Leisegang K, Sengupta P, Barbarosie C, Parekh N, Alves MG, Ko E, Arafa M, Tadros N, Ramasamy R, Kavoussi P, Ambar R, Kuchakulla M, Robert KA, Iovine C, Durairajanayagam D, Jindal S, Shah R. Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians. *World J Mens Health*. 2020 Oct;38(4):412-471. doi: 10.5534/wjmh.200128. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32777871; PMCID: PMC7502318.

²⁸ Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):456-467.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018. PMID: 28865546.

²⁹ Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):2908-17. doi: 10.1093/humrep/des261. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791753.

³⁰ Aitken RJ. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol*. 2017 Sep;6(Suppl 4):S761-S764. doi: 10.21037/tau.2017.09.13. PMID: 29082208; PMCID: PMC5643656.

³¹ Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, Finelli R, Leisegang K, Sengupta P, Barbarosie C, Parekh N, Alves MG, Ko E, Arafa M, Tadros N, Ramasamy R, Kavoussi P, Ambar R, Kuchakulla M, Robert KA, Iovine C, Durairajanayagam D, Jindal S, Shah R. Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians. *World J Mens Health*. 2020 Oct;38(4):412-471. doi: 10.5534/wjmh.200128. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32777871; PMCID: PMC7502318.

³² Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):2908-17. doi: 10.1093/humrep/des261. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791753.

³³ Aitken RJ. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol*. 2017 Sep;6(Suppl 4):S761-S764. doi: 10.21037/tau.2017.09.13. PMID: 29082208; PMCID: PMC5643656.

- ³⁴ Agarwal A., Parekh N., Selvam M.K.P. et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019 Sep;37(3):296-312
- ³⁵ Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В., Божедомова Г.Е., Липатова Н.А., Камарина Р.Н., Охоботов Д.А., Камалов А.А Структура нарушений качества спермы у мужчин из бесплодных пар и алгоритм ведения таких пациентов в специализированных учреждениях третьего уровня. *Акушерство и Гинекология* 2020 №11 159-167 DOI<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.159-167>
- ³⁶ Корнеев И. А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы. *Урология* 2022;1:40–46.
- ³⁷ Sexual and reproductive health. EAU guidelines 2023 <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
- ³⁸ Summary: Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I (2020) https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnosis_and_treatment_of_infertility_in_men-uaa-asrm_guideline_part_1.pdf
- ³⁹ National institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline [CG156] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#investigation-of-fertility-problems-and-management-strategies>
- ⁴⁰ Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Cordeschi G, Santucci R, Francavilla S, Francavilla F. Prevalence of anti-sperm antibodies and relationship of degree of sperm auto-immunization to semen parameters and post-coital test outcome: a retrospective analysis of over 10 000 men. *Hum Reprod*. 2019 May 1;34(5):834-841. doi: 10.1093/humrep/dez030. PMID: 30927424.
- ⁴¹ Dai Y, Liu J, Yuan E, Li Y, Shi Y, Zhang L. Relationship Among Traditional Semen Parameters, Sperm DNA Fragmentation, and Unexplained Recurrent Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 4;12:802632. doi: 10.3389/fendo.2021.802632. PMID: 35058886; PMCID: PMC8764458.
- ⁴² Summary: Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I (2020) https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnosis_and_treatment_of_infertility_in_men-uaa-asrm_guideline_part_1.pdf
- ⁴³ Chen Y, Li W, Chen X. The Association of Sperm DNA Fragment and Assisted Reproductive Outcomes: A Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Sep 14;2022:1126616. doi: 10.1155/2022/1126616. PMID: 36158125; PMCID: PMC9492328.
- ⁴⁴ Ribas-Maynou J, Yeste M, Becerra-Tomás N, Aston KI, James ER, Salas-Huetos A. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2021 Aug;96(4):1284-1300. doi: 10.1111/brv.12700. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33644978.
- ⁴⁵ Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Корнеев И.А., Бабенко А.Ю. Влияние ингибиторов ароматазы на мужскую фертильность: обзор литературы. *Андрология и генитальная хирургия* 2023;24(4):32–41. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-32-41>
- ⁴⁶ de Ligny W, SmitsRM, Mackenzie-ProctorR, JordanV, FleischerK, de BruinJP, ShowellMG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5.
- ⁴⁷ Romeo M, Spaggiari G, Nuzzo F, Granata ARM, Simoni M, Santi D. Follicle-stimulating hormone effectiveness in male idiopathic infertility: What happens in daily practice? *Andrology*. 2023 Mar;11(3):478-488. doi: 10.1111/andr.13353. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36424882.
- ⁴⁸ Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 23;(8):CD005071. doi: 10.1002/14651858.CD005071.pub4. PMID: 23970458.
- ⁴⁹ Спивак Л.Г., Гамидов С.И., Аль-Шукри С.Х., Морозов А.О., Андросов А.А., Попова А.Ю., Куприянов Ю.А., Пушкарь Д.Ю. Оценка отдалённых результатов применения препарата Фертивелл: влияние на вероятность зачатия и исход беременности // *Урология*. – 2023. – №.6. – с.72-79.
- ⁵⁰ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г №1180-р. Доступно по <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205170014?index=1>
- ⁵¹ Аполихин О.И., Боголюбов С.В., Ефремов Е.А., Мсхалая Г.Ж., Красняк С.С. Результаты мультицентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>
- ⁵² Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В. Фенотип сперматозоидов при варикоцеле // *Андрология и генитальная хирургия*. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotip-spermatozoidov-pri-varikotsele> (дата обращения: 09.02.2024).

-
- ⁵³ Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О., Кастрикин Ю.В., Коздоба А.С., Гараев Т.И. Влияние варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины // ЭКУ. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-varikotsele-na-gormonalnyy-fon-i-reproduktivnyuyu-sistemu-muzhchiny> (дата обращения: 09.02.2024).
- ⁵⁴ Гамидов С.о., Павловичев А.А., Андранович С.В., Тажетдинов О.Х. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЦЕЛЕ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ // Фарматека. - 2010. - №18-19. - С. 44-48.
- ⁵⁵ Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):796-808. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.018. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21733620.
- ⁵⁶ Persad E, O'Loughlin CAA, Kaur S, Wagner G, Matyas N, Hassler-Di Fratta MR, Nussbaumer-Streit B. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD000479. DOI: 10.1002/14651858.CD000479.pub6.
- ⁵⁷ Крупин В.Н., Нашивочникова Н.А., Уездный М.Н. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия у пациентов с варикоцеле // Урологические ведомости. - 2021. - Т. 11. - №4. - С. 294-304. doi: 10.17816/uroved87550
- ⁵⁸ Витязева И.И., Боголюбов С.В., Дедов И.И. Современные технологии в лечении азооспермии методом микродиссекции тесе в программе эго-икси. Обзор литературы. Часть I // Пробл. эндокр.. 2012. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tehnologii-v-lechenii-azoospermii-metodom-mikrodisseksii-tese-v-programme-eko-iksi-obzor-literatury-chast-i> (дата обращения: 09.02.2024).
- ⁵⁹ Гасанов Н.Г., Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Макарова Н.П., Ушакова И.В., Лоран О.Б. Роль пункционной биопсии яичка в ведении пациентов с азооспермией // Research'n Practical Medicine Journal. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-punktsionnoy-biopsii-yaichka-v-vedenii-patsientov-s-azoospermiey> (дата обращения: 09.02.2024).
- ⁶⁰ Bouker A, Halouani L, Kharouf M, Latrous H, Makni M, Marrakchi O, Zouari R, Fourati S. Step-by-step loupes-mTESE in non-obstructive azoospermic men, a retrospective study. *Basic Clin Androl*. 2019 Jul 15;29:11. doi: 10.1186/s12610-019-0091-9. PMID: 31338196; PMCID: PMC6628476.
- ⁶¹ Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):456-467.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018. PMID: 28865546.
- ⁶² С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников^{1, 2}, А. Ю. Попова^{1, 2}, Н. П. Наумов¹, Н. Г. Гасанов¹ Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ 2017-3-18-С.28-36
- ⁶³ Mazzilli R, Rucci C, Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi FM, Foresta C, Ferlin A. Male factor infertility and assisted reproductive technologies: indications, minimum access criteria and outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2023 Jun;46(6):1079-1085. doi: 10.1007/s40618-022-02000-4. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633791; PMCID: PMC10185595.