

© Д.С. Рогозин, 2021
УДК 616.697
DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-3-118-126
ISSN 2308-6424



Мужская фертильность: обзор литературы апреля – июня 2021 года

Дмитрий С. Рогозин

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

В статье представлен обзор наиболее значимых публикаций, посвящённых теме мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи, а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II квартале (апрель – июнь) 2021 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: эффективности повторного микро-ТЕСЕ при необструктивной азооспермии, роли коронавирусной инфекции в мужской фертильности, влияния терапии тестостероном на сперматогенез, тестикулярного микролитиаза, электроэякуляции как способа получения сперматозоидов, вреда от ношения сотовых телефонов рядом с гениталиями, прогноза эффективности внутриматочной инсеминации, влияния старшего отцовского возраста на анеуплоидии сперматозоидов, а также значения микробиома для мужской фертильности.

Ключевые слова: внутриматочная инсеминация; вспомогательные репродуктивные технологии; мужское бесплодие; необструктивная азооспермия; старший отцовский возраст; тестикулярный микролитиаз; COVID-19

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

Поступила в редакцию: 11.08.2021. **Принята к публикации:** 08.09.2021. **Опубликована:** 26.09.2021.

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

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы апреля – июня 2021 года. Вестник урологии. 2021;9(3):118-126. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-118-126

Male fertility: a review of the publications from April – June 2021

Dmitriy S. Rogozin

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

The article provides an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria were considered the practical significance of the article, as well as the impact factor of the journal in which it was published, according to the SCImago Journal Rank (SJR). As a result, a list of 10 works published in the II quarter (April – June) of 2021 was formed. The review includes articles on the following issues: the effectiveness of repeated micro-TESE in non-obstructive azoospermia, the role of COVID-19 in male fertility, the effect of testosterone therapy on spermatogenesis, testicular microlithiasis, electroejaculation as a method of obtaining spermatozoa, harm from carrying cell phones near the genitals, prediction of the effectiveness of intrauterine insemination, the effect of advanced paternal age on sperm aneuploidy, and the importance of the microbiome for male fertility.

Keywords: intrauterine insemination; assisted reproductive technologies; male infertility; non-obstructive azoospermia; advanced paternal age; testicular microlithiasis; COVID-19

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

Received: 08/11/2021. **Accepted:** 09/08/2021. **Published:** 09/26/2021.

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

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: a review of the publications from April – June 2021. Vestn. Urol. 2021;9(3):118-126. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-118-126

Введение

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

10. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. Özman O, Tosun S, Bayazit N, Cengiz S, Bakircioğlu ME. Fertility & Sterility. 2021 Apr;115(4):915-921.

Методика микро-TESE, впервые предложенная П. Шлегелем в 1999 году [1], – наиболее эффективный способ хирургического получения сперматозоидов при необструктивной азооспермии (НОА). Микро-TESE показывает лучшие результаты по сравнению с простым TESE, потому что позволяет искать и находить небольшие «островки» сперматогенеза, которые могут быть пропущены при обычной TESE. Поэтому, возможно, и резонно выполнять микро-TESE после неудачной обычной TESE или TESA; согласно данным исследований, вероятность получения сперматозоидов даже в такой ситуации составляет около 46% [2]. Также не секрет, что многие специалисты предпринимают попытки повторных микро-TESE даже после уже проведенного ранее и потерпевшего неудачу микро-TESE.

В данной работе турецкие авторы как раз анализировали вероятность обнаружения сперматозоидов в ходе повторной микро-TESE после неудачной аналогичной процедуры [3]. На сегодняшний день это крупнейшее исследование подобного рода. Из 125 попыток повторной биопсии сперматозоиды были обнаружены в 23 (18,4%) случаях, что является довольно заметной и заслуживающей внимания вероятностью. При этом авторы проводили довольно осторожную фармакологическую стимуляцию сперматогенеза и делали это только больным с исходным андрогенодефицитом.

Можно выделить две возможные причины обнаружения сперматозоидов при повторной микро-TESE. Во-первых, процедура микро-TESE исключительно требовательна к опыту (количество выполненных операций) и квалификации хирурга (и его ассистента), а также к оснащению

операционной (качество операционного микроскопа) и квалификации эмбриолога. Многие хирурги проводят неполную ревизию всей ткани яичка, упуская потенциально до 30% больных с имеющимися сперматозоидами. Не меньшее значение имеет работа эмбриолога с полученной тестикулярной тканью. Причина неудачи первой процедуры может крыться в любом из этих моментов (или в их сочетании). Кроме того, повторная процедура может проводиться после предварительной фармакологической подготовки (если она не проводилась в первый раз) или после хирургического лечения варикоцеле (если оно сопутствует азооспермии). При этом примечательно, что авторы обсуждаемой работы не пытались повысить результаты при помощи какой-либо подготовки, что даёт нам очень простой посыл о том, что повторная биопсия в руках более опытной команды является разумной и целесообразной опцией.

9. Electroejaculation in men with spinal cord injury: a step-by-step video demonstration. Ibrahim E, Aballa TC, Brackett NL, Lynne CM. Fertility & Sterility. 2021 May;115(5):1344-1346.

Спинальная травма у молодых мужчин часто приводит к нарушениям эякуляции и, как следствие, к невозможности естественного зачатия, а также получения сперматозоидов для процедур ВРТ путём мастурбации. Если уровень повреждения спинного мозга находится ниже уровня T10, у 86% пациентов сперматозоиды могут быть получены способом «вибрационной стимуляции пениса». Однако, если процедура неэффективна или уровень повреждения расположен выше, методом выбора становится электроэякуляция. Нельзя назвать данные техники рутинными для клиник ВРТ. Однако врачам крупных центров репродукции периодически приходится решать такие вопросы. Процедура электроэякуляции не является технически сложной, однако требует специального оснащения и имеет несколько технических нюансов.

В данном выпуске журнала Fertility & Sterility авторы из Университета Майами предлагают познакомиться с подробной пошаговой видеопроцедурой о технике проведения электроэякуляции, а также о показаниях, подготовке больного и клинических результатах [4]. Перед нами материал, исключительно полезный для врачей, планирующих начать освоение методики электроэякуляции.

8. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. Hajizadeh

Maleki B, Tartibian B. Reproduction. 2021 Mar;161(3):319-331.

Авторы из разных стран продолжают публиковать множество работ, посвящённых влиянию COVID-19 на репродуктивную систему мужчин. В своих прошлых обзорах мы неоднократно освещали работы, демонстрировавшие негативное влияние коронавирусной инфекции на сперматогенез. Однако остаётся неясным, вызвано ли это прямым действием вируса на сперматогенный эпителий или опосредовано через системную или местную воспалительную (иммунную) реакцию. Кроме того, пока неизвестно являются ли эти нарушения стойкими или сперматогенез полностью восстанавливается через некоторое время после выздоровления. Последний момент является наиболее интересным, так как пока отсутствуют продолжительные продольные исследования, оценивающие динамику репродуктивных показателей у одних и тех же больных на долгой дистанции.

В данной работе [5] авторы, помимо базовых параметров спермограммы у больных, выздоровевших от COVID-19, анализировали также активность провоспалительных цитокинов и уровень окислительного стресса в эякуляте. При этом измерения проводились сразу после выписки пациентов из стационара, а затем через 10, 20, 30, 40, 50 и 60 дней.

При начальном измерении в группе больных COVID-19 обнаружены значимо худшие базовые показатели спермограммы и более высокий уровень фрагментации ДНК (по сравнению с контрольной группой). Статья не позволяет ознакомиться с точными средними значениями показателей в группах сравнения, однако в приведённых диаграммах бросаются в глаза тяжёлые нарушения спермограмм в группе COVID-19, в особенности в отношении концентрации и общего числа сперматозоидов (концентрация у больных после COVID-19 составляла в среднем около 10 млн/мл). Также обнаружены более высокие уровни провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса. К 60-му дню после выписки из стационара существенно снижались уровни провоспалительных цитокинов в сперме, однако сохранялись значимо более высокие (по сравнению с контрольной группой) уровни всех маркёров, кроме тумор-некротического фактора-а. Аналогичные результаты получены в отношении уровня окислительного стресса и фрагментации ДНК, хотя показатели существенно улучшились за время наблюдения, к уровню контрольной группы не приблизились даже к 60-му дню наблюдения.

Что наиболее тревожно, основные показатели спермограммы (концентрация, морфология, объём эякулята), которые были выражено нарушены сразу после выписки из стационара, не показали никакой положительной динамики за 60 дней наблюдения. Лишь прогрессивная подвижность показала значимую тенденцию к улучшению за время наблюдения, что, впрочем, не позволило ей вернуться к значениям контрольной группы.

Данная работа демонстрирует неутешительные результаты, согласно которым нарушения сперматогенеза после COVID-19 могут быть стойкими и сохраняются на 60-й день после полного выздоровления. Разумеется, для того, чтобы делать более обоснованные выводы, нужны работы, продольно оценивающие состояние сперматогенеза хотя бы после одного, а лучше после двух полных циклов сперматогенеза, то есть минимум через три месяца, а лучше – через шесть. Нет сомнений, что в ближайшее время мы увидим такие публикации.

7. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Human Reproduction. 2021 Mar 18;36(4):880-890.

Применение препаратов тестостерона у мужчин репродуктивного возраста вредит сперматогенезу, так как введение супрафизиологических доз андрогенов угнетает по принципу биологической обратной связи синтез собственных стероидов и гонадотропинов. Мужчина может получать андрогены, как по медицинским показаниям (для лечения гипогонадизма), так и для улучшения спортивных результатов. По самым скромным оценкам стероидные гормоны применяют 4-6% молодых спортсменов. Считается, что после непродолжительного курса тестостерона нормальные стероидо- и сперматогенез полностью восстанавливаются через 4 – 6 месяцев. Однако могут сохраниться стойкие нарушения, выраженность которых зависит от продолжительности применения андрогенов и от дозировок препаратов. Данные вопросы (сроки и скорость восстановления стероидо- и сперматогенеза, а также выраженность стойких нарушений) мало освещены в мировой литературе.

В данной работе авторы из Нидерландов наблюдали в течение 1 года за динамикой изменения уровня тестостерона и показателей спермограммы у 100 молодых мужчин после короткого курса терапии тестостероном [6]. Те-

тестостерон и спермограмму оценивали до курса (T0), сразу по его завершении (T1), через три месяца (T2) и через год (T3). Было установлено, что в результате применения тестостерона (сразу после курса) общее число сперматозоидов ожидаемо снизилось ниже референсных значений (ниже 40 млн) у 77% мужчин. Через три месяца уровень тестостерона вернулся к значениям, на которых был до лечения, тогда как общее число сперматозоидов в среднем составляло 62 млн, что было значимо ниже исходных показателей. И даже через год после отмены тестостерона общее число сперматозоидов оставалось ниже исходного уровня в среднем на 30 млн (Доверительный интервал, -59 – -0,4 млн). При этом у 11% пациентов через год отмечен уровень тестостерона ниже нормы, а у 34% мужчин число сперматозоидов осталось ниже референсных значений в 40 млн.

Таким образом, можно констатировать, что даже короткие курсы терапии тестостероном могут наносить стойкий ущерб сперматогенезу, который сохраняется даже через год наблюдения. Абсолютно недопустимо вводить тестостерон без медицинских показаний (например, для улучшения спортивных результатов) и крайне нежелательно применять андрогены по медицинским показаниям у мужчин, планирующих отцовство в будущем. Безусловно, данное исследование не отвечает на все вопросы. Было бы интересно узнать, будут ли меняться показатели сперматогенеза в дальнейшем, на более долгой дистанции. А также, можно ли повлиять на итоговые результаты, назначив больным какие-либо гормональные модуляторы (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, ХГЧ / ЛГ и / или препараты ФСГ).

6. Clinical and seminal parameters associated with testicular microlithiasis and its severity in males from infertile couples. D'Andrea S, Martorella A, Castellini C, Cordeschi G, Totaro M, Parisi A, Francavilla F, Necozone S, Francavilla S, Barbonetti A. Human Reproduction. 2021 Mar 18;36(4):891-898.

Тестикулярный микролитиаз – довольно частая случайная находка при УЗИ мошонки, которую ассоциируют с мужским бесплодием, а также с повышенным риском развития опухоли яичка в будущем [7]. Высказываются предположения, что данные изменения могут быть как приобретёнными вследствие перенесённых заболеваний (травма, воспаление, крипторхизм и т.д.), так и проявлением генетически детерминированного «синдрома тестикулярной дисгенезии», частью которого могут также вы-

ступать бесплодие, крипторхизм и повышенный риск герминогенных опухолей яичка. Однако клиническое значение данной находки неясно. Единственное влияние, которое она оказывает на лечебно-диагностическую тактику, – это большая онкологическая настороженность. В прошлой редакции клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) существовала рекомендация выполнять биопсию яичка при обнаружении микролитиаза в стремлении не пропустить опухолевый процесс. Однако в новой редакции рекомендаций данная позиция была существенно ослаблена [8]. Теперь биопсию рекомендуют выполнять только при наличии ряда дополнительных факторов риска герминогенных опухолей, и данная рекомендация носит статус слабой («weak»). Связано это не столько с получением новых научных данных, сколько с тем, что врачи и пациенты в целом не были склонны следовать такой рекомендации. Проф. И.А. Корнеев, автор вышеупомянутой работы, отмечает, что после детального объяснения клинической ситуации, рисков и альтернатив ни один больной с микролитиазом не дал своего согласия на проведение биопсии и все они были мотивированы на самообследование и наблюдение уролога.

В данной работе итальянские авторы сравнили 100 больных с тестикулярным микролитиазом со 100 бесплодными мужчинами без микролитиаза [9]. При этом больных с микролитиазом дополнительно разделили на группы с «ограниченным» (менее 5 микрокальцинатов при УЗИ) и «классическим» (от 5 микрокальцинатов) микролитиазом. У пациентов с «классическим» микролитиазом были значимо меньше средний объём яичек и концентрация сперматозоидов, а также больший уровень ФСГ в крови. Также не было обнаружено значимой разницы между группами сравнения в отношении частоты факторов риска рака яичка или частоты состояний, ассоциированных с раком яичка.

Расширяя понимание проблемы, данная работа никак не меняет наших подходов к лечению больных после обнаружения тестикулярного микролитиаза. Судя по всему, микролитиаз не является причиной бесплодия или герминогенных опухолей. Хотя, вероятно, эти три проблемы являются сопутствующими друг другу проявлениями одного (врождённого или приобретённого) патологического состояния.

5. Male cellular telephone exposure, fecundability, and semen quality: results from two preconception cohort studies. Hatch EE, Willis SK,

Wesselink AK et al. Human Reproduction. 2021 Apr 20;36(5):1395-1404.

Существует мнение, что ношение мужчинами мобильного телефона в переднем кармане брюк способно негативно влиять на сперматогенез. Многие специалисты в рамках консультаций дают рекомендации мужчинам не располагать телефон рядом с гениталиями. Это положение основано на нескольких работах, продемонстрировавших негативное влияние радиочастотного излучения сотовых телефонов на сперматогенез. Их авторы отмечали повышение окислительного стресса и фрагментации ДНК, в экспериментах на животных было показано снижение числа и подвижности сперматозоидов, нарушение синтеза тестостерона. 11 исследований на людях были анализированы в рамках двух метаанализов, которые показали, что ношение телефона рядом с яичками незначительно негативно влияет на подвижность сперматозоидов.

В данной работе авторы сосредоточили своё внимание на клинических показателях «плодовитости», опросив и обследовав 3000 супружеских пар, планирующих беременность [10]. Под плодовитостью они понимали среднюю вероятность зачатия за один менструальный цикл, а также время (количество циклов), необходимое для достижения беременности. В результате было обнаружено незначительное снижение вероятности зачатия (если принять средний показатель за 1, то в группе мужчин, носивших телефон в переднем кармане брюк, он был немного ниже и составил 0,94). Интересно, что выраженность данного влияния существенно зависела от индекса массы тела. У мужчин с индексом массы тела менее 25 вероятность зачатия снижалась до 0,72 по сравнению со средним показателем, тогда как у мужчин с индексом массы тела более 25, данное влияние не отмечалось вовсе. Это очевидно связано с расстоянием от телефона до гениталий и объёмом тканей, разделяющих ткань яичка и источник радиочастотного излучения. Можно заключить, что, хотя авторы и не выявили существенного вреда от ношения телефона рядом с гениталиями, некоторое влияние на показатели плодовитости оно всё же оказывает, особенно у гипостеничных мужчин. Учитывая несложность такой коррекции образа жизни, вполне разумно рекомендовать мужчинам, готовящимся к зачатию, не носить мобильный телефон в переднем кармане брюк.

4. Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination

pregnancy rates. Muthigi A, Jahandideh S, Bishop LA, Naeemi FK, Shipley SK, O'Brien JE, Shin PR, Devine K, Tanrikut C. Fertility & Sterility. 2021 Jun;115(6):1454-1460.

Внутриматочная инсеминация (ВМИ) – самая простая и наименее инвазивная из процедур ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии). Однако, учитывая невысокую эффективность процедур ВМИ (от 10% до 20% за процедуру), отношение к ней у разных специалистов и клиник репродукции существенно различается. Тогда как одни проводят ВМИ только парам со слабо выраженным мужским фактором, другие (учитывая простоту и неинвазивность) рассматривают ВМИ как первый этап перед последующим ЭКО, выполняя иногда до трёх процедур даже при тяжёлом мужском факторе бесплодия. Очевидно, что тяжёлые нарушения сперматогенеза являются показанием к ИКСИ и проведение даже одной ВМИ (не говоря о нескольких процедурах) – бесполезная потеря времени и финансов. Но здесь сразу возникает вопрос о том, что, собственно, считать «тяжёлым мужским фактором» применительно к вероятности успеха ВМИ?

В данной работе авторы изучили взаимосвязь общего числа подвижных сперматозоидов после отмывания (TMSC, total motile sperm count) с вероятностью успеха ВМИ [11]. Проанализировано более 90 000 циклов ВМИ после предшествующей стимуляции овуляции. Наиболее высокая частота наступления беременности отмечена при уровне TMSC выше 9 млн, составляя 16%. Причём дальнейшее повышение TMSC (выше 9 млн) не приводило к существенному повышению вероятности наступления беременности. При ОЧПС менее 9 млн вероятность начинала значительно и неуклонно снижаться и в этой группе отмечена выраженная корреляция: чем ниже TMSC, тем ниже вероятность наступления беременности.

Таким образом, хотя авторы весьма осторожны с выводами, им очевидно удалось выделить критерий (TMSC более 9 млн) при котором можно рассчитывать на более или менее приемлемую вероятность успеха ВМИ. Однако следует заметить, что «TMSC после отмывания» не является частью рутинного исследования эякулята, и на обычном приёме андролога нам этот показатель, как правило, неизвестен. Впрочем, ничего не мешает назначать его перед принятием решения о ВМИ. Судя по всему, TSMC – самый ценный (со стороны мужчины) из факторов прогноза успеха ВМИ. Кроме того, если этот показатель так важен, то возникает мысль о простых способах его повышения. Например,

о том, чтобы объединять два последовательных образца эякулята, полученных с интервалом в несколько часов, что позволяет повысить TSMC в 1,5 – 3 раза [12].

3. Is there an association between paternal age and aneuploidy? Evidence from young donor oocyte-derived embryos: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Dviri M, Madjunkova S, Koziarz A, Madjunkov M, Mashiach J, Nekolaichuk E, Trivodaliev K, Al-Asmar N, Moskovtsev SI, Librach C. Human Reproduction Update. 2021 Apr 21;27(3):486-500.

Средний возраст отцовства неуклонно растёт, а с ним растёт актуальность вопроса лечения бесплодия у мужчин старшей возрастной группы, под которой принято понимать мужчин старше 40 лет. Возрастные изменения репродуктивной системы проявляют себя снижением клинических показателей плодовитости и ухудшением лабораторных параметров сперматогенеза, о чём мы неоднократно говорили ранее [13, 14]. Менее изученный вопрос – влияние возраста отца на частоту хромосомных нарушений, в особенности анеуплоидий эмбрионов, которые могут становиться причиной невынашивания беременности, неудач ВРТ, а также, возможно, заболеваний у ребёнка. С появлением и всё более широким внедрением в ежедневную практику технологии предимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А) стало возможным надёжно выявлять анеуплоидии эмбрионов, полученных при ЭКО перед их переносом в матку. Однако старший возраст отца на данный момент не является показанием для ПГТ-А, так как отсутствуют надёжные доказательства какого-либо влияния возраста мужчины на частоту анеуплоидий. Главной трудностью подобных исследований является невозможность проанализировать её изолированно от возраста матери, который доказанно влияет на частоту анеуплоидий эмбрионов. Один из способов решения этой проблемы – анализ эмбрионов, полученных с использованием донорских яйцеклеток

Авторы из Канады выполнили систематический обзор и метаанализ исследований, посвящённых этому вопросу [15]. В трёх ранних работах «низкого» качества, где использован метод FISH (флюоресцентная in-situ гибридизация), на третий день эмбрионального развития была обнаружена повышенная вероятность трисомий по 21, 18 и 13 хромосомам при возрасте мужчин старше 50 лет. При дальнейшем изучении одной работы «среднего» качества и трёх работ «высокого» качества, в которых

проводился поиск анеуплоидий на 5 – 6 день эмбрионального развития, не было обнаружено значимого влияния возраста отца на частоту анеуплоидий эмбрионов.

Таким образом, на данный момент нет оснований рассматривать старший возраст отца как показание к ПГТ-А. Однако заметим, что возраст отца доказанно коррелирует с некоторыми моногенными заболеваниями, такими как нейрофиброматоз и синдром Аперта, которые могут быть исключены при помощи ПГТ-М.

2. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A, Bisegna C, Gemma L, Giancane S, Pollini S, Antonelli A, Lagi F, Marchiani S, Dabizzi S, Degl'Innocenti S, Annunziato F, Maggi M, Vignozzi L, Bartoloni A, Rossolini GM, Serni S. Human Reproduction. 2021 May 17;36(6):1520-1529.

В продолжение темы о роли коронавирусной инфекции в мужской фертильности вышла ещё одна крупная статья итальянских авторов в журнале Human Reproduction. Авторы обследовали 43 мужчин, анализировали параметры спермограммы, а также методом ПЦР определяли наличие вируса в слюне, моче, сперме и моче после эякуляции [16]. Особенностью исследования было то, что наличие вируса определяли после получения отрицательного результата исследования ПЦР назофарингеального мазка (в среднем через 35 дней).

У 25% мужчин после выздоровления были отмечены тяжёлые нарушения в спермограмме в виде олиго-, крипто- или азооспермии. При этом выраженность нарушений прямо коррелировала с тяжестью течения заболевания. У 77% больных после выздоровления отмечали повышенную концентрацию провоспалительного маркера IL-8. Особой находкой данного исследования стало обнаружение вируса в образцах трёх пациентов через значительное время после выздоровления. При этом у одного пациента вирус был выявлен в сперме и моче после эякуляции. Напомним, что большинство предыдущих исследований (за исключением одного) не подтверждали наличие вируса в сперме ни во время болезни, ни после выздоровления.

Таким образом, несмотря на редкость такого события, вирус SARS-CoV-2 всё же может присутствовать в эякуляте и сохраняться там какое-то время после выздоровления. Кроме того, исследование ещё раз подтверждает негативное

воздействие перенесенной коронавирусной инфекции на параметры сперматогенеза (вплоть до азооспермии), причём тяжесть нарушений зависит от тяжести течения COVID-19.

1. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, Bessoff K, Vala A, Agarwal A, Sabanegh ES, Vij SC, Eng C. Eur Urol. 2021 Jun;79(6):826-836.

Инфекционные процессы репродуктивной системы – одна из самых часто выявляемых возможных причин мужского бесплодия, с которой традиционно связывают до 15% случаев бесплодия. Однако следует признать, что нам очень мало известно об истинной роли большинства микроорганизмов в процессах сперматогенеза. Тогда как одни микробы (хламидия тр. и др.) доказанно и несомненно наносят вред, другие являются частью нормального биоценоза, и их элиминация может принести вред репродуктивной системе. В ежедневной работе, научных дискуссиях и общении с коллегами приходится встречать полярные позиции по данному вопросу. Одни специалисты выступают за то, что диагностировать, лечить и вообще обращать внимание следует лишь на микробы из числа классических патогенов, возбудителей заболеваний, передающихся половым путём (ЗППП). Данная позиция безусловно ограничена, но ограничена она не чем иным, как отсутствием серьёзной доказательной базы по остальным микроорганизмам и, как следствие, клиническими рекомендациями. Другие специалисты, напротив, склонны лечить любую обнаруженную в половых путях инфекцию, что является гораздо более ущербным подходом.

Существует огромное число микроорганизмов, не только бактерий, но и грибов и вирусов [17], роль которых не установлена. Одни из них могут быть ассоциированы с бесплодием (чаще выявляться у бесплодных мужчин), но при этом повсеместно обнаруживаться у мужчин без каких-либо проблем с фертильностью. Ситуация осложняется ещё и тем, что традиционными методами мы способны выявлять менее 2% известных штаммов бактерий. Даже если бы у нас была возможность точно оценивать качественно и количественно всё биоразнообразие населения репродуктивной системы, мы всё равно не знаем, что потом с этой информацией делать. Что является патологией, а что – вариантом нормы?

К счастью, исследование микробиома различных органов является ярким трендом современной медицинской науки, в том числе и в нашей стране [18]. И мы постоянно получаем новые данные, что позволяет уточнять наши позиции и вносить изменения в лечебную тактику и клинические рекомендации. В журнале *European Urology* опубликовано исследование, оценивающее связь микробиома мочеполовой системы с бесплодием [19]. При этом авторы попытались провести параллели с микробиомом кишечника (гораздо более изученный вопрос). Для этого они изучили ректальные мазки, мочу и сперму методами секвенирования РНК и ДНК у бесплодных и здоровых мужчин, что позволило найти закономерности и отличия «микробного пейзажа» при бесплодии.

В сперме бесплодных мужчин было обнаружено повышенное α -разнообразие (большее количество видов бактерий) по сравнению со здоровыми мужчинами. Кроме того, зарегистрировано отчётливое β -разнообразие. Последнее проявляло себя тем, что по сравнению со здоровыми в сперме бесплодных мужчин было больше бактерий рода *Aerococcus*, а в ректальной мазке – меньше бактерий рода *Anaerococcus*. При этом количество *Aerococcus* обратно коррелировало с лейкоспермией и вязкостью эякулята, что не позволяет рассматривать данные микроорганизмы как вредоносные. Количество *Prevotella*, напротив, обратно коррелировало с концентрацией сперматозоидов. Неожиданно обилие микробов рода *Pseudomonas* прямо коррелировало с общим числом подвижных сперматозоидов. Интересной находкой стал тот факт, что микробный пейзаж в сперме заметно менялся после вазэктомии (значимо снижалось присутствие *Collinsella* и *Staphylococcus*), что доказывает вклад микробиома яичка и придатка. Что поразительно, наличие лейкоцитоспермии или повышенного окислительного стресса (которые традиционно ассоциируют с инфекционными процессами) никак существенно не влияли на профиль микробов в сперме. Интересным представляется тот факт, что у больных с варикоцеле значимо отличалось количество некоторых анаэробов, включая *Bacteroides* и *Peptoniphilus*.

Эта уникальная работа пока не позволяет нам сделать какие-то однозначные выводы и прямо сейчас поменять наши лечебные подходы. Но она даёт обильную почву для размышлений и закладывает фундамент для будущих работ в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14(1):131-5. DOI: 10.1093/humrep/14.1.131
- Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, Matsumiya K, Fujioka H, Okuyama A. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2006;175(4):1446-9; discussion 1449. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00678-6
- Özman O, Tosun S, Bayazit N, Cengiz S, Bakırcıoğlu ME. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2021;115(4):915-21. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.005
- Ibrahim E, Aballa TC, Brackett NL, Lynne CM. Electroejaculation in men with spinal cord injury: a step-by-step video demonstration. *Fertil Steril.* 2021;115(5):1344-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.012
- Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction.* 2021;161(3):319-31. DOI: 10.1530/REP-20-0382
- Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. *Hum Reprod.* 2021;36(4):880-90. DOI: 10.1093/humrep/deaa366
- Корнеев И.А., Зассеев Р.Д., Алоян А.А., Гринина А.А., Кондрашкин П.С., Макеев В.А., Фурин В.Е. Тестикулярный микролитиаз при мужском бесплодии: распространенность, алгоритм диагностики и лечения. *Урологические ведомости.* 2020;10(1):11-8. DOI: 10.17816/uroved10111-18
- Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands; 2020.
- D'Andrea S, Martorella A, Castellini C, Cordeschi G, Totaro M, Parisi A, Francavilla F, Necozione S, Francavilla S, Barbonetti A. Clinical and seminal parameters associated with testicular microlithiasis and its severity in males from infertile couples. *Hum Reprod.* 2021;36(4):891-8. DOI: 10.1093/humrep/deaa354
- Hatch EE, Willis SK, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Eisenberg ML, Sommer GJ, Sorensen HT, Rothman KJ, Wise LA. Male cellular telephone exposure, fecundability, and semen quality: results from two preconception cohort studies. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1395-404. DOI: 10.1093/humrep/deab001
- Muthigi A, Jahandideh S, Bishop LA, Naeemi FK, Shipley SK, O'Brien JE, Shin PR, Devine K, Tanrikut C. Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1454-60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.014
- Tur-Kaspa I, Dudkiewicz A, Confino E, Gleicher N. Pooled sequential ejaculates: a way to increase the total number of motile sperm from oligozoospermic men. *Fertil Steril.* 1990;54(5):906-9. PMID: 2226925.
- Рогозин Д.С., Миронов В.Н., Сергийко С.В., Рогозина А.А., Площанская О.Г. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;11(4):60-6. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66

REFERENCES

- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14(1):131-5. DOI: 10.1093/humrep/14.1.131
- Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, Matsumiya K, Fujioka H, Okuyama A. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2006;175(4):1446-9; discussion 1449. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00678-6
- Özman O, Tosun S, Bayazit N, Cengiz S, Bakırcıoğlu ME. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2021;115(4):915-21. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.005
- Ibrahim E, Aballa TC, Brackett NL, Lynne CM. Electroejaculation in men with spinal cord injury: a step-by-step video demonstration. *Fertil Steril.* 2021;115(5):1344-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.012
- Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction.* 2021;161(3):319-31. DOI: 10.1530/REP-20-0382
- Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. *Hum Reprod.* 2021;36(4):880-90. DOI: 10.1093/humrep/deaa366
- Korneyev I.A., Zasseev R.D., Aloyan A.A., Grinina A.A., Kondrashkin P.S., Makeev V.A., Furin V.E. Testicular microlithiasis in male infertility: prevalence, diagnosis and treatment algorithm. *Urology reports (St. – Petersburg).* 2020;10(1):11-8. DOI: 10.17816/uroved10111-18
- Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands; 2020.
- D'Andrea S, Martorella A, Castellini C, Cordeschi G, Totaro M, Parisi A, Francavilla F, Necozione S, Francavilla S, Barbonetti A. Clinical and seminal parameters associated with testicular microlithiasis and its severity in males from infertile couples. *Hum Reprod.* 2021;36(4):891-8. DOI: 10.1093/humrep/deaa354
- Hatch EE, Willis SK, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Eisenberg ML, Sommer GJ, Sorensen HT, Rothman KJ, Wise LA. Male cellular telephone exposure, fecundability, and semen quality: results from two preconception cohort studies. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1395-404. DOI: 10.1093/humrep/deab001
- Muthigi A, Jahandideh S, Bishop LA, Naeemi FK, Shipley SK, O'Brien JE, Shin PR, Devine K, Tanrikut C. Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1454-60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.014
- Tur-Kaspa I, Dudkiewicz A, Confino E, Gleicher N. Pooled sequential ejaculates: a way to increase the total number of motile sperm from oligozoospermic men. *Fertil Steril.* 1990;54(5):906-9. PMID: 2226925.
- Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya, O.G. Value of the «advanced paternal age» in the management of male infertility and assisted reproductive technologies. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;11(4):60-6. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66

14. Рогозин Д.С., Миронов В.Н., Сергийко С.В., Рогозина А.А., Площанская О.Г. Патфизиологические и генетические аспекты бесплодия у мужчин старшей возрастной группы. Проблемы репродукции. 2020;26(3):76-84. DOI: 10.17116/repro20202603176
15. Dviri M, Madjunkova S, Koziarz A, Madjunkov M, Mashlach J, Nikolaichuk E, Trivodaliev K, Al-Asmar N, Moskovtsev SI, Librach C. Is there an association between paternal age and aneuploidy? Evidence from young donor oocyte-derived embryos: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021;27(3):486-500. DOI: 10.1093/humupd/dmaa052
16. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A, Bisegna C, Gemma L, Giancane S, Pollini S, Antonelli A, Lagi F, Marchiani S, Dabizzi S, Degl'Innocenti S, Annunziato F, Maggi M, Vignozzi L, Bartoloni A, Rossolini GM, Serni S. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod. 2021;36(6):1520-9. DOI: 10.1093/humrep/deab026
17. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Морданов С.В., Крахоткин Д.В., Ильяш А.В., Коган М.И., Сизякин Д.В., Ибишев Х.С. Вирусурия как составляющая микробиоты мочи и ее значение для оценки состояния здоровья мочевого тракта: описательное клиническое исследование. Урология. 2020;(1):12-8. DOI: 10.18565/urology.2020.1.12-18
18. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. Урология. 2020;(2):16-22. DOI: 10.18565/urology.2020.2.16-22
19. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, Bessoff K, Vala A, Agarwal A, Sabanegh ES, Vij SC, Eng C. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. Eur Urol. 2021;79(6):826-36. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014
14. Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Pathophysiological and genetic aspects of infertility among men of older age. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(3):76-84. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603176
15. Dviri M, Madjunkova S, Koziarz A, Madjunkov M, Mashlach J, Nikolaichuk E, Trivodaliev K, Al-Asmar N, Moskovtsev SI, Librach C. Is there an association between paternal age and aneuploidy? Evidence from young donor oocyte-derived embryos: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021;27(3):486-500. DOI: 10.1093/humupd/dmaa052
16. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A, Bisegna C, Gemma L, Giancane S, Pollini S, Antonelli A, Lagi F, Marchiani S, Dabizzi S, Degl'Innocenti S, Annunziato F, Maggi M, Vignozzi L, Bartoloni A, Rossolini GM, Serni S. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod. 2021;36(6):1520-9. DOI: 10.1093/humrep/deab026
17. Naboka Yu.L., Gudima I.A., Mordanov S.V., Krakhotkin D.V., Il'yash A.V., Kogan M.I., Sizyakin D.V., Ibishev Kh.S. Virusuria as a component of the urine microbiota and its significance for assessing the health of the urinary tract: a descriptive clinical study. Urologiia. 2020;(1):12-8. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.1.12-18
18. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Prostatic secretion microbiota: a comparative analysis of the chronic prostatitis II and IIIA category. Urologiia. 2020;(2):16-22. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.2.16-22
19. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, Bessoff K, Vala A, Agarwal A, Sabanegh ES, Vij SC, Eng C. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. Eur Urol. 2021;79(6):826-36. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014

Сведения об авторах

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

Information about the authors

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