

# Новые подходы к терапии иммунной формы мужского бесплодия

**С.Х. Аль-Шукри** -  
заслуженный врач РФ,  
главный уролог Северо-Западного  
региона России,  
зав. кафедрой урологии  
с курсом урологии и клиникой,  
д.м.н., профессор



**С.Ю. Боровец** -  
д.м.н., старший научный  
сотрудник отдела урологии НИИ  
хирургии и неотложной  
медицины ПСПбГМУ  
им. акад. И.П.Павлова

ГБОУ ВПО  
«Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения РФ

Санкт-Петербург  
2015

## Введение

### • **Бесплодие в браке:**

это ненаступление беременности у половой партнерши в течение года при регулярной половой жизни без предохранения (ВОЗ, 2010 г.);

### • Частота иммунного фактора при мужском бесплодии 4-8%:

Neieschlag E. et al., 2010 – 8,0%;

Schaeffer L., 2011 – 4,5% ;

Jungwirth A et al. – EAU Guidelines, 2013 – 3,9%.

### • **Формы иммунного бесплодия:**

а) изоиммунное; б) аутоиммунное; в) смешанное.

## Антиспермальные антитела

• появляются при повреждении ГТБ (варикоцеле, крипторхизм, травма или хирургическое вмешательство, УГИ - перекрестный иммунитет);

• после вазэктомии - у 70% мужчин;

• представлены двумя классами иммуноглобулинов – IgA и IgG;

• определяются в яичках и плазме крови;

• IgA - образуются в яичках, придатках яичек, семенных пузырьках;

• IgG - поступают в яички из крови, сохраняются длительно;

• покрывают различные части сперматозоида (головку, тело, хвост)

• спермагглютинирующий и сперматотоксический эффекты, повреждают простату;

• У женщины в цервикальной слизи вырабатываются антитела против неповрежденных сперматозоидов.

## Диагностика иммунного бесплодия у мужчин

• Определение антиспермальных антител в плазме крови и в эякуляте;

• MAR–тест (mixed antiglobulin reaction): определение в эякуляте уровня антиспермальных антител (класса IgA и IgG);

• % нормальных прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов, покрытых АА/общее число сперматозоидов;

• В стандартной спермограмме сперматозоиды, покрытые АА расцениваются как нормальные, однако они не принимают участие в оплодотворении яйцеклетки.

## Истинные показатели прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов при различных показателях MAR-теста

| Показатели MAR-теста (%) | Показатели прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов (%) |    |    |    |    |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|----|----|----|----|
|                          | 32                                                        | 33 | 34 | 35 | 36 |
| 0                        | 32                                                        | 33 | 34 | 35 | 36 |
| 1                        | 32                                                        | 32 | 33 | 34 | 35 |
| 2                        | 31                                                        | 32 | 33 | 34 | 35 |
| 3                        | 31                                                        | 32 | 33 | 34 | 35 |
| 4                        | 31                                                        | 32 | 32 | 33 | 34 |
| 5                        | 30                                                        | 31 | 32 | 33 | 34 |
| 6                        | 30                                                        | 31 | 32 | 33 | 34 |
| 7                        | 30                                                        | 31 | 31 | 32 | 33 |
| 8                        | 29                                                        | 30 | 31 | 32 | 33 |
| 9                        | 29                                                        | 30 | 30 | 32 | 33 |
| 10                       | 29                                                        | 30 | 30 | 31 | 32 |

## Нормативные диапазоны показателей MAR-теста в зависимости от числа прогрессивно-подвижных форм

| Число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов (%) | Нормативный диапазон показателей MAR-теста (%) |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 36 и более                                           | 0 - 10                                         |
| 35                                                   | 0 - 9                                          |
| 34                                                   | 0 - 6                                          |
| 33                                                   | 0 - 4                                          |
| 32                                                   | 0 - 1                                          |

Диапазон показателей MAR-теста от 0 до 10% не является нормативным при значении числа прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов менее 35%.

## MAR-тест

- +MAR-test > 10%.

Традиционные методы лечения бесплодия при +MAR-test

- стероидные гормоны (преднизолон, кортизон).
- “отмывание” сперматозоидов от антиспермальных антител.
- внутриматочная инсеминация.
- ЭКО/ИКСИ.

Новые направления лечения:

- Мембранный плазмаферез;
- Иммуномодулирующая терапия (новые лекарственные препараты).

## Цель исследования (1)

- Изучить эффективность мембранного плазмафереза на динамику показателей сперматогенеза и MAR-теста, содержание Ig A, G, интерлейкина-8 в эякуляте у больных ХАП.

## Пациенты и методы (1)

- 10 мужчин, страдающих иммунной формой бесплодия (MAR-тест – более 10%);
- Возраст от 21 до 45 лет ( $31 \pm 6$  лет);
- Показатели MAR-теста: от 15 до 100% ( $40 \pm 8\%$ );
- 4 курса лечебного экстракорпорального мембранного плазмафереза (1 раз в неделю);
- Показатели сперматогенеза, содержание Ig A и G, интерлейкина-8 в эякуляте и MAR-теста оценивали до- и через месяц после лечения;
- Другого лечения больным не проводили.

Результаты (1):

- У всех 10 пациентов отмечено снижение показателей MAR-теста;
- В среднем произошло снижение показателя MAR-теста на 36%;
- У 8 из 10 (80%) пациентов произошло снижение показателя MAR-теста <10%;
- У одного мужчины со значением MAR-теста до лечения 100% отмечено снижение показателя в 10 раз.

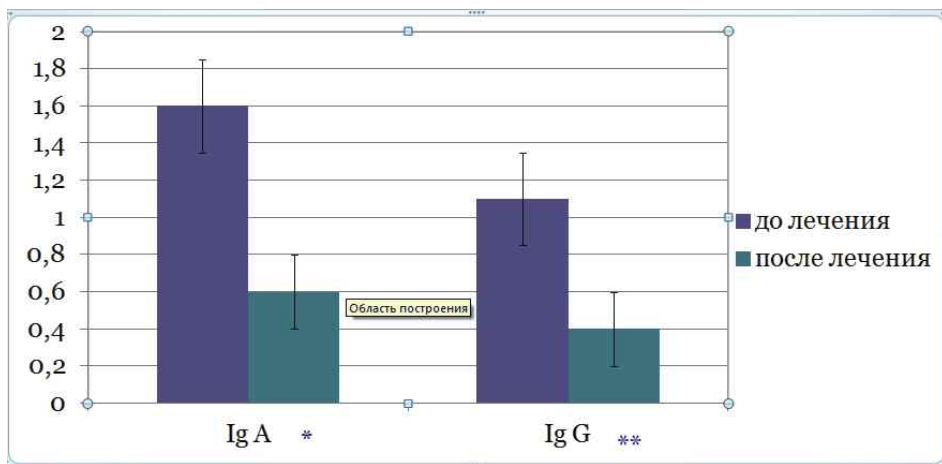
Влияние терапии плазмаферезом на микроскопические, биохимические и иммунологические показатели эякулята у больных ХАП ( $M \pm m$ )

| Показатели                                           | Больные ХАП        |                     |
|------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                                      | до лечения         | после лечения       |
| Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6/\text{мл}$ | 26,8 $\pm$ 11,60   | 35,0 $\pm$ 8,3      |
| Число прогрессивно-подвижных сперматозоидов, %       | 31,4 $\pm$ 3,6     | 45,2 $\pm$ 6,8*     |
| Число нормальных форм сперматозоидов (Kruger), %     | 4,2 $\pm$ 2,8      | 8,3 $\pm$ 3,4*      |
| MAR-тест, %                                          | 18,3 $\pm$ 5,6     | 6,4 $\pm$ 4,5*      |
| Интерлейкин-8, пкг/мл                                | 4425,0 $\pm$ 354,0 | 985,7 $\pm$ 235,0** |

\* - различия показателей до и после лечения достоверны ( $p < 0,05$ );

\*\* - различия показателей до и после лечения достоверны ( $p < 0,01$ ).

Динамика концентрации иммуноглобулинов А и G в эякуляте до и после лечения плазмаферезом (нг/мл) у больных ХАП.



\* - различия показателей до и после лечения достоверны ( $p < 0,01$ );

\*\* - различия показателей до и после лечения достоверны ( $p < 0,05$ ).

## **Выводы(1):**

- Лечебный экстракорпоральный мембранный плазмаферез эффективен при лечении тяжелых форм иммунного бесплодия у мужчин.
- Показанием к выбору данного метода лечения может быть повышение уровня MAR-теста более 50%.
- После курса лечения происходит уменьшение показателя MAR-теста в среднем на 36%, содержания Ig A,G и интерлейкина-8 в эякуляте.
- Мембранный плазмаферез приводит к улучшению показателей сперматогенеза у больных ХАП.
- Использование мембранного плазмафереза в некоторых случаях может быть альтернативой ВРТ.

## **Иммуномодулирующая терапия мужского бесплодия**

### **Простатилен & Простатилен-АЦ**

- В настоящее время известно о возможностях простатилена улучшать качество секрета предстательной железы и эякулята у больных хроническим абактериальным простатитом (ХАП).  
(Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Белоусов В.Я. и др., 2012)
- Простатилен-АЦ является новым комбинированным препаратом, выпускаемым в свечах, в состав которых входит простатилен (0,03г), цинка аргинил-глицината дигидрохлорид (в пересчете на цинка аргинил-глицинат 0,18 г).  
Патент РФ № 2430733. – 2011 - Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний предстательной железы

### **Цель исследования (2):**

сравнительная оценка влияния простатилена и простатилена-АЦ на динамику показателей MAR-теста и сперматогенеза у больных ХАП

### **Пациенты и методы (2)**

- 40 больных ХАП, страдающих бесплодием в браке.
- Возраст от 19 до 35 лет ( $26 \pm 4$  года).
- Назначали простатилен (19 больным) и простатилен-АЦ (21 больному) в свечах ежедневно курсом 10 дней.

- Критерии исключения: УГИ

(хламидии, мико- и уреоплазмы, HSV I и II типов, вирус Эпштейн-Барра, HPV, трихомониаз, гарднереллез и др.), рост условно-патогенной бактериальной флоры при исследовании эякулята более  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл.

- Показатели сперматогенеза оценивали до- и через 20 дней после лечения.

Другого лечения больным не проводили.

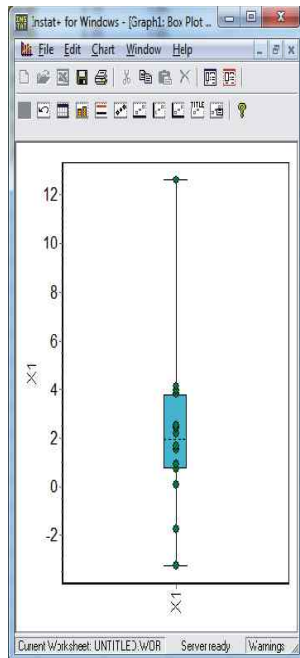
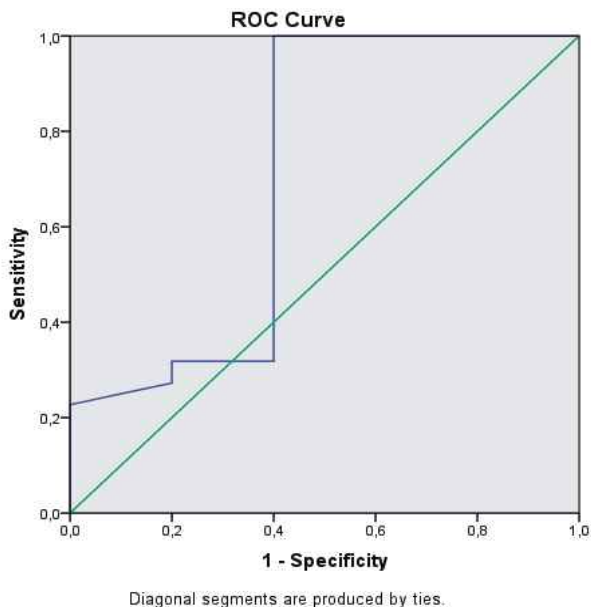
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние Простатилена и Простатилена-АЦ на показатели эякулята у больных ХАП (М и SD)

| Показатель                                                | Простатилен (n=19) |               |               | Простатилен-АЦ (n=21) |               |               |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------|
|                                                           | до лечения         | после лечения | P (Вилкоксон) | до лечения            | после лечения | P (Вилкоксон) |
| Объем эякулята                                            | 2,6(08)            | 2,6(0,7)      | 0,79          | 2,4(0,9)              | 2,5(0,6)*     | =0,018        |
| Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6$ /л             | 45,7(33,5)         | 50,8(39,7)    | 0,07          | 38,1(39,8)            | 38,4(41,2)*   | =0,03         |
| Число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов (A+B), % | 48,5(9,0)          | 51,4(8,6)*    | 0,03          | 41,8(15,6)            | 52,1(11,8)**  | <0,001        |
| Количество нормальных форм сперматозоидов, %              | 41,3(12,6)         | 44,7(11,9)*   | 0,02          | 30,1(15,5)            | 40,5(16,8)*** | <0,0001       |
| MAR-тест                                                  | 4,6(3,7)           | 4,8(3,2)      | 0,006         | 6,4(4,7)              | 2,5(2,2)***   | <0,0001       |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателями до лечения; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения.

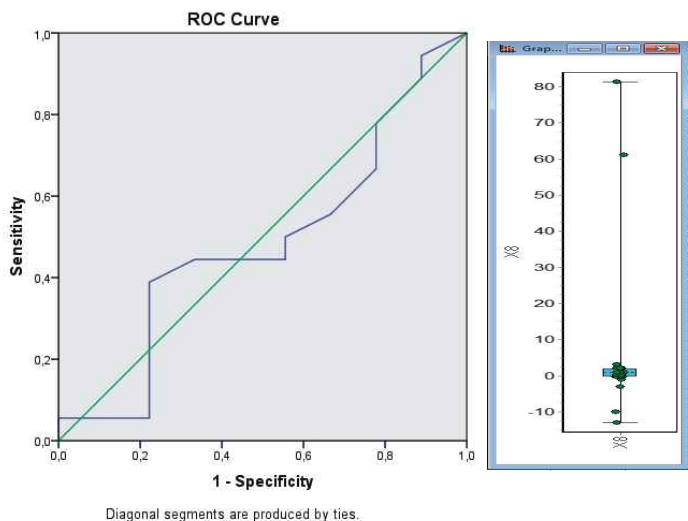
# Влияние Простатилена-АЦ на концентрацию свободного тестостерона в плазме крови до и после лечения в зависимости от возраста



ROC - анализ: AUC = 0.714  
 возраст 25 лет делит пациентов на 2 группы:  
 для старшей - эффективен,  
 Лучшая чувств. + специфичность = 1,0 + 0,6 = 1,6

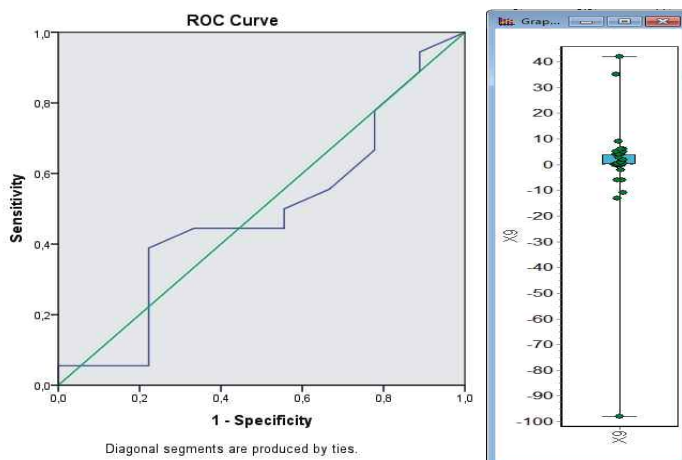
# Влияние Простатилена и Простатилена-АЦ на концентрацию сперматозоидов до и после лечения в зависимости от возраста

## Простатилен



ROC - анализ:  $AUC = 0.485$ , слишком мала, то есть эффект не зависит от возраста

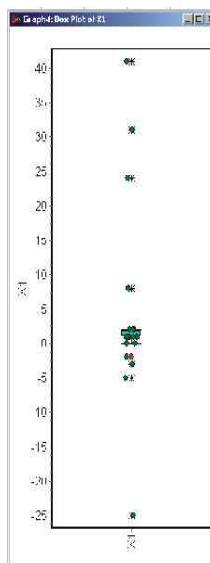
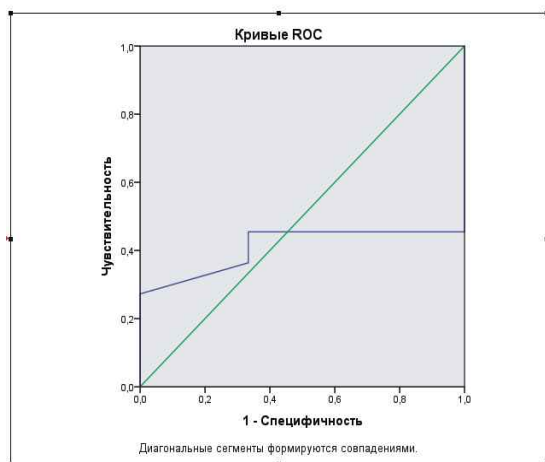
## Простатилен-АЦ



ROC - анализ:  $AUC = 0.476$ , слишком мала, то есть эффект не зависит от возраста

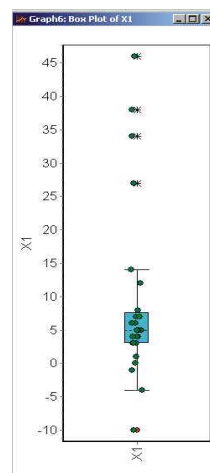
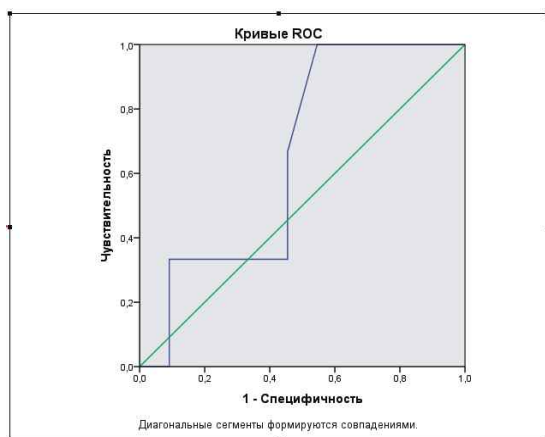
# Влияние Простатилена и Простатилена-АЦ на динамику числа нормальных форм сперматозоидов до и после лечения в зависимости от возраста

## Простатилен



ROC - анализ:  $AUC = 0.409$ ,  
 $AUC$  мала, т.е. эффект не зависит от возраста

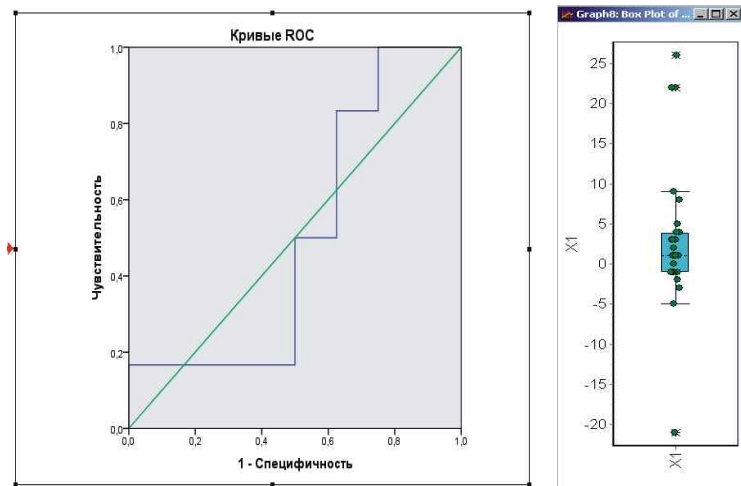
## Простатилен-ац



ROC - анализ:  $AUC = 0.652$ ,  
 эффект для всех возрастов

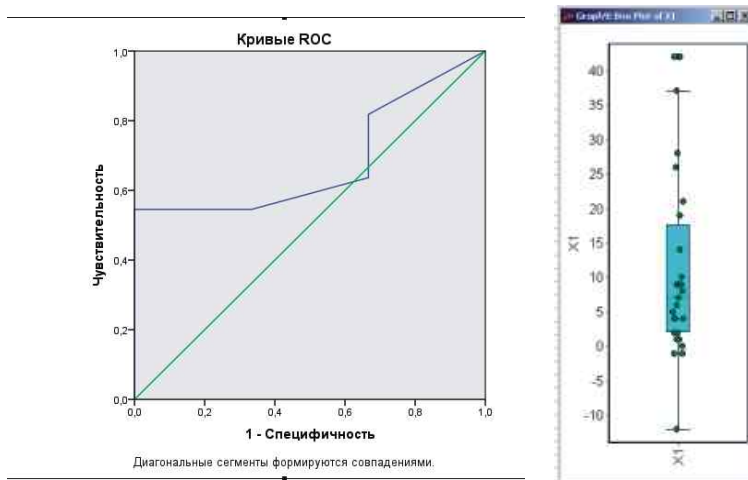
# Влияние Простатилена и Простатилена-АЦ на динамику числа прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов до и после лечения в зависимости от возраста

## Простатилен



ROC - анализ:  $AUC = 0.500$ ,  
AUC мала, т.е. эффект не зависит от возраста

## Простатилен-ац



ROC - анализ:  $AUC = 0.682$   
возраст от 31 год делит пациентов на 2 группы: для старшей - эффективен  
Макс чувств. + специфичность =  $0,545 + 1,00 = 1,545$

## **Выводы (2):**

1. Иммуномодулирующая терапия эффективна при лечении мужской формы иммунного бесплодия;
  2. Простатилен-АЦ уже через месяц от начала лечения способствует улучшению основных показателей фертильности у больных ХАП;
  3. Простатилен-АЦ (в сравнении с простатиленом) в большей степени влияет на повышение показателей прогрессивной подвижности сперматозоидов и числа их морфологически нормальных форм;
  4. Простатилен-АЦ более эффективно влияет на повышение числа прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов у больных ХАП в возрасте старше 31 года.
  5. Простатилен-АЦ способствует снижению числа антиспермальных антител, что дает основание назначать данный препарат при иммунных формах мужского бесплодия у больных ХАП.
- Простатилен-АЦ способствует повышению уровня свободного тестостерона у больных ХАП старше 25 лет.