



Российский университет
дружбы народов
RUDN University



БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ

Под редакцией члена-корреспондента РАН,
профессора В.Е. Радзинского

**2-е издание, переработанное
и дополненное**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	9
Список сокращений и условных обозначений	15
От авторов	17
Бесплодие: проблема пациента, семьи или общества?	20
Глава 1. Демографические тенденции начала XXI в.	
Парадоксы жизни на Земле. Эколого-репродуктивный диссонанс ...	29
1.1. Что может лежать в основе снижения рождаемости?	32
Глава 2. Фертильность. Оплодотворение и имплантация	34
2.1. Фертильность	34
2.2. Оплодотворение и имплантация	39
Глава 3. Бесплодие: дефиниции, эпидемиология, причины	43
3.1. Дефиниции	43
3.2. Эпидемиология	44
3.3. Этиология	45
Заключение	46
Глава 4. Женское бесплодие	53
4.1. Маточный и цервикальный факторы	53
4.2. Трубно-перитонеальное бесплодие	82
4.3. Ановуляторное бесплодие	93
4.4. Ожирение и фертильность	117
4.5. Эндометриоз и бесплодие	122
Глава 5. Мужское бесплодие	142
5.1. Актуальность проблемы	142
5.2. Этиология и эпидемиология	142
5.3. Патогенез и диагностика	145
5.4. Исследование эякулята	147
5.5. Лечение	154
Глава 6. Бесплодие неясного генеза	165
6.1. Распространенность бесплодия неясного генеза	165
6.2. Этиология и патогенез бесплодия неясного генеза	166
6.3. Диагностика	170
6.4. Лечение	171
Глава 7. Обследование бесплодной пары	180
7.1. Сроки и объем обследования	180
7.2. Оценка овариального резерва	184
7.3. Оценка состояния матки и маточных труб	188
7.4. Гормональное обследование при бесплодном браке	213

Глава 8. Индукция овуляции	231
8.1. Антиэстрогены (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и ингибиторы ароматазы)	233
8.2. Метформин	237
8.3. Гонадотропины	238
8.4. Хирургическая индукции овуляции	233
8.5. Контролируемая овариальная стимуляция	239
8.6. Протокол экстракорпорального оплодотворения в естественном цикле.....	241
Глава 9. Синдром гиперстимуляции яичников	250
Глава 10. Вспомогательные репродуктивные технологии	259
10.1. Инсеминация спермой донора	259
10.2. Донация ооцитов и особенности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего возраста	262
10.3. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида	270
10.4. Посттрансферная поддержка лютеиновой фазы	277
Глава 11. Вирус иммунодефицита человека и бесплодие	292
11.1. Эпидемиология вируса иммунодефицита человека	292
11.2. Репродуктивные проблемы ВИЧ-инфицированных пациентов	293
11.3. Вспомогательные репродуктивные технологии и ВИЧ-инфекция.....	294
11.4. Клинико-организационные основы деятельности наблюдательного отделения вспомогательных репродуктивных технологий.....	297
Глава 12. Здоровье детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий	304
Глава 13. Физиотерапия женского бесплодия	317
Глава 14. Материнская смертность после экстракорпорального оплодотворения	325
Глава 15. Правовые особенности лечения бесплодных супружеских пар	329
15.1. Юридические проблемы экстракорпорального оплодотворения	329
15.2. Правовое регулирование терапии бесплодия с использованием метода суррогатного материнства.....	349
Заключение.....	370
Приложение 1. Протокол модифицированного естественного экстракорпорального оплодотворения (канадский)	371
Приложение 2. Протокол модифицированного естественного экстракорпорального оплодотворения (японский).....	372
Приложение 3. Протокол модифицированного естественного экстракорпорального оплодотворения (шанхайский)	373

Приложение 4. Фармакокинетика и фармакодинамика индукторов овуляции	375
Приложение 5. Препараты для стимуляции овуляции	382
Приложение 6. Гестагены	408
Приложение 7. Необходимое оборудование для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида	414
Приложение 8. Алгоритмы физиотерапии при лечении женского бесплодия	416
Предметный указатель	421

CONTENTS

The participants of the publication	9
List of abbreviations and symbols	15
Preface	17
Infertility: problem of the patient, family or society?	20
Chapter 1. Demographic trends the beginning of the XXI century, paradoxes of life on the Earth. Ecological and reproductive dissonance	29
1.1. What could be the basis of fertility decline?	32
Chapter 2. Fertility. Fertilization and implantation	34
2.1. Fertility	34
2.2. Fertilization and implantation	39
Chapter 3. Infertility: definitions, epidemiology, causes.....	43
3.1. Definition	43
3.2. Epidemiology.....	44
3.3. Etiology	45
Conclusion	46
Chapter 4. Female infertility	53
4.1. Uterine and cervical factors	53
4.2. Tubal-peritoneal infertility	82
4.3. Anovulatory infertility	93
4.4. Obesity and fertility.....	117
4.5. Endometriosis and infertility	122
Chapter 5. Male infertility	142
5.1. Relevance of the problem	142
5.2. Etiology and epidemiology	142
5.3. Pathogenesis and diagnostics	145
5.4. Sample ejaculate test	147
5.5. Treatment	154
Chapter 6. Unexplained infertility.....	165
6.1. Prevalence of unexplained infertility	165
6.2. Etiology and pathogenesis of unexplained infertility	166
6.3. Diagnostics	170
6.4. Treatment	171

Chapter 7. Examination of the infertile couple	180
7.1. Timing and scope of examination	180
7.2. Assessment of ovarian reserve.	184
7.3. Assessment of the uterus and fallopian tubes	188
7.4. Hormonal screening in infertile couples.	213
Chapter 8. Ovulation induction	231
8.1. Antiestrogens (selective estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors)	233
8.2. Metformin	237
8.3. Gonadotropins	238
8.4. Controlled ovarian stimulation	239
8.5. Pure and modified protocol of in vitro fertilization in the natural cycle	241
Chapter 9. Ovarian hyperstimulation syndrome	250
Chapter 10. Assisted reproductive technologies	259
10.1. Insemination with donor sperm	259
10.2. Oocytes donation and peculiarities of assisted reproductive technologies the older women	262
10.3. Intracytoplasmic sperm injection	270
10.4. Post-transfer luteal phase support	277
Chapter 11. The human immunodeficiency virus and infertility	292
11.1. Epidemiology	292
11.2. Reproductive issues in HIV-infected patients	293
11.3. Assisted reproductive technologies in HIV-infected patients	294
11.4. Clinical and organizational activity basis of the observation Department assisted reproductive technologies	297
Chapter 12. Health of children born as a result of application of assisted reproductive technologies	304
Chapter 13. Physical therapy of female infertility	317
Chapter 14. Maternal mortality after in vitro fertilization	325
Chapter 15. Legal aspects of treatment of infertile couples	329
15.1. Legal problems of in vitro fertilization	329
15.2. Legal regulation of fertility treatment, using the method of surrogacy	349
Conclusion.....	370
Appendix 1. The Canadian protocol of modified natural in vitro fertilization	371
Appendix 2. The Japanese protocol of modified natural in vitro fertilization	372

Appendix 3. The Shanghai protocol of modified natural in vitro fertilization	373
Appendix 4. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ovulation inducers	375
Appendix 5. Ovulation stimulated drugs	382
Appendix 6. Gestagens	408
Appendix 7. Equipment necessary for intracytoplasmic sperm injection (ICSI)	412
Appendix 8. Algorithms of physiotherapy in the treatment of female infertility	416
Index.....	421

БЕСПЛОДИЕ: ПРОБЛЕМА ПАЦИЕНТА, СЕМЬИ ИЛИ ОБЩЕСТВА?

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота бесплодия в мире составляет 10–15% и не имеет тенденции к снижению. Согласно статистике Росстата, его уровень в России — 224,2 на 100 тыс. женщин в возрасте 18–49 лет. На основе данных медицинской статистики проведенный расчет **потерь** потенциальных рождений, связанных с бесплодием **женского** населения страны, в 2014 г. составил 618,6 тыс. Общеизвестно, что проблема бесплодия вышла далеко за границы медицины и влечет за собой демографические, социальные и психологические последствия. Тем не менее ключ к преодолению бесплодия лежит именно в плоскости акушерства, гинекологии, андрологии и репродуктивной медицины. Причины бесплодия, будучи давно известны и якобы всесторонне изучены, оставляют специалистам множество вопросов. Оценить вклад каждого возможного фактора с позиции доказательной медицины, выявить контрверсионность научных данных, а отсюда приемлемость тех или иных оздоровительных мероприятий стало целью настоящего издания.

Демографическая ситуация в современной России, как и многие другие аспекты жизни, неоднозначна. Снижение репродуктивного потенциала нации обусловлено негативными социальными тенденциями, низким уровнем здоровья женщин детородного возраста, ухудшающимся здоровьем и уменьшающимся количеством детей и подростков. Очевидно, что в сложившейся ситуации необходимы централизованные, хорошо финансируемые и контролируемые мероприятия.

В 2007 г. утверждена Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. В качестве основных задач документа обозначено: «...стабилизация численности населения к 2015 г. на уровне 142–143 млн человек и создание условий для ее роста к 2025 г. до 145 млн человек, а также повышение качества жизни и увеличение ожидаемой продолжительности жизни к 2015 г. до 70 лет, к 2025 г. — до 75 лет; сокращение уровня смертности не менее чем в 1,6 раза, прежде всего в трудоспособном возрасте от внешних причин; сокращение уровня материнской и младенческой смертности не менее чем в 2 раза, укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков; сохранение и укрепление здоровья населения, увеличение продолжительности активной жизни, существенное снижение уровня заболеваемости социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, улучшение качества жизни больных, страдающих хроническими заболеваниями... повышение уровня рождаемости (увеличение суммарного показателя рождаемости в 1,5 раза)... укрепление института семьи...».

По оценке Федеральной службы государственной статистики, на 1 июля 2016 г. население России составило 146,7 млн человек, увеличившись за первое полугодие на 0,08%. Начиная с 2015 г. в отчетах Росстата учитываются Республика Крым и г. Севастополь. Один из основных пунктов концепции был выполнен: население перешагнуло отметку 143 млн. Печально известный демографический «русский крест» был преодолен в 2012 г., когда показатели

рождаемости и смертности сравнивались. С 2013 г. в нашей стране впервые за последние два десятилетия был зафиксирован положительный естественный прирост населения, однако в 2016 г. этот показатель составил $-0,01$ на 1000 человек, т.е. опять налицо убыль населения (рис. 1).

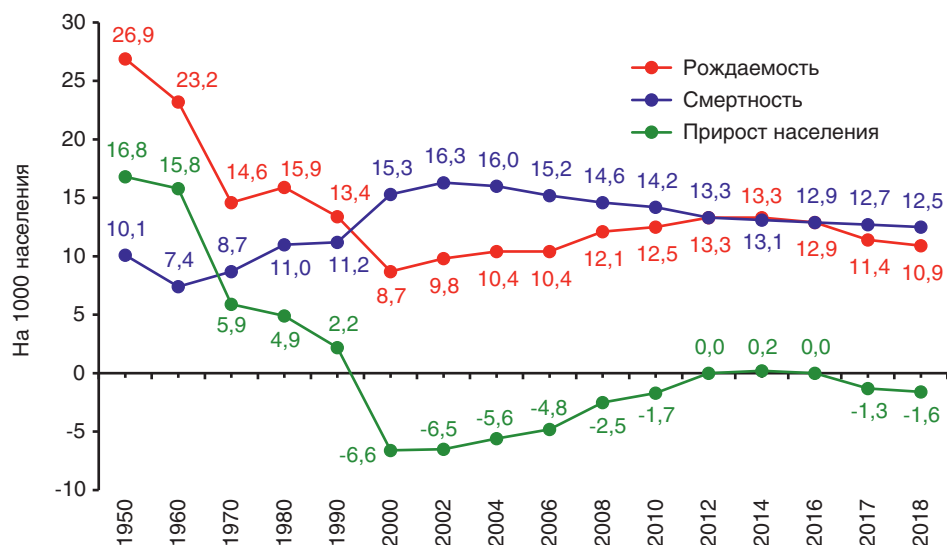


Рис. 1. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения (Росстат, 2019)

2016 г. вновь обострил проблему рождаемости. По сравнению с «урожайным» 2015 г., в 2016 г. родилось на 52 тыс. детей меньше, а что еще важнее — заключено на 150 тыс. меньше браков, т.е. в 2017–2018 гг. можно прогнозировать потерю 80–90 тыс. первенцев, рождающихся в первые 2 года после заключения брака.

Рождаемость — результат действия ряда непосредственных детерминант: **плодовитости, интенсивности половой жизни и сознательного контроля рождаемости**. Разложение рождаемости на ее непосредственные детерминанты (proximate determinants) было предложено Д. Бонгаартсом и получило название модели Бонгаартса. Суть данного подхода состоит в том, что социально-экономические и другие факторы действуют на рождаемость через эти (непосредственные) переменные. Например, уровень образования влияет на количество и сроки рождения детей не напрямую, а опосредованно — через вступление (или невступление) в брак, использование (или неиспользование) контрацепции, приемлемость аборта. Подход Бонгаартса **позволяет отличать планирование семьи от контроля¹, ограничения рождаемости**; последний, помимо методов контрацепции, включает и прерывание беременности (аборт). Контрацепция, предотвращающая нежелательное зачатие, и искусственный аборт, предотвращающий нежелательное рождение, если зачатие уже произошло, — различные средства достижения желаемого количества детей в семье. Наибольший пони-

¹ «To control» — **ограничивать**, а не проверять.

жающий эффект на реализацию потенциальной рождаемости оказывает фактор брачности, или сексуальной активности: за счет того, что не все женщины от 15 до 49 лет состоят в партнерстве на протяжении репродуктивного периода, уровень рождаемости меньше потенциального приблизительно на 40%. На рождаемость в браке/партнерстве сильно влияют контрацепция и аборт, причем использование контрацепции имеет больший понижающий эффект, чем аборт. Роль аборта во внутрисемейном контроле рождаемости сокращается. Так, индекс абортов, рассчитанный для российского населения в начале 1990-х гг., был равен 0,562, тогда как в 2010 г.— 0,665. **Влияние бесплодия на суммарный коэффициент рождаемости невелико.**

Для эффективного воспроизводства населения **суммарный коэффициент рождаемости** — число детей в расчете на одну женщину — должен быть $\geq 2,1$. Рост этого показателя в Российской Федерации отмечен с 2000 г. Тем не менее **в настоящее время он составляет 1,7**, что подтверждает формирование модели сниженного воспроизводства населения в стране (рис. 2).

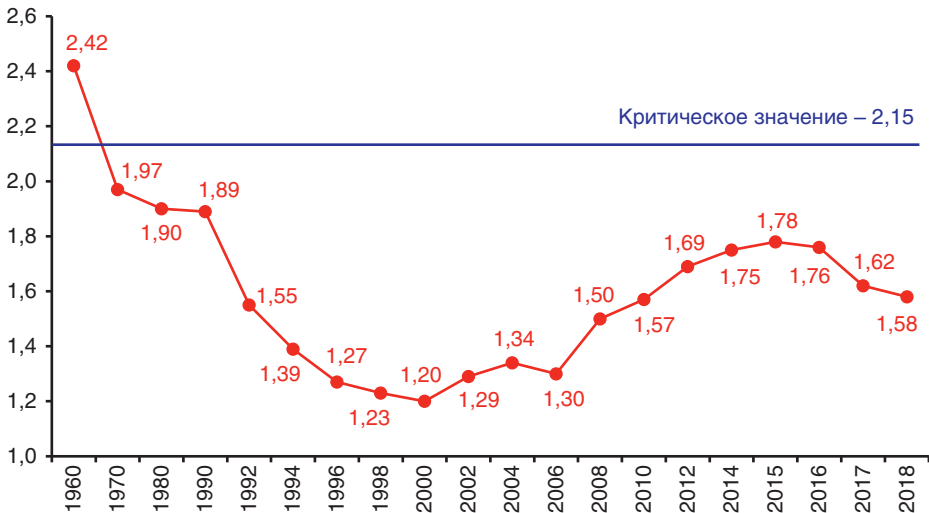


Рис. 2. Суммарный коэффициент рождаемости (Росстат, 2019)

Данные официальной статистики неизменны на протяжении многих десятилетий: количество женского населения в нашей стране традиционно преобладает над мужским и составляет около 53%. Однако **число зарегистрированных браков снижается**. Максимальный уровень зафиксирован в 2011 г. (9,2 на 1000 человек населения), в 2013 г.— 8,5 на 1000 человек населения. Рекордно низкий уровень, как было отмечено выше, оказался в 2016 г. (6,7 на 1000 человек населения), что меньше, чем количество семей, созданных в переломные 1980–1990-е гг.

Прогностически неблагоприятен **факт снижения доли молодежи в общей популяции** (рис. 3). Так, количество подростков и молодых людей в возрасте 15–29, 20–24 лет прогрессивно снижается, начиная с 1990-х гг. По официальным данным Росстата, молодых людей в возрасте от 15 до 29 лет в 2009 г. в РФ насчитывалось 33,7 млн человек, в 2011 — 32,4 млн, а в 2012 г. уже 31,6 млн, что составляет соответственно 24, 23 и 22% общей численности населения России. В целом с 2005 по 2017 г., за 12 лет, выпускников средних школ стало меньше почти в 2 (!) раза: 1300 и 670 тыс.

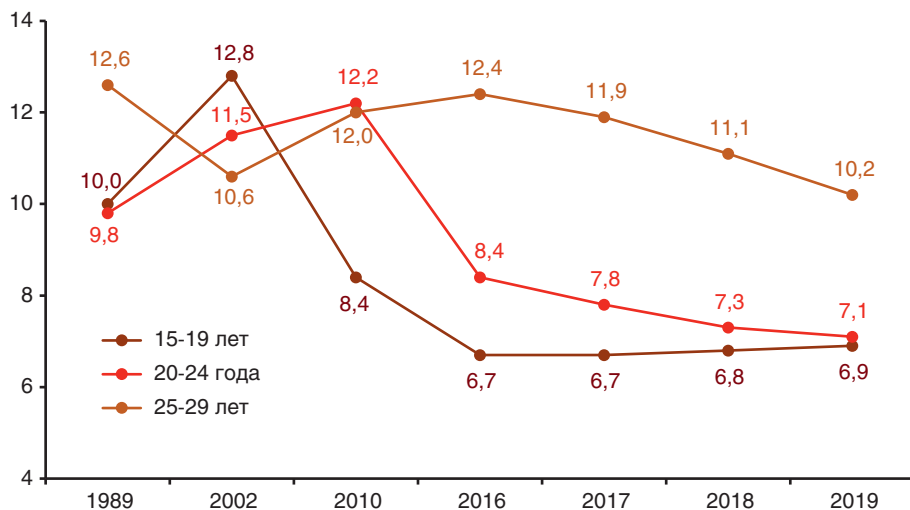


Рис. 3. Численность подростков и молодежи в РФ в 2002–2019 гг. (Росстат, 2019)

Характерно не только уменьшение численности этих возрастных групп, но и ухудшение состояния их здоровья. Так, 75% подростков к 12 годам имеют как минимум одно экстрагенитальное заболевание. Зафиксирован рост гинекологической заболеваемости и у девушек-подростков, в том числе частоты нарушений менструального цикла (на 8% по сравнению с 2012 г.). Около половины подростков к 16 годам перенесли хотя бы одно гинекологическое заболевание. Таковы демографические реалии, на фоне которых рассматривается феномен бесплодного брака.

Гинекологическая заболеваемость женщин в экономически развитых регионах мира растет не первое десятилетие, добавляя свой вклад в копилку причин бесплодия. Виной тому эколого-репродуктивный диссонанс — феномен, представляющий различие между образом жизни современной женщины и веками генетически детерминированной программой, в соответствии с которой функционирует репродуктивная система. Термин, введенный академиком В.Н. Серовым в 1990-е гг., не только не утратил актуальности, но и приобрел неоспоримые доказательства. Если еще 150 лет назад за всю жизнь у женщины было 50–60 менструаций (с 13 до 16 лет, потом замужество, роды, эксклюзивное грудное вскармливание 1,5–2 года, затем 1–2 менструации и опять

беременность с повторением цикла на протяжении 18–20 лет), понятно, что эволюцией не был обеспечен безболезненный переход к 350–400 менструациям, как это происходит в наши дни. Кроме того, молочные железы современной женщины большую часть времени пребывают в бездействии. Также **природой не предусмотрено прерывание нежелательных беременностей либо рождение первого ребенка к тому возрастному периоду, когда у женщины накапливаются многочисленные соматические заболевания.** В настоящее время женщины откладывают деторождение на более поздний срок, получая образование, продвигаясь по служебной лестнице, пытаясь стать финансово независимыми. Стрессовые воздействия на организм женщины в современных условиях постоянны. Вовлеченная в производство, вынужденная интенсивно трудиться после родов, женщина ограничивается 1–2 родами. Отсутствие нормальных беременностей и родов в сочетании с повторными абортами реализуется в гиперпластические болезни: миома матки (ММ), эндометриоз, гиперплазия эндометрия. Доказана отрицательная корреляция между паритетом и развитием ММ. Связь избыточного количества менструальных циклов в течение жизни современной женщины и ММ подтверждена высокой распространенностью заболевания в популяции, а также корреляцией между заболеваемостью ММ и репродуктивным возрастом. Аналогичная ситуация наблюдается и с эндометриозом, который вошел в 5 наиболее часто диагностируемых гинекологических заболеваний. Теория ретроградной менструации как его этиологический фактор лишь подтверждает существование эколого-репродуктивного диссонанса.

Предотвратимы ли многочисленные причины бесплодия? Нельзя недооценивать вклад репродуктивного поведения в формирование гинекологической заболеваемости. И в этом случае все усилия не только медицинской общественности, но и всего государства должны быть направлены на информирование женщин и репродуктивное образование подростков и молодежи. Очевидно, что, закладываясь в раннем возрасте женщины, в будущем репродуктивное здоровье определяет ее фертильность. **Репродуктивное поведение в целом предопределяет репродуктивное здоровье молодежи.**

Российские реалии незначительно отличаются от общемировых. Зафиксированы низкий возраст начала половой жизни, влияние употребления табака и алкоголя на формирование рискованного репродуктивного поведения, недостаточное и неправильное использование методов контрацепции. Если в странах Европы от 12 до 40% девушек начинают половую жизнь в 15 лет, то в нашей стране доля таких подростков 46%. Если средний возраст рождения первого ребенка в нашей стране в 2010 г. был 25,5 года, то в 2015 г. он увеличился до 28(!) лет, что в целом соответствует тенденциям индустриально развитых стран. Таким образом, начав половую жизнь в 15–18 лет, девушка-подросток как минимум еще 10 лет нуждается в эффективных и безопасных методах контрацепции. Недоступность контрацептивного образования вносит свой вклад в формирование гинекологической заболеваемости в раннем репродуктивном возрасте.

Большое значение в формировании рискованного сексуального поведения имеет и высокая распространенность табакокурения, употребления алкоголя

и наркотических веществ среди молодежи. Результаты проведенных к настоящему времени исследований демонстрируют, что на репродуктивное поведение современной молодежи большое влияние оказывают социально-бытовые условия, образ жизни и гигиенические навыки. Выявлена высокая распространенность вредных привычек среди подростков и молодых женщин. Отмечен ряд неблагоприятных тенденций, таких как снижение возраста сексуального дебюта у студенток-первокурсниц, высокая распространенность гинекологических заболеваний и нарушений репродуктивного здоровья. Выявлено, что табакокурение девушек-подростков ассоциировано с рискованным сексуальным поведением и снижением качества репродуктивного здоровья. Среди курящих девушек достоверно чаще наблюдают ранний сексуальный дебют, пренебрежение методами контрацепции, а также злоупотребление алкоголем. Употребление алкоголя ассоциировано с отказом от использования контрацепции. В крупном исследовании, проведенном в Германии, было продемонстрировано, что треть студентов вузов (34,6%) имеют ≥ 3 вариантов рискованного репродуктивного поведения. Кроме того, авторы выявили достоверную корреляцию между количеством выкуренных сигарет и количеством доз алкоголя, употребляемых в течение недели студентками вуза.

Употребление алкоголя способствует раннему сексуальному дебюту и отказу от использования контрацепции. Доказано, что алкоголь — фактор риска раннего вступления в половую жизнь и небезопасного контрацептивного поведения. Утешительные мысли о «немодности» курения и потребления алкоголя продвинутой молодежью верны, к сожалению, только для весьма ограниченного числа молодых людей. Эта тенденция характерна для крупных городов и семей с хорошим экономическим статусом. В целом количество курящих и пьющих подростков остается неизменным.

Контрацептивный выбор российских женщин сопоставим с развитыми странами. Общее число пользующихся контрацептивами якобы достаточно (53%), но в структуре используемых методов преобладают низкоэффективные, несмотря на достаточную информированность о современных гормональных и внутриматочных средствах. Из гормональных методов женщины чаще выбирают комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в отличие от инновационных пролонгированных гормональных рилизинг-систем, о которых население информировано в меньшей степени, а количество пользователей незначительно. Методы естественные и традиционные в настоящее время применяют редко и только в старших возрастных группах. Информированность о современных методах контрацепции, в отличие от общепринятого мнения, высока, однако количество пользователей ими значительно ниже. Несмотря на достаточно высокий уровень информированности населения о методах экстренной контрацепции, частота их использования неоправданно низка.

Основные причины отказа от деторождения и мотивации для использования контрацепции — социальные факторы, и ведущий из них — низкое социально-экономическое положение. Для российских женщин искусственное прерывание беременности остается одним из способов планирования семьи. Самая высокая частота аборт в России (как и максимальная рождаемость) —

в возрастной группе 25–29 лет, на этот возрастной интервал приходится четверть учтенных абортот. Женщины в возрасте 20–24 и 30–34 лет делают аборты с примерно одинаковой частотой, их вклад в общее число абортов составляет примерно по 22% (табл. 1).

Таблица 1. Возрастная структура абортов в Российской Федерации (на 1000 женщин соответствующего возраста) (Росстат, 2019)

Возрастная группа (лет)	2010	2015	2016	2017	2018
Менее 15	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
15–17	9,1	4,1	3,7	2,8	2,4
18–44	30,0	28,8	28,8	27,2	23,4
45–49	1,0	1,0	2,0	1,7	1,5

Аборт в России значительно чаще служит средством регулирования интергенетического интервала или прекращения дальнейших рождений у семейной пары, чем откладывание первого рождения незамужней девушкой. Средний возраст женщины, прервавшей беременность в 2012 г., — 29,37 года.

Особенно быстрое снижение числа абортов характерно для самых молодых женщин. Современные девушки-подростки делают значительно меньше абортов, чем их предшественницы в этом возрасте. Сегодня уровень искусственных абортов в возрастной группе до 20 лет в России ниже, чем в Англии, Швеции, во Франции и в целом ряде других развитых европейских стран. Дифференцирующим фактором частоты абортов выступает возраст. Риск аборта в России слабо детерминирован стандартными социальными характеристиками (доход, тип населенного пункта, образование). **Большинство абортов** в учреждениях Минздрава России, несмотря на утвержденный им и Минюстом клинический протокол, вообще отрицающий калечащую кюретку, выполняют **хирургическим методом**, который ВОЗ называет устаревшим и допускает «использовать в исключительных случаях».

К многочисленным последствиям рискованного репродуктивного поведения относятся нарушения менструального цикла, острые и хронические заболевания органов малого таза, болезни молочных желез. Безусловно, первичное либо вторичное бесплодие тоже можно рассматривать в качестве отдаленного исхода различных нарушений репродуктивного поведения. Таким образом, бесплодие, несомненно, проблема многоуровневая и многокомпонентная. Женщина, имея в анамнезе те или иные нарушения репродуктивной системы, живет по законам XXI в. и испытывает на себе последствия эколого-репродуктивного диссонанса. Строгие законы демографии и статистики говорят о том, что каждый случай бесплодия — это потери потенциальных рождений, подтверждая, что **феномен бесплодия — проблема и пациентки, и семьи, и общества в целом**. Поэтому характерной особенностью бесплодного брака в России можно считать рискованное репродуктивное поведение молодежи. Вкупе с соматическим нездоровьем и подверженностью вредным привычкам это вроде бы указывает как минимум на корни проблемы в образе жизни самого пациента/пациентки и их семей, и прежде всего это относится к женщинам.

Но будем честны. Пациенты и их семьи — часть общества, в котором не созданы реальные механизмы противодействия ни пагубным привычкам, ни абортам, особенно первым, как методам регулирования рождаемости, а также условия настоящего гармоничного развития. Вместо цивилизованного репродуктивного просвещения в школах с 12–13 лет — попытки «запретить аборты!». Уже проходили... были запрещены с 1936 до 1955 г. Жизни уносили криминальные аборты, число их не снижалось, запреты в вопросах репродукции не действуют. Значит, общество?

Помимо социально-экономических аспектов жизни для общества важны общественно значимые обстоятельства жизни, уверенность в завтрашнем дне, стабильность. 7 июля 2017 г. утвержден Приоритетный проект в формировании здорового образа жизни, в котором предусмотрено снижение числа абортотворения путем запрета, а более эффективными и приемлемыми людьми способами.

С позиции профилактики бесплодного брака — это один из надежных путей. Что же до репродуктивной медицины, то ее главная цель — как можно эффективнее добиться деторождения у пар, по различным причинам состоящих в бесплодном браке.

Литература

1. Архипова М.П. Репродуктивное поведение студенток вуза и пути его коррекции в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 25 с.
2. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Аборты в постсоветской России: есть ли основания для оптимизма? // Демографическое обозрение. 2014. Т. 1. № 1.
3. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность. Популяционное исследование // Акушерство и гинекология. 2016. № 2. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2>.
4. Радзинский В.Е., Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. Ключевое гинекологическое открытие поколения: почему динозавры вымерли, а мы еще нет (редакционная статья) // StatusPraesens. 2015. Вып. 4. № 27. С. 23–27.
5. Федеральная служба государственной статистики. Демография. Численность и состав населения. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.gks.ru/>
6. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. 2014. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.gks.ru/>
7. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://base.garant.ru/191961/>
8. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/Soj3PKR09Ta9BAuW30bsAQpD2qTAI8vG.pdf>
9. Australian Curriculum, Assessment and Reporting Authority. Foundation to year 10 curriculum: health and physical education, personal social and community health. Sydney: ACARA, 2019.
10. Castelo-Branco C., Parera N., Mendoza N., Pérez-Campos E. Alcohol and drug abuse and risky sexual behaviours in young adult women // Gynecological Endocrinology. 2014. Vol. 3. N 8. P. 581–586.
11. Faust L., Bradley D., Landau E., Noddin K., Farland L.V., Baron A. et al. Findings from a mobile application-based cohort are consistent with established knowledge of the menstrual cycle, fertile window, and conception // Fertil. Steril. 2019. Vol. 112, N 3. P. 450–457.e3.
12. Finer L.B., Bankole A., Eilers M.A., Singh S. Adolescent Pregnancy, Birth, and Abortion Rates Across Countries: Levels and Recent Trends // J. Adolesc. Health. 2015 Feb. Vol. 56. N 2. P. 223–230. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.09.007

13. Hansen B.T., Kjaer S.K., Munk C. Early smoking initiation, sexual behavior and reproductive health — a large population-based study of Nordic women // *Prev. Med.* 2010. Vol. 1. N 51. P. 68–72.
14. Kamath M. S. et al. Clinical adjuncts in in vitro fertilization: a growing list // *Fertil. Steril.* 2019. Vol. 112, N 6. P. 978–986.
15. Keller S., Maddock J.E., Hannover W. Multiple health risk behaviors in German first year university students // *Prev. Med.* 2008. Vol. 3. N 46. P. 189–195.
16. Lee J., Kim J. Method of app selection for healthcare providers based on consumer needs // *CIN.* 2019. Vol. 36, N 1. P. 45–54.
17. Lepušić D., Radović-Radovčić S. Alcohol — a predictor of risky sexual behavior among female adolescents // *Acta Clinica Croatica.* 2013. Vol. 52. N 1. P. 3–6.
18. Prior E., Lew R., Hammarberg K., Johnson L. Fertility facts, figures and future plans: an online survey of university students // *Hum. Fertil.* 2019. Vol. 22. P. 1–8.
19. Rasmussen A.S. et al. Obstetric and non-obstetric surgery during pregnancy: a 20-year Danish population-based prevalence study // *BMJ Open.* 2020. Vol. 9, N 5. Article ID e028136.
20. WHO (2013). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research

Глава 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ НАЧАЛА XXI В. ПАРАДОКСЫ ЖИЗНИ НА ЗЕМЛЕ. ЭКОЛОГО-РЕПРОДУКТИВНЫЙ ДИССОНАНС

Современные демографические тенденции детально оценены и проанализированы в отчете ООН (2015). Данный документ издается с 1950 г., и последняя его редакция от 2015 г. является 24-м пересмотром. **Основная тенденция, которая прослеживается за весь период анализа, — продолжающийся прирост народонаселения Земли.** По прогнозам, к 2100 г. население Земли составит от 10 до 12 млрд человек. В настоящее время численность народонаселения нашей планеты превышает 7 млрд человек с минимальным преимуществом мужского населения, причем практически 50% всех людей находятся за пределами детородного возраста: младше 15 и старше 60 лет. Как ни парадоксально, **общая тенденция увеличения численности народонаселения происходит на фоне падения уровня рождаемости.** Вплоть до 1970-х гг. численность населения в мире росла по гиперболическому закону, однако в настоящее время наблюдается прогрессирующее замедление темпов роста населения Земли. С начала XXI в. интенсивность ежегодного прироста населения снизилась на 18,5% (с 1,3% в 2000 г. до 1,06% в 2014 г.). С 2000 г. мировой коэффициент рождаемости уменьшился на 15% (с 22,0 до 18,7 на 1000 населения). Соответственно с начала столетия на 13,2% уменьшился и суммарный коэффициент рождаемости (с 2,8 до 2,43). **По прогнозам, этот показатель будет снижаться до 2,25 ребенка на одну женщину к 2050 г. и до 2,0 детей к концу века,** а это уже за гранью простого воспроизводства населения (<2,15). При отсутствии снижения уровня рождаемости население Земли к 2100 г. превысило бы 16 млрд человек.

Двукратное снижение уровня рождаемости за последние полвека отмечается практически во всех регионах планеты, даже в странах с традиционной многодетностью (Азия и Латинская Америка — 56%, Северная Америка и Европа — 48%, Африка — 27%). Снижение рождаемости связано также со старением населения, т.е. при падении темпов роста населения с течением времени доля пожилых людей увеличивается, а доля молодых — сокращается. Даже несмотря на то что население Земли достаточно молодое (средний возраст 28,4 года, при этом половина населения Земли вообще моложе 30 лет), практически во всех странах **отмечается постарение населения.** Но если в странах с ограниченными ресурсами об этом можно говорить с большой натяжкой,

то в экономически развитых странах эта проблема выходит на государственный уровень. Прогрессивно растет количество стран, где рождаемость ниже уровня воспроизводства населения: **более чем в половине стран мира (53%) суммарный коэффициент рождаемости меньше 2,15**. В 2015 г. в мире детей в возрасте до 15 лет было в 2 раза больше, чем пожилых людей в возрасте 60 или старше, а к 2050 г. прогнозируется полный глобальный паритет между этими группами населения. Особо остро эта тенденция выражена в Европе, где доля населения в возрасте 60 лет и старше составляет 24%, а, по прогнозам, достигнет 34% в 2050 г. и 35% в 2100 г.

Постарение населения связано не только со снижением рождаемости, но и со снижением смертности и увеличением продолжительности жизни населения. Смертность населения в мире уменьшилась с начала века на 12,3% (с 9,0 до 7,9 на 1000 населения). Пересмотр 2015 г. подтверждает, что в последние годы существенно увеличилась продолжительность жизни. Во всем мире ее ожидаемый показатель вырос с **65 лет** для мужчин и **69 лет** для женщин в 2000–2005 гг. до **68 лет** для мужчин и **73 лет** для женщин в 2010–2015 гг. По прогнозам, во всем мире средняя продолжительность жизни увеличится с 70 лет в 2010–2015 гг. до 77 лет в 2045–2050 гг. и, в конце концов, до 83 лет в 2095–2100 гг.

Демографическая ситуация и ее динамика в Российской Федерации имеют свои особенности. В начале 1990-х гг. в России закончилась эпоха послевоенного роста численности населения. В первое военное десятилетие он был весьма высоким (на фоне стойкого снижения рождаемости снижалась и смертность населения). 1960-е гг. ознаменовались его быстрым сокращением (оттепель 1960-х гг., сексуальная революция на Западе, переоценка отношений к браку, институту семьи, деторождению, урбанизация и ассимиляция населения в городскую культуру): на фоне продолжающегося снижения рождаемости стала увеличиваться смертность населения. К 1965 г. рождаемость в РСФСР опустилась ниже уровня простого воспроизводства населения.

Затем последовали два десятилетия стабильности (период застоя). К началу 1970-х гг. рождаемость в стране стала увеличиваться, достигнув максимума за этот период в середине 1980-х (более 17 на 1000 населения, что сравнимо по своему значению с началом 1960-х гг.). Кроме того, с середины 1970-х гг. возник еще один дополнительный фактор прироста населения — миграционный. **Приток населения в Россию оказался больше, чем отток из нее**, на фоне начавшегося в этот период падения естественного прироста. Однако темпы увеличения смертности населения не изменились, что привело к уменьшению темпов прироста населения в период застоя более чем в 2 раза.

Последний всплеск рождаемости в Советском Союзе был зафиксирован в середине 1980-х (1986–1987). И опять-таки это было связано с социальными потрясениями — правда, в большей степени, со знаком плюс. В оборот вошли такие слова и выражения, как «перестройка», «ускорение», «гласность» и... «антиалкогольная кампания». Для страны, прожившей 70 лет в условиях социалистической идеологии, — это был шок. Тем не менее грядущие социальные перемены послужили поводом для подъема рождаемости за счет повторных

рождений (вторые и третьи дети) и снижения общей смертности. Однако в конце 1980-х гг. вектор социальных перемен, к сожалению, изменил свое направление — началось обвальное падение рождаемости и, соответственно, естественного прироста, который в последние месяцы 1991 г. стал отрицательным. В мировой демографии такой поворот получил образное название «русский крест». Реже встречается название «славянский крест», потому что такие же изменения произошли в странах европейской части бывшего СССР и восточноевропейских странах — странах бывшего социалистического лагеря.

Масштабность этого кризиса в России, развившегося в последнее десятилетие XX в., обусловлена тем, что он охватил все стороны демографических процессов: рождаемость, смертность, миграцию. Современная обстановка сложилась на фоне длительных неблагоприятных тенденций демографического развития более чем 30-летнего периода, начиная с 1960-х гг. В то же время эволюционные тенденции постоянного ухудшения демографических процессов были резко усилены негативным воздействием на население социально-экономического кризиса, падением уровня жизни значительной части населения. На рубеже веков демографическое неблагополучие страны достигло своего максимума: в 1999 г. коэффициенты рождаемости и суммарной рождаемости упали до минимального значения за всю историю наблюдений — 8,3 на 1000 населения и 1,16 соответственно. Смертность населения достигла своего максимума за последние полвека в 2003 г. — 16,4 на 1000 населения.

Последствия демографического кризиса стали угрожать национальной безопасности страны, поэтому ее руководством были предприняты коренные меры социального и организационного плана, осуществляемые в рамках национальных проектов «Здоровье» и «Образование», провозглашенные государственными приоритетами и призванные в первую очередь повлиять на основные демографические показатели Российской Федерации.

В первую декаду XXI в. показатели рождаемости и смертности начали движение в обратную сторону, медленно приближаясь друг к другу. В 2012 г. возник паритет рождаемости и смертности — 13,3 на 1000 населения. В 2013 г. рождаемость наконец-то превысила смертность на 24 тыс. человек. Однако «обратный русский крест» продержался недолго — 3 года, ежегодно увеличивая население страны в среднем лишь на 30 тыс. человек. 2015 г. — последний год максимальной рождаемости в России с начала XXI в. Это вполне закономерно, так как этот год явился «эхом» генеративной волны 1987 г. (предыдущий подъем рождаемости). Средний возраст беременных составлял на тот момент 28 лет — $1987 + 28 = 2015$. В 2015 г. закончило свою активную репродуктивную функцию поколение «перестройки и ускорения». Логично предположить, что после 2015 г. нас ожидает повтор «демографической ямы» 1990-х, дно которой следует ожидать после 2025 г. демографической статистики **2015/2016 гг.:** **во всех основных федеральных округах отмечено снижение рождаемости, а что еще неприятнее — уменьшение количества зарегистрированных браков.** Это объяснимо: **в 2016 г. количество родов в сравнении с 2015 г. снизилось на 52 тыс., а число зарегистрированных браков — на 155 тыс.** Начали рожать «дети 1990-х гг.».

Как и для большинства стран мира, старение населения — главная эволюционная характеристика России. Хотя в Российской Федерации показатели продолжительности жизни не достигают уровня аналогичных в Европе, они заметно повысились по сравнению с 1990-ми гг., когда наблюдалось последовательное существенное снижение. Пожилые люди старше 60 лет — самая быстрорастущая по численности группа населения. Подобная демографическая модель имеет неблагоприятные социально-экономические последствия: увеличение стоимости социальных услуг и медицинского обслуживания, сокращение валового внутреннего продукта и государственного социального страхового пакета для населения.

Численность населения страны в трудоспособном возрасте имеет тенденцию к уменьшению. Однако сокращение населения идет наибольшими темпами среди детей в возрасте до 14 лет (ежегодно — на 5–7%), а ведь именно на это поколение в дальнейшем будет возложена задача сохранения и укрепления финансовой и политической независимости страны, наращивания валового внутреннего продукта, формирования бюджета и обеспечения нетрудоспособных граждан.

Таким образом, основными демографическими тенденциями на современном этапе являются:

- ▶ продолжающееся увеличение численности народонаселения Земли при ее снижении в некоторых регионах;
- ▶ снижение темпов прироста народонаселения планеты;
- ▶ снижение рождаемости, иногда до показателей ниже уровня воспроизводства в более половины стран;
- ▶ повышение среднего возраста жителей в глобальном масштабе;
- ▶ увеличение продолжительности жизни.

1.1. ЧТО МОЖЕТ ЛЕЖАТЬ В ОСНОВЕ СНИЖЕНИЯ РОЖДАЕМОСТИ?

Одной из основных причин ухудшения показателей рождаемости является факт отнесения планирования первой беременности на более поздний возрастной период жизни. Если в странах Африки, Латинской Америки, Карибского региона эта тенденция носит положительный характер: отмечается снижение рождения детей у подростков, то в Европе отмечается четкая тенденция отнесения первого эпизода деторождения на третью-четвертую декаду жизни. В результате, вместо того чтобы выполнять репродуктивную функцию: вынашивать беременности, рожать детей, лактировать и иметь ограниченное количество овуляций и менструаций, — женщины ежемесячно менструируют: происходит 120–130 овуляций и более 400 менструаций за весь репродуктивный период. В сложившейся ситуации яичники длительный период испытывают значительную функциональную нагрузку, происходит избыточная потеря овариального резерва, особенно в раннем репродуктивном возрасте, когда в одном цикле могут овулировать несколько фолликулов. В результате, когда женщина решает запланировать беременность, овариальный резерв может оказаться качественно или количественно недостаточным для быстрого и успешного зачатия. Кроме этого, «хроническая» овуляция при отсутствии

длительных периодов влияния повышенных концентраций прогестерона приводит к развитию избыточной эстрогенизации женского организма, что лежит в основе глобального роста гинекологической заболеваемости, особенно гипер- и неопластическими процессами. Именно отнесение **планирования первой беременности на третью-четвертую декаду жизни женщины** является одной из основных причин снижения рождаемости и развития нарушений фертильной функции, так как повышается частота возникновения и развития гинекологических заболеваний, таких как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, увеличивается период воздействия повреждающих факторов внешней среды, возрастает необходимость использования цитостатиков, что само по себе снижает фертильность. В совокупности это состояние описывается как эколого-генеративный или эколого-репродуктивный диссонанс. Данный термин удачно демонстрирует, каким образом репродуктивная система взаимодействует с изменившимися за 150 лет факторами репродуктивного поведения.

По своей сути влияние современного социума на жизнедеятельность человеческого организма нарушает естественный ход эволюционных приспособлений: вместо того чтобы обеспечивать множественность потомства и менструировать лишь для подготовки к беременности, женщина овулирует почти каждые 2–3 мес, иногда на протяжении десятилетий, подвергая всю генеративную систему экстремальным нагрузкам. В результате, согласно теории эколого-репродуктивного диссонанса, стрессовые факторы внешней среды малой интенсивности быстро исчерпывают резервы адаптации организма в целом и репродуктивной системы в частности. Как результат — нарушения репродуктивной системы, снижение способности к деторождению, иногда без видимых причин.

Истинную частоту нарушений репродуктивной функции в общей популяции оценить сложно, ввиду того что женщины, не планирующие беременность, все же довольно часто используют методы гормональной контрацепции. Это нивелирует симптомы многих болезней репродуктивной системы, оценивая которые, можно было бы предположить нарушения фертильной функции.

Глава 2

ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ИМПЛАНТАЦИЯ

2.1. ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность — способность зачать и выносить потомство.

Один из основополагающих моментов, абсолютно необходимых для нормальной репродукции, — вагинальная эякуляция в дни наибольшей вероятности встречи сперматозоидов с яйцеклеткой при ее сохранной способности к оплодотворению. Если длительность менструального цикла укладывается в средние популяционные показатели от 26 до 36 дней, овуляция происходит около 14-го дня с колебаниями от 12-го до 16-го дня. После овуляции яйцеклетка обычно живет до 24 ч, в то время как сперматозоиды после эякуляции выживают в половых путях женщины в течение 3 дней, а иногда даже больше. В результате наилучшими днями для зачатия следует считать 6 перiovуляторных дней — за 5 дней до овуляции и 1 день после, а наивысшими шансами для оплодотворения считают 2 дня до овуляции.

Надо ли применять дополнительные методы для констатации факта овуляции, такие как измерение базальной температуры и определение мочевых тестов на лютеинизирующий гормон (ЛГ), и сопрягать во времени их показатели с половым актом? Как показали исследования, **эти диагностические приемы не увеличивают шансы естественного зачатия**. Однако некоторым парам, для которых определение дня овуляции представляет большие трудности и невозможны регулярные частые половые сношения, определение овуляции по мочевым тестам на ЛГ может быть полезно.

Что понимать под частыми регулярными половыми актами? Ежедневная интимная близость с вагинальной эякуляцией в перiovуляторный период дает наивысшие шансы на зачатие. Определяется это, как было указано выше, длительной выживаемостью сперматозоидов в половых путях женщины и продолжительностью жизни яйцеклетки до 24 ч после овуляции. Эякуляция 8 раз в неделю не снижает фертильность мужчин, хотя ведет к уменьшению количественных параметров спермы, в то время как ее фертильность больше зависит от показателей **подвижности сперматозоидов и их морфологических характеристик**, а не от их общего количества. Наилучшие показатели подвижности сперматозоидов при эмиссии спермы сохраняются в среднем каждые 3–4 дня. В целом оптимальной признают частоту половых актов каждые 2–3 дня.

Вагинальная эякуляция в этом режиме в перiovуляторный период приводит к наступлению беременности в течение первого года планирования

у 84% супружеских пар детородного возраста. Ко второму году этот совокупный показатель увеличивается до 92–98%, а к третьему году половой жизни без контрацепции он достигает лишь 93%. При снижении частоты половых актов до 1 раза в неделю эти показатели уменьшаются до 85, 76 и 71% соответственно.

Иначе говоря, при нормальных показателях фертильности **беременность не наступает в течение года лишь у 2–8% пар**. Следовательно, использование годичного интервала в определении бесплодия оправдано и анамнестически, и статистически.

Тем не менее планировать диагностику и лечение нужно с учетом конкретной клинической ситуации: при явных метаболических, гормональных и иных нарушениях обследование не стоит откладывать только потому, что срок, в течение которого пара пытается зачать ребенка, еще не достиг 12 мес.

Суммарная вероятность зачатия у планирующих беременность женщин в разных возрастных категориях выглядит следующим образом: 19–26 лет — 92% в течение первого года, 98% — в течение второго года; 27–29 лет — 87 и 95%; 30–34 года — 86 и 94%; 35–39 лет — 82 и 90% соответственно. Из приведенных цифр видно, что после 30 лет вероятность зачатия к концу второго года едва достигает показателей, присущих женщинам более молодого возраста.

Влияние возраста на мужскую фертильность пока неясно. Однако есть признаки ее снижения по мере увеличения возраста, хотя в целом от него зависит частота эякуляций. Показано, что при прочих равных условиях за 2 года планирования беременности успех зачать от мужчины в возрасте после 40 лет на 10% менее вероятен, чем до 35 лет.

Сперма рассматривается как сложная система, предназначенная для зачатия. В семенной плазме содержатся растворимые и ассоциированные с акросомой агенты, которые, взаимодействуя с женским репродуктивным трактом, вызывают первичный иммунный ответ, отвечая за процессы фертильности и исходы беременности. В частности, один из основных эффектов, которые вызывает сперма в организме женщины, — стимуляция регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющих воспаление и иммунное отторжение, содействующих сосудистой адаптации матки и поддерживающих толерантность антигенов плода, защищая от отторжения зародыш, поддерживая имплантацию и плацентацию.

Семенная жидкость, а также сами сперматозоиды, проникая в верхние отделы репродуктивного тракта, вызывают молекулярные и клеточные изменения в маточных трубах и эндометрии, которые напрямую способствуют успешной имплантации и развитию эмбриона. Фракция плазмы семенной жидкости играет ключевую роль в этих процессах посредством растворимых факторов, таких как трансформирующий фактор роста β (TGFB), простагландин-Е, лиганды TLR4, которые вносят свой вклад в изменения иммунной среды в предзачаточный период. Эти данные позволяют объяснить, почему в тех циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), где **супружеская пара не вела половую жизнь, ниже вероятность зачатия**, более распространены осложнения беременности воспалительного генеза и чаще беременность осложняется преэклампсией. Кроме того, в экспериментах на животных показано,

что беременность, которая возникла без контакта со спермой, протекает с нарушениями развития эмбриона и плода. Отмечено неблагоприятное влияние на формирование фенотипа и нарушение метаболических функций взрослых особей, особенно у самцов из-за того, что во время полового акта посредством сенсорной стимуляции регулируется функция маточных труб и осуществляется переход от негеномного на геномный путь эстрадиол-ускоренного транспорта плодного яйца по маточной трубе.

Кроме возраста и частоты половых актов, на реализацию фертильной функции оказывают влияние многие факторы, которые зачастую не воспринимаются как причины бесплодия и не учитываются при обследовании и лечении бездетных семейных пар. К ним относятся факторы внешней среды и влияния социума, поведенческие реакции и стереотипы, наличие вредных привычек, пищевое поведение, ятрогенные воздействия.

Влияние условий труда на фертильную функцию остается предметом интенсивного изучения. Многочисленные исследователи приводят **разные данные о влиянии характера труда** на деторождение. Работы в сменах, ненормированный рабочий день, тяжелый физический труд, по данным одних исследователей, снижают показатели плодовитости либо при этих условиях откладывается планирование беременности, в то время как другие авторы не находят ассоциации графика и характера работы с бесплодием, а указывают на связь с нарушениями менструальной функции и потерей беременности в ранние сроки.

К настоящему времени идентифицировано более 104 тыс. химических и физических агентов, потенциально опасных для детородной функции, но реальное влияние оценено не более чем у 5% из них. Неблагоприятное влияние на детородную функцию женщины оказывают формальдегид, ионизирующее излучение, сельскохозяйственные пестициды, закись азота, фталаты и бисфенолы. Контакт со свинцом, ртутью, кадмием, антибиотиками, противоопухолевыми препаратами лишь увеличивает длительность ожидания зачатия. Связь таких агентов, как хлороформ или бензол, с нарушением детородной функции не установлена. Неоднозначно оценивают влияние факторов производства на фертильную функцию мужчин. Так, астенозооспермия, олигоспермия, азооспермия ассоциированы с ионизирующим излучением, с пестицидами (причем при контакте с ними снижается и оплодотворяющая способность сперматозоидов), ацетоном, сероуглеродом, гликолями, формальдегидом, вибрацией, тепловым воздействием. В то же время контакт с такими агентами, как электромагнитные поля, ядохимикаты, свинец, кадмий, толуол, стирол, анестетики, ртуть, зубные амальгамы, не нарушает фертильную функцию мужчины. Режим работы также не влияет на характер его репродуктивной функции.

О влиянии алкоголя на женскую фертильность **сведения вновь противоречивы**. Доказано неблагоприятное влияние этилового спирта на плод. Последние европейские рекомендации ограничивают потребление алкоголя женщинами, планирующими беременность, до 1–2 единиц («DRINK») 1–2 раза в неделю, без эпизодов опьянения. Однако одно исследование показало, что у женщин, пьющих вино до 7 раз в неделю, зачатие происходит несколько

быстрее, чем у непьющих. **Мощная контраверсия** содержится в американских рекомендациях: «**Если вы беременны, не пейте, а если пьете, не беременейте!**». Этот постулат базируется на непознанном ФАС — фетальном алкогольном синдроме: нет доказательств ни о количестве, ни о качестве алкоголя, приводящего к этому страшному заболеванию плода.

Чрезмерное потребление алкоголя может негативно влиять на качество спермы, но эффект обратим или доказательства наличия причинно-следственной связи между умеренным потреблением алкоголя и ухудшением качества спермы не представлены. **Текущие европейские рекомендации по безопасности потребления алкоголя для мужчин позволяют выпивать не более 3–4 единиц в день.**

О влиянии курения на фертильность женщин взгляды однозначные — существует достоверная взаимосвязь между курением и снижением рождаемости у курящих женщин. Это же относится к пассивному курению женщин. Имеются данные о сокращении рождаемости у людей, чьи матери курили во время беременности. Есть значимая связь между курением матерей во время беременности и задержкой роста плода (ЗРП), увеличением риска преждевременных родов, мертворождаемости и младенческой смертности. У мужчин-курильщиков выявлена связь параметров спермограммы с курением в виде ухудшения подвижности сперматозоидов, однако связь между курением и бесплодием пока не выяснена.

Один из основных факторов, влияющих на женскую фертильность, — **масса тела**. Характер распределения жировой ткани определяется окружностью талии. **Показатель окружности талии до 80 см у женщин и до 94 см у мужчин рассценивается как норма.** При превышении индекса массы тела (ИМТ) >30 кг/м² потребуются больше времени для зачатия, даже при наличии регулярного менструального цикла. К тому же у женщин с увеличенным ИМТ повышен риск спонтанного выкидыша, а в возрастной группе старше 30 лет он является независимым фактором спонтанного аборта. При снижении избыточной массы тела у женщин с ановуляторным бесплодием овуляция восстанавливается, а частота зачатия повышается. Показано также, **что физическая нагрузка положительно влияет на зачатие, течение беременности и послеродового периода.** Однако требуются дополнительные исследования для выяснения оптимального типа, частоты, продолжительности и интенсивности физической активности, необходимых для положительных результатов в отношении здоровья во время зачатия, беременности и после родов.

У мужчин увеличенный ИМТ ассоциирован со снижением количества нормальных подвижных сперматозоидов и высоким уровнем фрагментации их дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Ожирение также может отрицательно повлиять на эректильную функцию у мужчин с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как болезни сердца и диабет.

Низкая масса тела женщины считается важной причиной гипоестрогеновой опсоменореи. Потеря уже 15% идеальной массы тела приводит к менструальной дисфункции, а потеря 30% ведет к развитию аменореи. Однако этот процесс обратим — восстановление массы тела приводит в нормализации

менструальной, овуляторной и детородной функций. Пониженная масса тела также выступает фактором риска преждевременных родов и рождения маловесных детей.

Как отдельный аспект пищевого поведения и его влияние на фертильную функцию рассматривают **потребление кофеина**. Нет убедительных доказательств о пагубном влиянии кофеинсодержащих продуктов на фертильность. Однако **употребление кофе с курением** уменьшает подвижность и увеличивает долю мертвых сперматозоидов.

Как было сказано выше, работа с повышенными температурами негативно сказывается на мужской фертильности. Однако исследования, посвященные влиянию повышенной температуры мошонки из-за **сидячей работы или ношения облегающего белья, не нашли ухудшения мужской фертильности, хотя указали на ухудшение качества спермы**. То же относится к езде в автомобиле с подогреваемыми сиденьями: прогнозируемое снижение качества спермы не подкреплено доказательными исследованиями, однако вопросы остаются: зимой, в пробках, на горячем сиденье по сути воспроизводится эффект «ванны из сакуры». Вероятно, спасает то, что сиденья из сакуры не делают.

Применение лекарственных средств не всегда индифферентно для зачатия. Есть свидетельства, что нестероидные противовоспалительные препараты подавляют овуляцию. Иммуносупрессивные и противовоспалительные препараты для лечения ревматических заболеваний напрямую могут повлиять на зачатие. **Женщины, которые когда-либо пользовались заместительной гормональной терапией гормонами щитовидной железы, антидепрессантами, успокоительными и лекарствами от астмы, имеют повышенные риски ановуляторного бесплодия**. Лечение цитостатическими препаратами может вызывать недостаточность яичников.

У мужчин такие препараты, как циметидин[®] и сульфасалазин, некоторые антибиотики и андрогены могут влиять на качество спермы и стать причиной олигозооспермии. Применение β -адреноблокаторов и психотропных препаратов может привести к импотенции. **Химиотерапия в большинстве случаев приводит к азооспермии**.

Использование наркотиков негативно влияет на систему репродукции, ухудшая овуляторную и менструальную функции, а также качество спермы.

Мощная контраверсия: население регионов традиционной бытовой наркомании не имеет тенденции к снижению рождаемости.

В целом само состояние бесплодия в супружеской паре тесно связано со снижением качества жизни, семейными конфликтами, большими депрессивными, тревожными и посттравматическими стрессовыми расстройствами, обсессивно-компульсивными симптомами, психотизмом, токсикоманией, иногда с насилием со стороны полового партнера. **Психологические последствия бесплодия больше проявляются у женщин, чем у мужчин.**

О влиянии бесплодия на здоровье нет однозначных данных. Есть отдельные указания на повышение частоты рака эндометрия у женщин с бесплодием, и в то же время показано, что вопреки распространенному мнению лечение бесплодия связано с очень малым риском увеличения злокачественных

новообразований. **Не доказана связь бесплодия с риском развития рака молочных желез и рака яичников.**

Не ясна связь диагноза «бесплодие» с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний или метаболических дисфункций. Лишь женщины с бесплодием, обусловленным синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), как представляется, более склонны к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств, таких как сахарный диабет.

Попытки профилактировать возможные нарушения репродуктивной функции в целом не увенчались успехом. Последнее исследование показало, что не доказано влияние психологических и образовательных мероприятий на фертильную функцию. Положительные результаты были достигнуты лишь **в обучении супружеских пар определению дня возможной овуляции.**

2.2. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ИМПЛАНТАЦИЯ

После полового сношения — коитуса — эякулят попадает во влагалище, преимущественно в задний свод, куда при типичном положении матки (*anteflexio anteversio*) обращена влагалищная часть шейки. Часть эякулята может вытечь из влагалища, часть сперматозоидов либо гибнет, либо теряет подвижность под действием кислой среды. Оставшиеся сперматозоиды, преодолев слизистую пробку цервикального канала, проникают сначала в канал шейки, а затем — в полость матки и в просвет маточных труб.

Сперматозоиды длительное время могут обнаруживаться в брюшной полости, однако точно не известно, способны ли они к оплодотворению.

Яйцеклетка обычно оплодотворяется в течение 12 ч после овуляции.

Оплодотворение (зачатие, фертилизация) — процесс слияния двух половых клеток — мужской и женской.

До настоящего времени точно не установлено, где происходит процесс оплодотворения: одни исследователи полагают, что в ампулярной части маточной трубы, другие — в брюшной полости, а фимбрии маточной трубы захватывают уже оплодотворенную яйцеклетку.

Перед оплодотворением сперматозоиды в женских половых путях подвергаются физиологическому изменению — **капацитации**. При искусственном оплодотворении процесс капацитации сперматозоидов заменяют обработкой отмытых клеток специальными активаторами.

Основной этап капацитации — акросомальная реакция, физиологическая роль которой заключается в слиянии акросомальной мембраны сперматозоида с наружной мембраной его головки и формировании в обеих мембранах пор, через которые способны выходить из сперматозоида акросомальные ферменты. Эти ферменты способны разрушать контакты между гранулезными клетками холмика, внутри которого находится ооцит, формируя путь проникновения к нему сперматозоида через толстую прозрачную оболочку (*zona pellucida*) (рис. 2.1–2.3).

В цитоплазму яйцеклетки проникают головка, шейка и промежуточная часть сперматозоида (хвостик отбрасывается). Кортикальные гранулы



Рис. 2.1. Яйцеклетка в окружении сперматозоидов

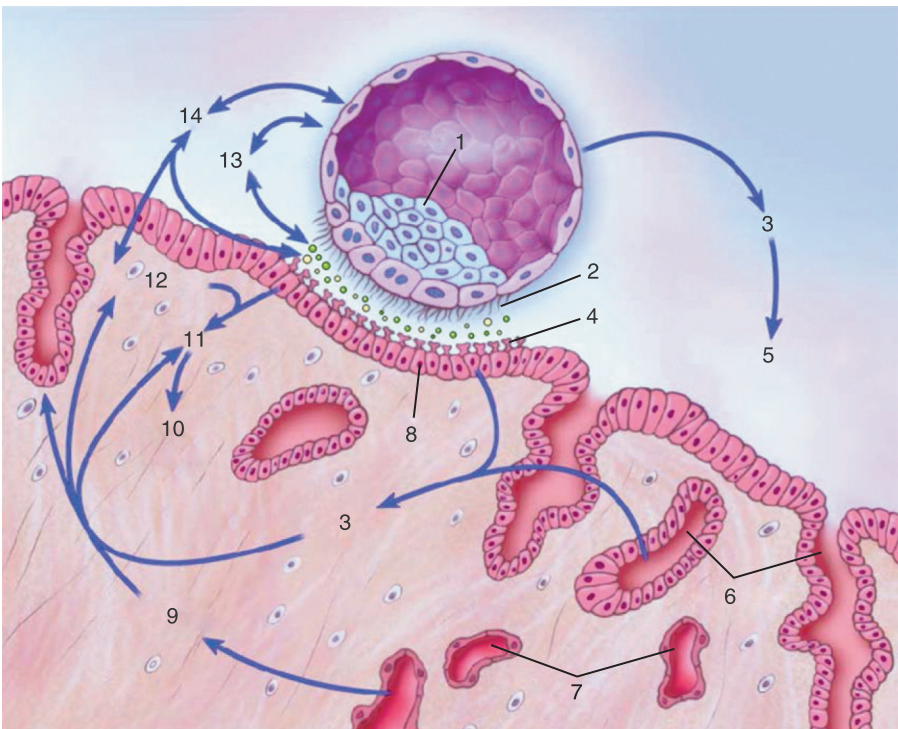


Рис. 2.2. Сближение бластоцисты и эндометрия: 1 — внутренняя клеточная масса; 2 — микровиллы синцитиотрофобласта; 3 — факторы роста и цитокины; 4 — пиноподии; 5 — регуляция изменений в поверхностном эпителии; 6 — эндометриальные железы; 7 — эндометриальные капилляры; 8 — люминальный эпителий; 9 — гормоны (эстрогены, прогестерон); 10 — регуляция продукции простагландинов; 11 — циклоксигеназа-2; 12 — эндометриальная строма; 13 — эндометриальный фактор роста; 14 — лейкемия — ингибирующий фактор роста

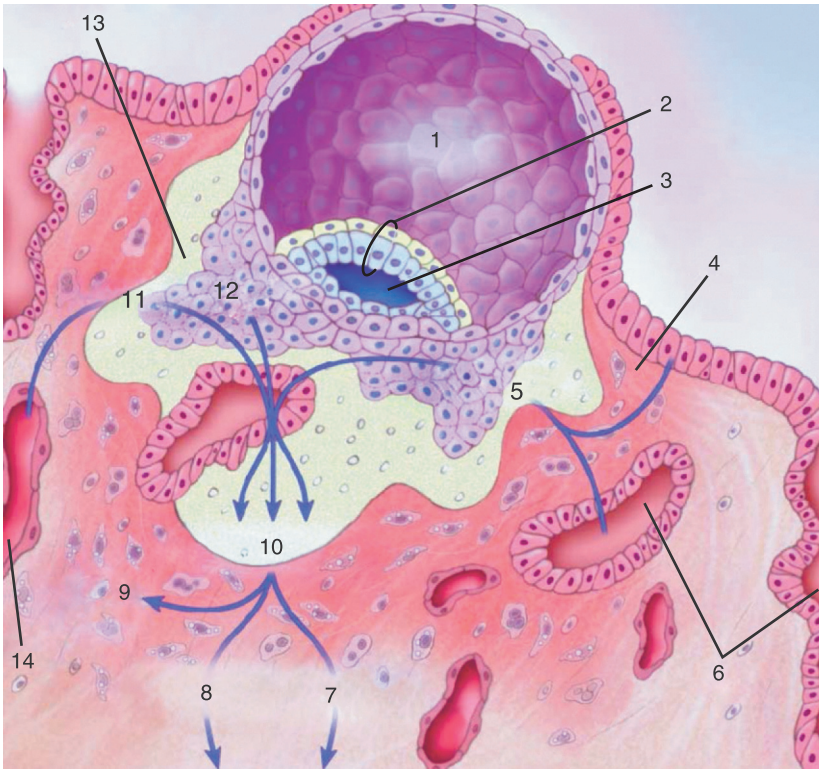


Рис. 2.3. Имплантация бластоцисты в эндометрий: 1 — полость бластоцисты; 2 — биламинный эмбрионический диск; 3 — амниотическая полость; 4 — децидуализованная строма эндометрия; 5 — факторы роста и цитокины; 6 — эндометриальные железы; 7 — протеиназы и их ингибиторы; 8 — регуляция экспрессии адгезивных молекул трофобласта; 9 — регуляция плацентарных факторов роста; 10 — регуляция пролиферации и дифференцирования трофобласта; 11 — давление оксигенации; 12 — транскрипционные факторы; 13 — синцитиотрофобласт; 14 — кровеносный сосуд

образуют оболочку оплодотворения — новую мембрану яйцеклетки, устойчивую к акросомальным воздействиям других сперматозоидов, препятствуя полиплоидии. Ядра женской и мужской половых клеток превращаются в пронуклеусы. При их сближении наступает стадия синкариона (слияние двух ядер), затем возникает зигота, и к концу первых суток после оплодотворения начинается дробление.

Оплодотворенная яйцеклетка в течение 3 сут достигает полости матки. Задержка продвижения оплодотворенной яйцеклетки по фаллопиевой трубе позволяет ей пройти несколько стадий клеточного деления, прежде чем делящаяся яйцеклетка (бластоциста) попадет в матку.

После попадания бластоцисты в матку проходит еще 1–3 дня до момента имплантации в эндометрий. Имплантация обычно происходит на 5–7-й день после овуляции.

Имплантация — результат деятельности клеток трофобласта, находящихся на наружной поверхности бластоцисты.

Чаще всего имплантация происходит по задней стенке матки, обязательно вблизи кровеносного сосуда, проходящего близко к поверхности эндометрия. Этот участок впоследствии называют маточно-плацентарной областью (или плацентарным ложем).

Даже если оплодотворение произошло, у более 70% эмбрионов выявляют отклонения и неспособность к дальнейшему развитию, а другие погибают вскоре после имплантации. Согласно заключению Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), **рано зафиксированную потерю беременности (выкидыш) при ее повторении следует рассматривать как форму бесплодия.**