

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ

В.Н. Ширшов

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва*

В статье приведен обзор литературы по современному состоянию проблемы мужского бесплодия: определение, этиология, диагностика и лечение на основании последних обновлений клинических рекомендаций Европейского общества урологов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, клинические рекомендации по мужскому бесплодию, биопсия яичка, олигоспермия, азооспермия, генетические заболевания, гипогонадизм.

CURRENT STATE OF THE MALE INFERTILITY PROBLEM: THE REVIEW OF EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY CLINICAL GUIDELINES

V.N. Shirshov

The article highlights the problem of male infertility on the basis of review of the latest guidelines of European Association of urology.

Key words: male infertility, guidelines on male infertility, testis biopsy, oligospermia, azoospermia, genetic disorders, hypogonadism.

Введение

Мужское бесплодие является актуальной проблемой во всех странах мира. Согласно мировым данным репродуктивный потенциал мужского населения снижается, а число бесплодных пар имеет тенденцию к увеличению. Ежегодные съезды Европейской ассоциации урологов выделяют сессии для обсуждения вопросов фертильности, а принятые обновления прилагаются к базовым руководствам, которые обновляются 1 раз в 10 лет. Последнее руководство по мужскому бесплодию Европейской ассоциации урологов вышло в свет в 2010 году, а наиболее подробные и значимые обновления были опублико-

ваны в мае 2012 года. Наиболее важные с практической точки зрения моменты руководства по мужскому бесплодию с последними изменениями приводятся ниже.

Определение

Определение бесплодия сформулировано в руководстве Всемирной организации здравоохранения по стандартизации исследований и диагностике бесплодных пар в 2000 году и до сих пор используется во всем мире.

Бесплодием считается отсутствие наступления беременности у женщины в течение 1 года и более в сексуально активной паре, не использующей методы контрацепции [1].

Эпидемиология и этиология

Согласно общеизвестным данным ВОЗ, около 15% пар, не применяющим контрацептивы, не удается достичь беременности в течение года, почти 50% из них – достигают беременности в последующий год, а еще 14% – на третий год. Однако около 5% пар остаются бесплодными, при этом у 10-15% из них причина остается невыясненной, несмотря на проведенное полное медицинское обследование. «Мужской фактор» у 45-50% бесплодных пар проявляется отклонениями в параметрах эякулята [1]. Как правило, в бесплодной паре отмечается сочетание отклонений как со стороны мужской, так и женской репродуктивных систем. В 30-45% случаев бесплодия не выявляют отклонений в параметрах эякулята и относят к идиопатическому мужскому бесплодию. Мужской репродуктивный потенциал может снижаться ввиду следующих факторов [1]:

- врожденные или приобретенные заболевания мочеполовой системы;
- злокачественные заболевания;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринопатии;
- генетические патологии;
- иммунологические факторы.

В 30-40% случаев причинный фактор мужского бесплодия не выявляется. Идиопатическое мужское бесплодие обычно вызывается сочетанием нескольких факторов, в том числе и эндокринными нарушениями, обусловленными воздействием факторов загрязненной окружающей среды, процессом накопления свободных радикалов, а также генетическими нарушениями.

Наиболее частые причины мужского бесплодия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы мужского бесплодия

Фактор	Частота встречаемости (%)
Бесплодие известной (возможной) причины:	42,6
Бесплодие идиопатическое	30,0
Гипогонадизм	10,1
Криоконсервация сперматозоидов при злокачественных заболеваниях	7,8
Нарушение эрекции/эякуляции	2,4

Системные заболевания	2,2
Обструктивные факторы	2,2
Гинекомастия	1,5
Делеция Y-хромосомы	0,3
Хромосомные aberrации	0,2
Другие	0,8

Эти данные получены при обследовании 10 469 мужчин с «мужским фактором» бесплодия [3].

Наиболее частыми известными причинами бесплодия являются: варикоцеле (14,8%), крипторхизм (8,4%), наличие антиспермальных антител (3,9%), новообразования яичек (1,2%).

Выделяют следующие прогностические факторы мужского бесплодия:

- возраст и фертильность партнерши;
- длительность бесплодия;
- первичное или вторичное бесплодие;
- результаты спермограммы.

Возраст женщины – наиболее важный прогностический фактор наступления беременности, независимо влияющий на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [4]. У женщин в возрасте 35-38 и более 40 лет по сравнению с 25-летними потенциал к зачатию снижается до 50, 25 и менее 5% соответственно.

Рекомендации:	СР*
Для определения причины бесплодия необходимо обследовать обоих партнеров	С
При диагностике мужского бесплодия необходимо учитывать фертильный статус женщины, так как он может влиять на конечный результат	В
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием на наличие нарушений мочеполовой сферы. Это относится ко всем пациентам со снижением качества эякулята. Для назначения лечения необходимо поставить диагноз.	С

*СР- степень рекомендации.

Обследование

Обследование мужчины для выявления причины возможного бесплодия должно включать в себя полный медицинский анамнез и физикальное обследование по стандартной схеме.

Методы обследования.

1.1. Анализ эякулята.

Анализ эякулята должен проводиться с учетом и в рамках рекомендаций ВОЗ по лабора-

торному исследованию эякулята человека, взаимодействию сперматозоидов и слизистой шейки матки (5-е издание) [3] (степень рекомендаций – С). Показатели нормоспермограммы приведены в таблице 2.

Таблица 2

Нижняя граница стандартных показателей эякулята

Критерии ВОЗ, 2010г	Нижняя граница нормы
объем	1,5 мл
Общее количество сперматозоидов	39x10*6
Концентрация сперматозоидов	15x10*6 / мл
Общая подвижность	40%
Прогрессивная подвижность	32%
Живые сперматозоиды	58%
Нормальная морфология	4%
<i>Другие пороговые значения, определенные консенсусом</i>	
Рн	> 7,2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты 10*6/мл	< 1
МАР-тест подвижные сперматозоиды, покрытые антителами	<50
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами	<50
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	≥2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	≥13
Содержание нейтральной α-глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	≥20

При выявлении нормальных показателей эякулята по рекомендации ВОЗ последующих исследований проводить не нужно. Если имеются отклонения от нормы более 2-х показателей, это служит показанием для обследования у уролога-андролога (степень рекомендаций С).

Важно различать следующие понятия для описания отклонений от нормальных показателей эякулята:

- олигоспермия: < 15 млн сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия: <32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия: <4% сперматозоидов нормальной морфологической формы.

Довольно часто все три отклонения от нор-

мальных параметров встречаются у одного больного, что объединяют в ОАТ-синдром, или синдром олиго-астено-тератозооспермии.

При необструктивной азооспермии определяют нормальный объем эякулята и азооспермии после нескольких центрифугирований. Рекомендуемый метод – центрифугирование эякулята при 600 g в течение 10-ти минут и тщательное микроскопическое исследование центрифугата (600-кратное увеличение). Верхнюю фракцию семенной жидкости повторно центрифугируют (8000 об/мин) в течение 10-ти минут и повторно исследуют. Полученные образцы окрашивают и подвергают повторной микроскопии [3].

Рекомендации:	СР
Если в анализе эякулята имеются отклонения от нормы более 2-х показателей, это служит показанием для андрологического обследования	С
Анализ эякулята должен проводиться с учетом рекомендаций ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека, взаимодействию сперматозоидов и слизистой шейки матки (5-е издание)	С

1.2. Исследование уровня гормонов крови

Исследование гормонального статуса включает в себя: определение уровня ФСГ, ЛГ и уровня тестостерона. При исследовании гормонального статуса мужчины обычно выявляют гипергонадотропный гипогонадизм иногда с низким уровнем тестостерона.

К сожалению, в некоторых случаях по уровню ФСГ в настоящее время нельзя точно прогнозировать состояние сперматогенеза. Ряд исследований за последние годы показал высокую корреляцию между низким уровнем ингибина В и поражением сперматогенной ткани [5]. В случае выявления азооспермии, нормальный уровень ФСГ, консистенция и размер яичек, могут указать на обструктивный характер патологии. Однако у 29% мужчин с нормальным уровнем ФСГ выявляют нарушения сперматогенеза [6].

1.3. Микробиологическое исследование

Показанием для микробиологического исследования при бесплодии является [7]:

- изменения в анализе мочи
- инфекция мочевых путей
- простатит, эпидидимит, инфекция мужских добавочных желез
- инфекции, передающиеся половым путем.

В целом, микробиологическое обследование не играет ведущей роли в проблеме бесплодия, однако при наличии активной инфекции предстательной железы или семенных пузырьков не исключена ее роль, в том числе частичная, при сочетании с низким объемом эякулята [7].

1.4. Ультразвуковое исследование

УЗИ органов мошонки выполняется в обязательном порядке для оценки размером яичек, признаков обструкции: расширения внутрияичковой сети, увеличения придатка с кистозными изменениями, отсутствие семявыносящего протока. Оценивается и венозный рефлюкс при варикоцеле. УЗИ яичек может также выявить тестикулярный микролитиаз (ТМ), который может указывать на *Sarcinoma in situ*. Мужчинам с ТМ и сочетанием таких факторов риска по раку яичка, как атрофия яичек, крипторхизм в анамнезе, олигоспермия, двусторонний ТМ, анамнестически рак второго яичка следует рекомендовать проведение биопсии яичка для раннего выявления *Sarcinoma in situ* [8].

1.5. Биопсия яичка

Биопсия яичка может быть как диагностической процедурой, так и частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). Сперматогенез может быть фокальным. Примерно у 50-60% мужчин обнаруживают сперматозоиды, которые могут быть использованы для ИКСИ. Диагностическая биопсия яичка применяется у мужчин с азооспермией, нормальным объемом яичек и гормональными показателями для дифференциальной диагностики обструктивного и необструктивного типа азооспермии, а также для диагностики *Sarcinoma in situ*.

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с необструктивной азооспермией (НОА) по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) [9, 10, 11]:

- рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19% против 28%) [12];
- уровень фертильности и имплантации значительно ниже [13];
- частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5% против 2,5%) [14].

2. Причины мужского бесплодия.

2.1 Тестикулярная недостаточность (необструктивная азооспермия).

Тестикулярная недостаточность является

самой частой формой снижения фертильности у мужчин и вызывается любыми причинами, кроме обструктивных нарушений и заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы.

Причины тестикулярной недостаточности представлены в таблице 3.

Таблица 3

Этиология тестикулярной недостаточности

Врожденная патология	- анорхия - врожденные факторы (дисгенезия яичек, крипторхизм) - генетические аномалии - опухоли яичек
Приобретенная патология	- последствия воспалительного процесса (часто после эпидимического паротита, осложнённого орхитом) - травмы - перекрут яичка - действие экзогенных факторов - системные заболевания (цирроз печени, ХПН) - варикоцеле - хирургические операции
Идиопатические факторы	Неизвестная этиология

Рекомендации:	СР
Мужчинам с НОА может быть предложено выделение сперматозоидов из яичка для криоконсервации и их последующего интраплазматического введения в яйцеклетку.	В
Для повышения шансов выделения сперматозоидов у мужчин с НОА предпочтительнее использование методов хирургической экстракции сперматозоидов (однократно, повторно, микрохирургически) по сравнению с тонкоигольной биопсией яичка.	В

2.2. Обструктивная азооспермия

Обструктивная азооспермия – отсутствие как сперматозоидов, так и сперматогенных клеток в эякуляте и осадке мочи после эякуляции ввиду двусторонней обструкции придатков яичек или протоков, либо поражение семявыносящих протоков.

Причины обструктивной азооспермии представлены в таблице 4.

Таблица 4

Этиология обструктивной азооспермии

Врожденная патология	- патология придатка яичка - врожденная обструкция придатка, его агенезия - обструкция протоков придатка, кисты - синдром Юнга
Приобретенная патология	- интратестикулярная обструкция, инфекция - обструкция придатка - обструкция семявыносящего протока - обструкция эякуляторного протока

Типичными клиническими проявлениями обструктивной азооспермии являются:

- нормальный объем яичек (более 15 мл каждое);
- увеличенный или уплотненный придаток яичка;
- узловые образования придатка или семенного канатика;
- отсутствие или атрезия семявыносящего протока;
- признаки простатита или уретрита;
- патология предстательной железы при ректальном обследовании.

2.3. Генетические нарушения и бесплодие

Урологи и андрологи должны владеть знаниями о генетических основах мужской инфертильности на уровне, достаточном для формирования обоснованных рекомендаций бесплодным парам, желающим иметь детей и обратившимся по этому поводу. Мужчинам со сниженным числом сперматозоидов должен быть предоставлен обоснованный шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутривитриноплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) и получения сперматозоидов из придатка яичка или ткани яичка в случае азооспермии. У бесплодных мужчин в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, другие генетические изменения и повреждение ДНК, что определяет возможность передачи генетических изменений потомству. Хотя сегодня существуют перспективы для скрининга сперматозоидов [13, 14], обычная клиническая практика основана на скрининге образцов периферической крови.

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации). В обзоре объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных муж-

чин, частота хромосомных аномалий составила 5,8% [15]. Изменения в Y-хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах - у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: уровень отклонений, по данным 3 крупных исследований, среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 - абберации в аутосомных хромосомах (0,25%) [15].

Хромосомные аномалии включают в себя:

- хромосомные абберации сперматозоидов;
- нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм));
- нарушения в аутосомных хромосомах;
- транслокации;

Генетические дефекты:

- Синдром Каллмана;
- Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие;
- Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА).

Y-хромосома и мужское бесплодие.

Клиническая значимость Yq-делеций долгое время обсуждалась в основном из-за больших различий в их встречаемости по данным различных авторов, а также из-за наличия этих делеций у фертильных мужчин. Сейчас, после более 10 лет клинических исследований, можно заключить, что:

- делеции Y-хромосомы не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидным является ее негативное влияние на сперматогенез [16];
- делеции Y-хромосомы наиболее часто встречаются у мужчин с азооспермией (8–12%), далее у мужчин с олигозооспермией (7%);
- делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов > 5 млн/мл (около 0,7%);
- делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), далее - в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%);
- полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом, синдромом клеток Сертоли и сперматогенным блоком соответственно. Полная делеция субрегиона AZFc приводит к различному фенотипу, от азооспермии до олигозооспермии;

- классическая делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка (подробнее см. [17]).

Кроме этого, среди генетических аномалий выделяют:

- микроделеции Y-хромосомы;
- мутации при муковисцидозе;
- одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек;
- неизвестные генетические нарушения;
- фрагментация ДНК сперматозоидов.

Более подробная информация для каждой из групп генетической патологии востребована лишь специалистами, занимающимися проблемами генетических исследований. Хотелось бы остановиться на основных моментах, которые вынесены в рекомендации для клиницистов.

Рекомендации:	СР
Мужчинам с синдромом Клайнфельтера с возрастом может понадобиться применение андрогензаместительной терапии	В
Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была выполнена биопсия яичка с целью выделения сперматозоидов, в последующем нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом	В
Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (< 5 млн сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на микроделеции Yq	В
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (билатеральное отсутствие семявыносящего протока, унилатеральное отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR)	А
Генетическое консультирование является обязательным как для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании были найдены генетические дефекты, так и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней	А
Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (< 10 млн сперматозоидов/мл), которые обращаются к методу оплодотворения <i>in vitro</i> путем внутрицитоплазматического введения сперматозоидов (ИКСИ)	В

2.4. Варикоцеле

Варикоцеле – это распространенная патология со следующими признаками, связанными с андрологическими изменениями:

- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- клинические симптомы: боль и дискомфорт в мошонке;
- снижение фертильности.

Классификация.

Следующая классификация варикоцеле [1] используется в клинической практике:

• Субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются и нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но выявляются специальными методами исследования (доплеровское ультразвуковое сканирование).

• I степень: пальпируется только при пробе Вальсальвы.

• II степень: пальпируется в покое, видимого расширения вен семенного канатика нет.

• III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

Обследование.

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном осмотре и подтверждается данными цветной доплеросонографии.

Основные положения, требующие обсуждения:

• Варикоцеле – это органическая патология, которая выявляется у 11,7% взрослых мужчин с нормальным анализом эякулята, 25% из них имеют отклонения в спермограмме [18].

• Сочетание болей и дискомфорта с варикоцеле встречается в 2–10% случаев [19].

• Прямая связь между варикоцеле и нарушением мужской фертильности не доказана, но по данным ВОЗ [20] хорошо известно, что варикоцеле связано с изменениями в спермограмме, снижением объема яичек и угнетением функции клеток Лейдига.

• Большинство подростков с варикоцеле не будут иметь проблем с зачатием во взрослом возрасте [21].

Рекомендации:	СР
Проводить лечение варикоцеле рекомендуется подросткам, у которых имеется прогрессирующее нарушение развития яичек, доказанное серией клинических осмотров	В

Нет доказательств эффективности лечения варикоцеле у бесплодных мужчин с нормальными показателями спермограммы или у мужчин с субклинической формой варикоцеле. В этой ситуации проводить лечение варикоцеле не рекомендуется	A
Недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование увеличило сомнения в эффективности лечения варикоцеле у бесплодных мужчин. Лечение варикоцеле при бесплодии следует проводить в случаях подробного обсуждения с бесплодной парой о его возможной неэффективности	B

2.5. Гипогонадизм

Гипогонадизм характеризуется нарушением функции яичка и/или синтеза тестостерона, подтверждаемыми лабораторными и гормональными исследованиями. Клиническая картина определяется степенью андрогенодефицита и тем, когда развивается этот синдром – до или после пубертатного развития вторичных половых признаков.

Этиологические и патогенетические механизмы развития гипогонадизма можно разделить на 3 основные группы:

- 1) первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, связанный с поражением яичек;
- 2) вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм, вызванный недостаточностью гонадотропинрилизинг гормона (ГнРГ) и/или секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ);
- 3) отсутствие чувствительности к андрогенам органов-мишеней (нормогонадотропный гипогонадизм).

Наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты гипогонадизма, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Нарушения при мужском гипогонадизме

<p>Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анорхия • Крипторхизм • Синдром Клайнфельтера • Другие хромосомные аберрации • Микроделеции Y-хромосомы • Количественные и структурные аномалии хромосом • Травма, перекрут яичка, орхит • Действие экзогенных факторов (токсины, вредное производство, тепловое воздействие)

- Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
- Опухоли яичек
- Варикоцеле
- Идиопатический

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

Опухоли следующих локализаций:

- промежуточный мозг (краниофарингиомы, менингиомы)

- гипоталамус или гипофиз

- Синдром «пустого» турецкого седла
- Гранулематозные заболевания
- Переломы основания черепа
- Ишемическое или геморрагическое поражение в области гипоталамуса
- Гиперпролактинемия
- Лекарственные препараты/анаболические стероиды, лучевая терапия

Резистентность органов-мишеней к андрогенам (эу(нормо)гонадотропный гипогонадизм)

- Тестикулярная феминизация
- Синдром Рейфенштейна

Для коррекции бесплодия необходимо лечить основное заболевание. Существует общее соглашение, что пациентам с первичным или вторичным гипогонадизмом, связанным с гипоандрогенизацией, следует проводить заместительную терапию тестостероном [1]. Также имеется консенсус, основывающийся на данных обследования молодых мужчин, о том, что при уровне общего тестостерона < 8 нмоль/л (230 нг/дл) заместительная терапия, как правило, эффективна. Для клинического применения доступны следующие формы тестостерона: инъекционная, пероральная и трансдермальная. Наилучшим препаратом считается тот, который поддерживает концентрацию тестостерона в пределах физиологической нормы [24].

Рекомендации:	СР
Для восстановления фертильности у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективна лекарственная терапия	A

2.6. Крипторхизм

Крипторхизм – наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, обнаруживается у 2–5% новорожденных мальчиков, зависит от внутриутробного возраста плода (частота крипторхизма выше у недоношенных детей) и возраста после рождения. В течение первых 3 месяцев жизни распространенность крипторхизма снижа-

ется до уровня 1–2%. Приблизительно в 20% случаев крипторхизма яички не пальпируются и локализируются в брюшной полости.

В настоящее время достигнуты следующие соглашения по данной патологии:

- крипторхизм – мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия как генетических факторов, так и гормональных нарушений в I триместре беременности;

- дети у мужчин с односторонним крипторхизмом рождаются с той же частотой, что и у мужчин без крипторхизма;

- двусторонний крипторхизм значительно снижает возможность отцовства;

- крипторхизм часто ассоциирован с дисгенезией гонад и является фактором риска бесплодия и развития герминогенных опухолей;

- по-прежнему обсуждается, может ли ранняя хирургическая коррекция предотвратить потерю герминогенных клеток или нет, однако анализ данных ретроспективных клинических исследований показал улучшение роста яичек у мальчиков, которым была проведена операция в возрасте 9 месяцев, по сравнению с теми, которых оперировали в 3 года.

Рекомендации:	СР
Необходимо избегать гормонального лечения крипторхизма из-за риска апоптоза герминогенных клеток и последующего снижения выработки сперматозоидов.	В
Ранняя орхипексия (в возрасте 6–12 мес) может оказывать положительное влияние на развитие яичек.	В
Если орхипексия выполняется в период половой зрелости, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения наличия неинвазивной <i>Carcinoma in situ</i>	В

2.7. Инфекции добавочных мужских половых желез (MAGIs)

Инфекции уrogenитального тракта у мужчин относятся к числу потенциально курабельных заболеваний при мужском бесплодии [30]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [1]. Все они объединены общим понятием – инфекции добавочных мужских половых желез (MAGIs). Однако не существует прямых данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин.

Рекомендации:	СР
В большинстве случаев на момент постановки диагноза этиология острого уретрита неизвестна, поэтому назначается эмпирическая терапия в виде однократной дозы фторхинолонов, с последующим 2-недельным курсом лечения доксициклином. Лечение эффективно как при гонококковой, так и при сочетающейся с ней хламидийной/уреаплазменной инфекцией	В
Антибактериальная терапия ХБП обеспечивает купирование симптоматики, эрадикацию микроорганизмов и снижение клеточных и гуморальных параметров воспаления в урогенитальных секретах	В
Хотя антибактериальная терапия пациентов с MAGIs может привести к улучшению качества эякулята, она не обязательно увеличит вероятность естественного зачатия	В
С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный <i>N.gonorrhoea</i> или <i>C. Trachomatis</i> , следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера	В

2.8. Идиопатическое мужское бесплодие

Мужское бесплодие при отсутствии достоверных причин его возникновения обнаруживается у 44% мужчин с бесплодием.

Хотя и имеется большой выбор препаратов для лечения идиопатического мужского бесплодия, научная доказательность эмпирического подхода в терапии невелика [25].

Андрогены, ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды и восполнение дефицита магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. Препараты ФСГ и антиэстрогены в комбинации с тестостероном могут оказывать положительное воздействие на определенных пациентов. Тем не менее, требуется дальнейшая оценка использования этих препаратов в многоцентровых исследованиях [26].

Рекомендации:	СР
Медикаментозное лечение мужского бесплодия рекомендуется проводить только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма.	А

Мужская контрацепция

«Вклад мужчин в контрацепцию» – более правильное название, чем «мужская контра-

цепция», так как мужчины не могут забеременеть. Развитие контрацептивных методик у мужчин имеет важное практическое значение, так как 40% женщин не удовлетворены в плане планирования семьи. Ежегодно около 80 млн женщин имеют незапланированную беременность [27].

Для мужчин, которые с ответственностью подходят к планированию семьи, методы мужской контрацепции должны быть приемлемыми, недорогостоящими, обратимыми и эффективными.

Исследователи стремятся к:

- предупреждению продукции сперматозоидов путем применения андрогенов, прогестинов и препаратов ГнРГ в различных комбинациях;
- воздействию на фертильность сперматозоидов за счет торможения их созревания в придатках яичек (например, производные нитроимидазола);
- совершенствованию методов барьерной контрацепции; при аллергии на латекс у мужчин могут применяться полиуретановые презервативы, однако у последних вероятность механического повреждения выше;
- производству антисперматозоидной контрацептивной вакцины;
- ингибированию взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

В настоящее время разработка методов мужской контрацепции носит экспериментальный характер. Наиболее близким к практическому применению методом мужской контрацепции служит гормональная мужская контрацепция, основанная на подавлении выработки гонадотропина и использовании заместительной терапии тестостероном в концентрациях, необходимых для поддержания мужской сексуальной функции, минерализации костной ткани и сохранения мышечной массы [28].

Из 4 методов мужской контрацепции 3 используются уже на протяжении сотен лет (презервативы, периодическое воздержание и прерванный половой акт). Вазэктомия – эффективный метод хирургической контрацепции у мужчин. Перед проведением вазэктомии паре следует предоставить полную информацию о преимуществах и недостатках метода. Телефонный опрос в Австралии обнаружил, что 9,2% мужчин сожалеют о том, что сделали эту операцию [29].

Рекомендации:	СР
Пациентам, которые консультируются по поводу выполнения вазэктомии, необходимо предоставлять полную информацию о хирургическом методе, риске неудач, невозможности отмены, необходимости послеоперационной контрацепции до полного освобождения эякулята от сперматозоидов, риске осложнений.	В
Другие методы контрацепции менее эффективны или находятся на этапе исследований (например, гормонотерапия).	В
Для микрохирургических операций по восстановлению фертильности характерны относительно низкая стоимость и высокая эффективность	В
Для пар, которые хотят иметь детей, ИКСИ является методом 2-й линии и применяется избирательно и в случаях неудачи вазовазостомии.	В

Криоконсервация эякулята.

Эякулят принимают на хранение во многих клиниках по следующим показаниям.

- Перед потенциально стерилизующей химиотерапией [31] или лучевой терапией по поводу злокачественных опухолей и неопухольных заболеваний.

- Перед предстоящей операцией, после которой возможно резкое снижение фертильности мужчины (например, при операциях на шейке мочевого пузыря у молодых мужчин или удаление яичка у мужчин при опухоли).

- Для мужчин с прогрессирующим снижением качества эякулята в результате заболеваний, ассоциированных с риском последующей азооспермии (к примеру, гигантские аденомы гипофиза, краниофарингеомы, синдром «пустого турецкого седла», хронические нефропатии, неконтролируемый сахарный диабет, рассеянный склероз).

- Для мужчин с параплегией, когда эякулят получен с помощью трансректальной электростимуляции.

- Для мужчин с психогенной анэякуляцией, после получения сперматозоидов с помощью электростимуляции эякуляции или с использованием хирургических процедур по выделению сперматозоидов.

- После терапии гонадотропином у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом в случае успешной индукции сперматогенеза.

- Для мужчин с НОА шанс выделить сперма-

тозоиды с использованием техники TESE составляет приблизительно 60–70%; криоконсервация может быть использована для выделения сперматозоидов для ИКСИ в количестве, позволяющем избежать дополнительной индукции суперовуляции у партнерши. Криоконсервация также применяется во избежание повторных процедур по выделению сперматозоидов в будущем.

- При любой ситуации, когда сперматозоиды получены с использованием хирургических процедур по их выделению (например, из-за неудач восстановительной операции после вазэктомии или в некоторых случаях эпидидимальной обструкции, не устранимой хирургическим путем).

- Криоконсервация и 3–6 месяцев карантинного периода при хранении донорского эякулята снижают риск передачи инфекций; в большинстве стран свежий эякулят уже не используется.

Рекомендации:	СР
Криоконсервацию эякулята следует выполнять мужчинам с запланированным проведением химиотерапии, лучевой терапии или оперативных вмешательств, которые могут влиять на сперматогенез и стать причиной нарушений эякуляции.	В
Если криоконсервация недоступна в клинике пребывания, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала терапии.	С

Литература:

1. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
2. Nieschlag E, Behre HM, editors. Andrology: male reproductive health and dysfunction. ed. 2. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2001. p. 83–7.
3. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen and sperm-cervical mucus interactin. 5th ed. Cambridge University Press; 2010.
4. Rowe T. Fertility and woman's age. J Reprod Med 2006;51:157–63.
5. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Veber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998 Sep;83(9):3110–4.
6. Weber RF, Dohle GR, Romijn JC. Clinical laboratory evaluation of male subfertility. Adv Clin Chem

При криоконсервации в договор/информированное согласие необходимо включать пожелания пациента о судьбе образца, если мужчина погибнет или исчезнет из поля зрения.	С
Необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении риска передачи вирусных ИППП или других инфекций через криоконсервированный материал от донора к реципиенту и предотвращать контаминацию хранимых образцов. Эти меры предосторожности включают тестирование пациента и использование быстрого тестирования и карантина образцов, пока не будут известны результаты тестов. Образцы от гепатит-, ВИЧ-положительных мужчин не следует хранить в том же контейнере, что и образцы от мужчин, у которых результаты тестов отрицательные.	С

Заключение

За последние десятилетия многие проблемы мужского бесплодия были решены с совершенствованием как диагностических, так и лечебных подходов к данной проблеме. Сохраняющийся высокий процент бесплодия среди населения развитых стран говорит в пользу актуальности проблемы и необходимости ее дальнейшего изучения и приложения научных результатов в клиническую практику.

2005;40:317–64.

7. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, et al. Male accessory gland infection and sperm parameters. Int J Androl 2011;34:330–47.

8. Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH, et al. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. Int J Androl 2010;33:597–603.

9. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, Mayer J, Jones E, Nehchiri F, Morshedi M, Schuffner, Muasher S, Gibbons W, Oehninger S. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. Urology 2001 Jul;58(1):69–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445482>

10. Vernaeve V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia

than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003 Mar;79(3):529–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435>

11. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (TESE) in men with non-obstructive azoospermia. Proceedings EAA International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic'. October 2–4, Florence, Italy 2003.

12. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, Krusmann G, Würfel W, Schleyer M, Mühlen B, Pickl U, Löchner-Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1259240>.

13. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil Mar* 2005;8(1):19–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823847>

14. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl* 2008 Mar–Apr;29(2):124–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881765>

15. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998 Sep;70(3):397–411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757865>

16. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003 Apr;26(2):70–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641824>

17. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006;11:3049–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1672037540>.

18. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995 Feb;10(2):347–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769060>

19. Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE. Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol* 1998 May;159(5):1565–7.

20. [No authors listed.] The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992 Jun;57(6):1289–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152>

21. Zargooshi J. Sperm count and sperm motil-

ity in incidental highgrade varicocele. *Fertil Steril* 2007;88:1470–3.

22. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G. Guidelines for the Use of Androgens in Men. Geneva: WHO, 1992.

23. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rosato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1431–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117900>

24. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006 Sep;86(3):728–31.

25. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim AH. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl* 2005 Feb;28(1):16–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616>

26. Borges E, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, dos Santos DR, Rocha CC, Iaconelli A. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002 Jul;120(4):122–6.

27. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly, 2004. <http://www.who.int/reproductive-health/publications/strategy.pdf>

28. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? *Hum Reprod Update* 2006 Jul–Aug;12(4):463–82.

29. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000 May;73(5):923–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785217>

30. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999 Sep–Oct;5(5):421–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781>

31. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005 Aug;104(3):521–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968690>.

Информация об авторе:

Ширшов Василий Николаевич – заведующий отделением урологии с кабинетом рентгено-ударноволнового дистанционного дробления камней ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.; тел. 8 (495) 395-64-11