

Рекомендации по мужскому бесплодию

Jungwirth (председатель), T. Diemer, G.R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa,
C. Krausz, H. Tournaye

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: О.И. Аполихин, Е.А. Ефремов

СОДЕРЖАНИЕ

1.	МЕТОДОЛОГИЯ	6
1.1.	Введение	6
1.2.	Получение данных	6
1.4.	Информация по истории публикаций	7
1.5.	Потенциальный конфликт интересов	7
1.6.	Определение	7
1.7.	Эпидемиология и этиология	7
1.8.	Прогностические факторы	9
2.	ОБСЛЕДОВАНИЕ	10
2.1.	Анализ эякулята	10
2.1.1.	Частота выполнения анализа эякулята	10
2.2.	Литература	11
3.	ТЕСТИКУЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНЫЕ СПЕРМАТОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ)	11
3.1.	Определение	11
3.2.	Этиология	11
3.3.	Анамнез и физикальное обследование	12
3.4.	Обследование	12
3.4.1.	Анализ эякулята	12
3.4.2.	Исследование уровня гормонов	12
3.4.3.	Биопсия яичка	12
3.5.	Литература	13
4.	ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ	15
4.1.	Введение	15
4.2.	Хромосомные аномалии	15
4.2.1.	Аномалии половых хромосом [синдром Кляйнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм)]	16
4.2.3.	Нарушения в аутосомных хромосомах	16
4.2.4.	Аномалии половой хромосомы	16
4.3.	Генетические дефекты	17
4.3.1.	Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие	17
4.3.2.	Синдром Каллмана	17
4.3.3.	Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА)	17
4.3.4.	Другие аберрации X-хромосомы	17
4.4.	Y-хромосома и мужское бесплодие	17
4.4.1.	Введение	17
4.4.2.	Клинические проявления микроделций Y-хромосомы	18
4.4.2.1.	Выявление микроделций в Y-хромосоме	18
4.4.2.2.	Генетическое консультирование при делециях AZF	18
4.4.2.3.	Y-хромосома: делеция «gr/gr»	19
4.4.2.4.	Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения (включая бесплодие)	19
4.5.	Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие	20
4.6.	Одно- или двустороннее отсутствие либо патология семявыносящего протока и аномалии почек	21
4.7.	Неизвестные генетические нарушения	21
4.8.	Фрагментация ДНК сперматозоидов	21

4.9.	Генетическое консультирование и ИКСИ	21
4.11.	Литература	22
5.	ОБСТРУКТИВНАЯ АЗОСПЕРМИЯ	26
5.1.	Определение	26
5.2.	Классификация	27
5.2.1.	Интратастестикулярная обструкция	27
5.2.2.	Обструкция на уровне придатка яичка	27
5.2.3.	Обструкция на уровне семявыносящих протоков	27
5.2.4.	Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков	28
5.2.5.	Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков	28
5.3.	Обследование	28
5.3.1.	Клинический анамнез	28
5.3.2.	Физикальный осмотр	28
5.3.3.	Анализ эякулята	29
5.3.4.	Уровни гормонов	29
5.3.5.	УЗИ	29
5.3.6.	Биопсия яичка	29
5.4.	Лечение	29
5.4.1.	Интратастестикулярная обструкция	29
5.4.2.	Обструкция на уровне придатка яичка	29
5.4.3.	Обструкция проксимальной части семявыносящего протока	30
5.4.4.	Обструкция дистальной части семявыносящего протока	30
5.4.5.	Обструкция семявыбрасывающего протока	30
5.6.	Литература	31
6.	ВАРИКОЦЕЛЕ	33
6.1.	Введение	33
6.2.	Классификация	33
6.3.	Обследование	33
6.4.	Основные положения	33
6.4.1.	Варикоцеле и бесплодие	33
6.4.2.	Варикоцелеэктомия	34
6.5.	Лечение	34
6.7.	Литература	35
7.	ГИПОГОНАДИЗМ	37
7.1.	Введение	37
7.2.	Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение	38
7.3.	Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение	39
7.4.	Литература	40
8.	КРИПТОРХИЗМ	41
8.1.	Введение	41
8.2.	Распространенность крипторхизма	41
8.3.	Механизм опущения яичек и его нарушения	41
8.4.	Гормональная регуляция процесса опущения яичек	41
8.5.	Патофизиологические эффекты крипторхизма	41
8.5.1.	Дегенеративные изменения герминогенных клеток	41
8.5.2.	Связь с фертильностью	42
8.5.3.	Герминогенные опухоли	42
8.6.	Лечение крипторхизма	42

8.6.1.	Гормональная терапия	42
8.6.2.	Хирургическое лечение	42
8.7.	Литература	43
9.	ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ	44
9.1.	Введение	44
9.2.	Эмпирическое лечение	44
9.3.	Литература	45
10.	МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ	45
10.1.	Введение	45
10.2.	Вазэктомия	46
10.2.1.	Техника операции	46
10.2.2.	Осложнения	46
10.2.3.	Неэффективность вазэктомии	46
10.2.4.	Консультирование	46
10.3.	Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии	47
10.3.1.	Роль времени, прошедшего с момента вазэктомии	47
10.3.2.	Эпидидимовазостомия	47
10.3.3.	Микрохирургические операции по восстановлению проходимости семенных путей после вазэктомии или методы по выделению сперматозоидов из яичка либо придатка для ИКСИ	47
10.5.	Литература	48
11.	ИНФЕКЦИИ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И БЕСПЛОДИЕ	49
11.1.	Введение	49
11.2.	Анализ эякулята	49
11.2.1.	Введение	49
11.2.2.	Микробиологические данные	50
11.2.3.	Лейкоциты	50
11.2.4.	Качество эякулята	50
11.2.5.	Изменения в спермоплазме	50
11.2.6.	Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез	50
11.2.7.	Антитела к сперматозоидам	50
11.2.8.	Свободные радикалы кислорода	51
11.2.9.	Лечение	51
11.3.	Эпидидимит	51
11.3.1.	Введение	51
11.3.2.	Анализ эякулята	51
11.3.3.	Лечение	52
11.4.	Литература	52
12.	ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ И МИКРОКАЛЬЦИНАТЫ ЯИЧЕК	55
12.1.	Герминогенные опухоли и мужское бесплодие	55
12.2.	ГОЯ и репродуктивная функция	55
12.3.	Тестикулярный микролитиаз	55
12.5.	Литература	56
13.	НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ	57
13.1.	Определение	57
13.2.	Классификация и этиология	57
13.2.1.	Анеякуляция	57
13.2.2.	Аноргазмия	58

13.2.3.	Отсроченная эякуляция	58
13.2.4.	Ретроградная эякуляция	58
13.2.5.	Астеническая эякуляция	58
13.2.6.	Преждевременная эякуляция	58
13.2.7.	Болезненная эякуляция	59
13.3.	Диагностика	59
13.3.1.	Анамнез	59
13.3.2.	Физикальный осмотр	59
13.3.3.	Постэякуляторный анализ мочи	59
13.3.4.	Микробиологическое исследование	59
13.3.5.	Дополнительные методы диагностики	59
13.4.	Лечение	60
13.5.	Этиотропное лечение	60
13.6.	Симптоматическая терапия	60
13.6.1.	Преждевременная эякуляция	60
13.6.2.	Ретроградная эякуляция	60
13.6.3.	Анеякуляция	61
13.7.	Литература	61
14.	КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ	63
14.1.	Определение	63
14.2.	Введение	63
14.3.	Показания к хранению	63
14.4.	Меры предосторожности и варианты техники	63
14.4.1.	Замораживание и размораживание	63
14.4.2.	Криоконсервация небольшого количества эякулята	64
14.4.3.	Тестирование на инфекции и превентивный анализ	64
14.4.4.	Меры безопасности, применяемые для предотвращения потери сохраняемого материала	64
14.4.5.	«Сиротские» (орфаные) образцы	65
14.5.	Биологические аспекты	65
14.6.	Криоконсервация стволовых клеток яичка	65
14.7.	Литература	66
15.	СОКРАЩЕНИЯ	67

1. МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. Введение

Группа Европейской ассоциации урологов (EAU, EAU), занимающаяся разработкой Клинических рекомендаций по лечению мужского бесплодия, подготовила этот документ в помощь урологам и другим относящимся к урологии специалистам.

Наиболее часто врачи-урологи первыми обследуют мужчин при подозрении на наличие бесплодия. Мужское бесплодие может быть мультифакторной проблемой, требующей привлечения специалистов смежных областей. В создании данных Клинических рекомендаций принимала участие группа экспертов, состоящая из урологов, эндокринологов и гинекологов, прошедших специальное обучение по андрологии и имеющих опыт диагностики и лечения мужского бесплодия.

1.2. Получение данных

Рекомендации, представленные в настоящем документе, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами рабочей группы. Поиск оригинальных и обзорных статей проводился в базе данных Medline, Embase, Cochrane. Использовался контролируемый словарь базы данных Medical Subject Headings (MeSH) по протоколу «свободный текст». Вводили фразу «мужское бесплодие» в сочетании с терминами «диагностика», «эпидемиология», «обследование», «лечение», «нарушение сперматогенеза», «генетические нарушения», «обструкция», «гипогонадизм», «варикоцеле», «крипторхизм», «рак яичка», «инфекции добавочных мужских желез», «идиопатический», «контрацепция», «нарушение эякуляции» и «криоконсервация».

В данный пересмотр включены все статьи, опубликованные за период с января 2011 г. (дата предыдущего переиздания) по октябрь 2012 г. Группа экспертов изучила эти материалы и выбрала статьи с наиболее высоким уровнем доказательности.

Литература в тексте градировалась в соответствии с уровнем научных данных (табл. 1.1), а степень рекомендаций (табл. 1.2) — в соответствии с уровнями доказательности Оксфордского центра медицинских исследований, основанными на принципах доказательной медицины [1]. Указывалась степень рекомендаций для обеспечения ясности между подлежащими доказательствами и указанными рекомендациями (см. табл. 1.2) [2].

Таблица 1. 1. Классификация уровней доказательности*

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов.

*Исправлено из [1].

Таблица 1.2. Степени рекомендаций* (начало)

Степень	Основание рекомендаций
A	Требуется не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 1b)
B	Требуется наличие хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)

Таблица 1.2. Степени рекомендаций* (окончание)

C	Требуется доказательство, основанное на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую применимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)
----------	--

*Исправлено из [1].

Следует отметить, что при определении степени рекомендации нет прямой связи между уровнем доказательности данных и степенью рекомендации. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не всегда ранжируются как степень рекомендаций А в случае, если имеются недостатки в методологии или разногласия между опубликованными результатами нескольких исследований.

Также отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможности дать рекомендации уровня А, если имеется богатый клинический опыт и достигнут консенсус. Кроме того, могут быть исключительные ситуации, когда нельзя провести подтверждающие исследования, возможно, по этическим или другим причинам, и в этом случае точные рекомендации считаются полезными для читателя. В таких случаях рекомендации отмечены в тексте как «обновлено после достижения консенсуса». При определении степени рекомендаций качество научных доказательств, которые лежат в их основе, хотя и является важным фактором, но его необходимо сбалансировать с преимуществами и недостатками, полезностью и предпочтениями и стоимостью [2–4]. Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям не проводит оценку стоимости и не может учитывать локальные/национальные предпочтения в систематическом порядке. Но как только эти данные станут доступными, рабочая группа экспертов включит данную информацию в рекомендации.

1.4. Информация по истории публикаций

Рекомендации по мужскому бесплодию впервые были опубликованы в 2001 г. с полным обновлением в 2004, 2007, 2010 и 2013 гг. Для издания 2014 г. был проведен поиск за 2012 и 2013 гг., до сентября 2013 г. в базе данных Embase, Medline и центральном реестре контролируемых исследований Кокрейна, с ограничением по обзорам, мета-анализам и мета-анализам рандомизированных контролируемых исследований. Поиск позволил найти 447 статей, из которых в анализ включено 5. Также доступен краткий вариант рекомендаций, представляющий основные данные (Карманные рекомендации), а также различные научные публикации в журнале ЕАУ «Европейская урология» [5–7]. Весь текст можно просмотреть и скачать для персональных целей с общедоступной страницы в Интернете: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

1.5. Потенциальный конфликт интересов

Группа экспертов предоставила данные по потенциальному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.6. Определение

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (ВОЗ) [8].

1.7. Эпидемиология и этиология

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за помощью по этому поводу. Одна из 8 пар встречается проблемы при попытке зачать первого ребенка, и одна из 6 пар — при зачатии второго и последующих детей. В конечном счете 3% женщин остаются бездетными, а 6% уже рожавших женщин не способны иметь столько детей, сколько они хотят [9]. Бесплодие поражает и мужчин, и женщин. У половины (50%) бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. В ряде случаев женщина с хорошей способностью к зачатию может компенсировать проблемы с фертильностью у мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров [8]. Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов [8]:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- злокачественные опухоли;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);

- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы.

По меньшей мере, в 30–40% случаев причинный фактор мужского бесплодия не выявляется (идиопатическое бесплодие). У этих пациентов в анамнезе нет проблем с фертильностью, изменений при физикальном осмотре и в лабораторных данных гормональных исследований. При этом в анализе эякулята выявляется снижение числа сперматозоидов (олигозооспермия), снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и большое число сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром).

В табл. 1.3 суммированы основные факторы, ассоциированные с мужским бесплодием. Идиопатическое мужское бесплодие может быть связано с несколькими факторами, в том числе с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, процессом накопления свободных радикалов кислорода или генетическими и эпигенетическими отклонениями.

Таблица 1.3. Факторы, связанные с мужским бесплодием, и их процентное распределение у 10 469 пациентов [10]

Диагноз	Неотобранные пациенты (n=12945), %	Пациенты с азооспермией (n=1446), %
Все	100	11,2
<i>Бесплодие известной (предполагаемой) причины</i>	42,6	42,6
Крипторхизм	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Антиспермальные антитела	3,9	-
Опухоли яичка	1,2	2,8
Другие причины	5,0	1,2
<i>Идиопатическое бесплодие</i>	30,0	13,3
<i>Гипогонадизм</i>	10,1	16,4
Синдром Кляйнфельтера (47, XXУ)	2,6	13,7
Синдром ХХ у мужчин	0,1	0,6
Первичный гипогонадизм неизвестной этиологии	2,3	0,8
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	1,6	1,9
Синдром Каллмана	0,3	0,5
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	0,4	0,4
Резидульные изменения после хирургии гипофиза	<0,1	0,3
Другие причины	0,8	0,8
Возрастной гипогонадизм	2,2	-
Конституциональная задержка пубертата	1,4	-
<i>Системные заболевания</i>	2,2	0,5
<i>Криоконсервация при злокачественных заболеваниях</i>	7,8	12,5
Опухоли яичка	5,0	4,3
Лимфома	1,5	4,6
Лейкемия	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
<i>Нарушение эрекции/эякуляции</i>	2,4	-
<i>Обструкция</i>	2,2	10,3
Вазэктомия	0,9	5,3
Муковисцидоз (врожденное отсутствие семявыносящих протоков)	0,5	3,1
Другие причины	0,8	1,9

1.8. Прогностические факторы

Прогностические факторы мужского бесплодия:

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

В бесплодных парах с длительностью наблюдения 2 года и с олигозооспермией в качестве первичной причины бесплодия кумулятивный уровень беременностей составляет 27% [11]. Возраст женщины — наиболее важный фактор, независимо влияющий на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12]. У женщин в возрасте 35, 38 и старше 40 лет по сравнению с 25-летними потенциал к зачатию снижается до 50, 25 и менее 5% соответственно. Во многих западных странах женщины откладывают первую беременность, мотивируя это необходимостью завершения образования, затем началом профессиональной карьеры. Рекомендации по выявлению этиологии бесплодия представлены в табл. 1.4.

Таблица 1.4. Эпидемиология и этиология

Рекомендация	СР
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	С
При диагностике и лечении мужского бесплодия необходимо учитывать фертильный статус женщины, так как он может влиять на конечный результат [9]	В
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием на наличие нарушений со стороны мочеполовой сферы. Это относится ко всем пациентам со снижением качества эякулята. Для назначения соответствующего лечения (лекарственное лечение, операция, вспомогательные репродуктивные технологии) необходимо поставить диагноз.	С

1.9. Литература

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date February 2014]
2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr;336(7650):924-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May;336(7652):1049-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/?tool=pubmed>
5. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al; EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):703-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005562>
6. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):159-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033172>
7. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):324-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591628>
8. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/>
9. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990;54:978-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2245856>
10. Andrology. In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). *Male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Berlin: Springer Verlag, 2010, Chapter 5, pp. 83-7.

11. Snick HK, Snick TS, Evers JL, et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod 1997 Jul;12(7):1582-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262301
12. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006 Mar;51(3):157-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009

2. ОБСЛЕДОВАНИЕ

2.1. Анализ эякулята

Медицинский анамнез и физикальное обследование, включая анализ эякулята, входят в стандартное обследование всех мужчин. При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано тщательное обследование у андролога (табл. 2.1). Определение лечебной тактики зависит от результатов спермограммы, поэтому необходимо, чтобы лабораторное обследование было стандартизированным. Показатели анализа эякулята определяются ВОЗ и распространяются в публикациях ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека, взаимодействию сперматозоидов и слизистой шейки матки (5-е издание) [1]. Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать данным рекомендациям.

2.1.1. Частота выполнения анализа эякулята

Если в соответствии с критериями ВОЗ показатели эякулята находятся в пределах нормативных по-

Табл. 2.1. Нижняя граница показателей эякулята (5-й центиль и 95% доверительный интервал)

Критерии ВОЗ, 2010	Нижняя граница показателя (диапазон)
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее число сперматозоидов (106/эякулят)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (106/мл)	15 (12–16)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения), %	40 (38–42)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31–34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов), %	58 (55–63)
Морфология — нормальные формы, %	4 (3,0–4,0)
<i>Другие пороговые значения, определенные консенсусом</i>	
pH	> 7,2
Пероксидазоположительные лейкоциты (106/мл)	<1,0
Исследования по выбору:	
MAR-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

*MAR-тест проводят под микроскопом, рассматривая эякулят, смешанный с частицами латекса или эритроцитами, покрытыми иммуноглобулинами класса А и G. В эту смесь вводится IgG-антисыворотка и отмечается результат воздействия. Образование агглютинатов (слипания) частичек, покрытых антиспермальными антителами, с подвижными сперматозоидами говорит о том, что последние также покрыты антителами. Подсчет их количества и определяет результат теста.

казателей, то достаточно выполнения одного теста. Если имеются отклонения от нормы, по крайней мере, в двух анализах, то необходимо провести обследование у андролога.

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

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

Довольно часто все три параметра встречаются вместе (ОАТ-синдром). В случаях выраженного ОАТ-синдрома (< 1 млн сперматозоидов/мл), как при азооспермии, отмечается высокая встречаемость обструкции семенных путей, а также генетических аномалий. Рекомендации по проведению анализов представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Анализ эякулята

Рекомендация	СР
Если в соответствии с критериями ВОЗ есть отклонения от нормы, по крайней мере, в двух анализах эякулята, необходимо провести андрологическое обследование	А
Оценка андрогенного статуса должна проводиться в соответствии со стандартами ВОЗ по обследованию, постановке диагноза и лечению бесплодных пар. Это позволяет использовать методы доказательной медицины в такой междисциплинарной области, как репродуктивная медицина [2]	С
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям, отраженным в ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействию сперматозоидов со слизью шейки матки (5-е изд.) [1]	А

2.2. Литература

- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index.html>
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>

3. ТЕСТИКУЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНЫЕ СПЕРМАТОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ)

3.1. Определение

Тестикулярная недостаточность и, как следствие, сперматогенные нарушения вызываются любыми причинами, за исключением заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и обструкции мужских половых путей. Это наиболее частая форма снижения мужской фертильности. Тестикулярная недостаточность имеет различную этиологию, но проявляется клинически как тяжелая ОАТ или необструктивная азооспермия (НОА) [1].

3.2. Этиология

Причины тестикулярной недостаточности представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Причины тестикулярной недостаточности

Факторы	Причины
Врожденные	Анорхия.
	Дисгенезия яичек.
	Генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая делеции Y-хромосомы)
Приобретенные	Травма.
	Перекрут яичка.
	Последствия воспалительного процесса (особенно орхит после паротита).
	Действие экзогенных факторов (лекарственные, цитотоксические или анаболические препараты, облучение, высокие температуры).
	Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность).
	Опухоли яичка.
	Варикоцеле.
Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек и вызвать их атрофию	
Идиопатические формы	Неизвестная этиология.
	Неизвестный патогенез

3.3. Анамнез и физикальное обследование

К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном осмотре пациентов с тестикулярной недостаточностью относятся:

- крипторхизм;
- перекрут яичка;
- мочеполовые инфекции;
- травма яичка;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов, включая анаболики;
- действие облучения или химических веществ;
- рак яичка;
- отсутствие яичек;
- нарушения вторичных половых признаков;
- гинекомастия;
- объем и консистенция яичек, отличающиеся от нормы;
- варикоцеле.

3.4. Обследование

Стандартное обследование включает анализ эякулята и определение уровня гормонов. Другие исследования могут потребоваться в зависимости от конкретной ситуации.

3.4.1. Анализ эякулята

При НОА в спермограмме определяются нормальный объем эякулята и азооспермия после нескольких центрифугирований. Рекомендуется центрифугирование со скоростью 3000 об/мин в течение 10 мин и тщательное микроскопическое исследование центрифугата с фазово-контрастным усилением (200-кратное увеличение). Полученные образцы окрашиваются и подвергаются повторной микроскопии [2].

3.4.2. Исследование уровня гормонов

Обычно у мужчин с тестикулярной недостаточностью присутствует гипергонадотропный гипогонадизм — высокий уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона. Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний.

- При отсутствии сперматогоний или при значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен.
- При нормальном числе сперматогоний, но при полной блокаде сперматоцитов или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений.

В определенных случаях уровень ФСГ не позволяет точно прогнозировать состояние сперматогенеза [3–5].

3.4.3. Биопсия яичка

Биопсия может быть частью лечебного плана интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) у больных с клиническими признаками НОА. Методом выбора считается выделение сперматозоидов из яичка (TESE), показывающее превосходную воспроизводимость [6–8]. Сперматогенез может быть фокальным, поэтому примерно у 50% мужчин обнаруживаются сперматозоиды, которые могут быть использованы при ИКСИ. Большинство авторов рекомендуют брать образцы из нескольких участков яичка [9, 10]. Отмечается хорошая корреляция между морфологическими находками при диагностической биопсии яичка и вероятностью обнаружения зрелых сперматозоидов во время исследования эякулята и ИКСИ [7, 11, 12].

Не обнаружено четкой взаимосвязи успешного забора сперматозоидов с уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроделеции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю.

Микрохирургическая TESE (Микро-TESE, MD-TESE) может увеличить вероятность получения сперматозоидов, и она предпочтительна при тяжелых формах необструктивной азооспермии [13–16]. После выделения яичка увеличенные каналцы рассекают микрохирургическими ножницами. Затем каналцы вскрывают с помощью механической или ферментной обработки для поиска сперматозоидов [16]. Чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка (PESA) дает меньшую

частоту забора сперматозоидов, чем микрохирургическая TESE, и не позволяет проводить гистологическое исследование с определением, например, карциномы in situ (CIS) и других злокачественных опухолей яичка [17, 18]. Кроме этого, PESA также приводит к более выраженному повреждению канальцев и сосудов яичка по сравнению с TESE [19].

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) [20–24]:

- рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19 против 28%) [25];
- уровень фертильности и имплантации значительно ниже [26];
- частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5 против 2,5%) [27];
- уровень здоровья по параметрам при рождении, аномалиям и хромосомным aberrациям в когорте детей, рожденных после ИКСИ, сравним с показателями у детей, зачатых естественным путем [28].

При ОА нет статистически значимой разницы в результатах ИКСИ при использовании сперматозоидов из ткани яичка или его придатка [23]. Также не получено достоверных различий в результатах ИКСИ при использовании свежего или размороженного после криоконсервации эякулята [23, 25, 26]. Выводы по тестикулярной недостаточности представлены в табл. 3.2, рекомендации — в табл. 3.3.

Таблица 3.2. Выводы тестикулярной недостаточности

Выводы	УД
Нарушения сперматогенеза часто связаны с повышенным уровнем ФСГ	3
Сперматозоиды обнаруживаются примерно у 50% больных с НОА	2
Беременность и рождаемость достигается у 30–50% пар с НОА при условии наличия сперматозоидов в биоптате яичка	3

Таблица 3.3. Выявление тестикулярной недостаточности

Рекомендации	СР
Мужчин, у которых планируется хирургическая экстракция сперматозоидов, необходимо направлять на генетическое консультирование	A
Биопсия яичка — метод выбора для определения гистологического диагноза и возможности обнаружения сперматозоидов. Сперматозоиды следует подвергнуть криоконсервации для использования в ИКСИ	A
Для мужчин с НОА, у которых получены сперматозоиды при биопсии яичка, применение ИКСИ со свежими или криоконсервированными сперматозоидами остается единственным практически применимым методом	A
Мужчинам с НОА необходимо предлагать TESE с криоконсервацией сперматозоидов для использования в ИКСИ [28]	A
Для увеличения вероятности выделения сперматозоидов у мужчин с НОА необходимо использовать TESE (микрохирургически, повторно)	A

3.5. Литература

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. WHO, 2010.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index.html>
3. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. Fertil Steril 1995 Mar;63(3):631-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598>
4. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod 1995 Aug;10(8):1940-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567817>

5. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 May;38(5):787-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4823921>
6. Amer M, Haggag SE, Moustafa T, et al. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition. *Hum Reprod* 1999 Dec;14(12):3030-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601092>
7. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, et al. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005 Jun;57(2):99-107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734>
8. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006 Jun;21(6):1551-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473930>
9. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, et al. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril* 1995 Aug;64(2):399-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7615120>
10. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997 May;49(5):743-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145981>
11. Abdel-Meguid TA. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol* 2012 Jan;187(1):222-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100001>
12. Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 1997 Jan;157(1): 144-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976237>
13. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999 Jan;14(1):131-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374109>
14. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology* 2014 Jan;2(1): 20-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193894>
15. Marconi M, Keudel A, Diemer T, et al. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" nonobstructive azoospermia. *Eur Urol* 2012 Oct;62(4):713-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521095>
16. Schwarzer JU, Steinfatt H, Schleyer M, et al. No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 non-obstructive azoospermic men. *Asian J Androl* 2013 Nov;15(6):795-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24013619>
17. Monzo A, Kondylis F, Lynch D, et al. 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>
18. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, et al. 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>
19. Silber S, Munne S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (tese) in men with non-obstructive azoospermia. In: *Proceedings of EAA International Symposium. Genetics of male infertility: from research to clinic. October 2-4, 2003, Florence, Italy.*
20. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, et al. 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/12592040>
21. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, et al. 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>
22. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002 Jul;120(4): 122-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160>

23. Gil Salom M. [Spermatoc recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility.] Arch Esp Urol 2004 Nov;57(9):1035-46. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624403>
24. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1999 Jul;14(7):1794-801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402392>
25. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, et al. 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>
26. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, et al. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. Mol Cell Endocrinol 2000 Nov;169(1-2):15-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155947>
27. Sousa M, Cremades N, Silva J, et al. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcomes after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. Hum Reprod 2002 Jul;17(7):1800-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093843>
28. Hauser R, Yogev L, Amit A, et al. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? J Androl 2005 Nov- Dec;26(6):772-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291973>
29. Belva F, De Schrijver F, Tournaye H, et al. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. Hum Reprod. 2011 Jul;26(7):1752-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511713>

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ

4.1. Введение

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны разбираться в генетических аномалиях, связанных с мужским бесплодием, чтобы они могли давать обоснованные рекомендации парам, обратившимся по поводу бесплодия. Мужчинам с очень низким числом сперматозоидов должен быть предоставлен обоснованный шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 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. Современная рутинная клиническая практика основана на скрининге геномной ДНК из периферической крови, однако также доступен скрининг хромосомных аномалий в сперматозоидах, который рекомендуется проводить в отдельных случаях [1, 2].

4.2. Хромосомные аномалии

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации) [3]. В обзоре объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8% [3]. Изменения в половой хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутомсомных хромосомах у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: уровень отклонений, по данным 3 крупных исследований, среди 94 465 новорожденных мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 — в аутомсомных хромосомах (0,25%) [3]. Чем тяжелее тестикулярная недостаточность, тем выше встречаемость хромосомных аномалий. У пациентов с числом сперматозоидов < 5 млн/мл риск нарушения аутомсомных хромосом преимущественно структурного характера в 10 раз выше (4%) по сравнению с общей популяцией [5]. Наибольший риск выявления хромосомных aberrаций отмечается у мужчин с азооспермией [6].

На основании частоты встречаемости хромосомных aberrаций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией или олигозооспермией (число сперматозоидов < 10 млн/мл) [5, 7]. При наличии в семейном анамнезе рецидивирующих аборт, задержки умственного развития рекомендовано проведение анализа кариотипа независимо от концентрации сперматозоидов.

4.2.1. Аномалии половых хромосом [синдром Кляйнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм)]

Синдром Кляйнфельтера — наиболее частая патология половых хромосом [3, 8]. У взрослых мужчин с синдромом Кляйнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, в которых отсутствуют герминогенные клетки. Фенотип может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до наличия одного из проявлений андрогенного дефицита: оволосения по женскому типу, недостатка волос на теле, длинных рук и ног из-за позднего окостенения эпифизов трубчатых костей. Функция клеток Лейдига при синдроме Кляйнфельтера также зачастую нарушена [9]. Уровень тестостерона нормальный или низкий, уровень эстрадиола нормальный или повышен, уровень ФСГ повышен. Либи́до часто нормальное, несмотря на сниженный уровень тестостерона, но с возрастом может потребоваться андрогензаместительная терапия.

Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с мозаицизмом при синдроме Кляйнфельтера варьирует — 46 XY/47 XXY. Описано одно клиническое наблюдение мужчины с синдромом Кляйнфельтера со сниженным сперматогенезом, которому была рекомендована ранняя хирургическая экстракция сперматозоидов [10]. Клинические исследования на основании FISH-анализа сперматозоидов показали, что чем выше частота нарушений в половой хромосоме и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дисомия 13, 18 и 21-й хромосом), тем более серьезной может быть проблема хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ [11].

Образование сперматозоидов 24XY встречается у 0,9 и 7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Кляйнфельтера [12, 13] и у 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47XXY [14–17]. Пациентам с азооспермией в качестве метода лечения следует предлагать TESE или микро-TESE, поскольку в 30% случаев можно выделить сперматозоиды. К настоящему времени сообщается о рождении 49 здоровых детей и 1 ребенка с кариотипом 47XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД) [8]. Однако исследования, основанные на ИКСИ в сочетании с ПГД у 113 эмбрионов, показали, что по сравнению с контролем имеется значительное снижение частоты получения нормальных эмбрионов от пар с синдромом Кляйнфельтера (54 против 77,2%) [15]. Из-за значительного учащения нарушений в половых и аутосомных хромосомах эмбрионов у пациентов с синдромом Кляйнфельтера строго для исследования кариотипа рекомендуется предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) или амниоцентез.

Мужчины с синдромом Кляйнфельтера требуют наблюдения (возможно, ежегодного), при снижении уровня тестостерона до гипоандрогенного уровня необходимо проведение гормонозаместительной терапии.

4.2.3. Нарушения в аутосомных хромосомах

Консультация генетика должна быть предложена парам, обратившимся для лечения бесплодия (включая методы ЭКО), в случаях, когда известно, что у мужчины имеются генетические нарушения аутосомных хромосом, подтвержденные исследованием кариотипа. Наиболее часто выявляемым нарушением аутосомных хромосом считаются транслокации Робертсона, реципрокные транслокации, парацентральные инверсии, маркерные хромосомы. Важность выявления этих структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Так же как и при синдроме Кляйнфельтера, необходимо проведение FISH-анализа для более точного определения риска наличия этих нарушений у родственников. Необходимо проводить ПГД или амниоцентез после выполнения ЭКО/ИКСИ у мужчин с транслокациями. Эмбрионы с выявленными несбалансированными транслокациями имплантировать не следует.

4.2.4. Аномалии половой хромосомы

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization) с помощью нескольких красителей позволяет определить состояние хромосомного аппарата сперматозоидов. Анеуплоидия в сперматозоидах, особенно в половых хромосомах, связана с тяжелыми нарушениями [3, 18–20] сперматогенеза, также она наблюдается при наличии транслокаций [21].

В основном FISH-анализ сперматозоидов относится к области научных исследований, хотя он предлагается для клинического использования при оценке состояния сперматозоидов у мужчин с определенными андрологическими заболеваниями [18]. Данные методы необходимы для отделения популяции сперматозоидов с генетическими отклонениями от нормальных сперматозоидов либо для безошибочного исследования и отбора отдельных сперматозоидов для выполнения ЭКО/ИКСИ.

4.3. Генетические дефекты

4.3.1. Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие

У каждого мужчины есть только одна X-хромосома. При X-сцепленном типе наследования мутация клинически проявляется у мужчин, но в дальнейшем передается только дочерям.

4.3.2. Синдром Каллмана

Синдром Каллмана — наиболее частая патология, связанная с мужским бесплодием и имеющая X-сцепленный рецессивный тип наследования, которая вызвана мутацией гена KALIG-1, который локализуется на хромосоме Xp22.3 [23]. Различные вновь выявленные генные аутосомные мутации также могут привести к развитию синдрома Каллмана [24]. Для пациентов с данным синдромом характерны гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия, кроме этого, могут иметь место и другие клинические проявления: лицевая асимметрия, волчья пасть, монохромазия, глухота, крипторхизм и односторонняя аплазия почки.

Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормонального лечения [24], до начала лечения рекомендуется генетический скрининг, хотя он ограничен из-за низкой доступности специализированных лабораторий. Лечение гонадотропинами в подавляющем большинстве случаев может привести к естественному зачатию (даже при относительно низком количестве сперматозоидов в эякуляте), следовательно, выявление пораженного гена (сцепленного с X-хромосомой аутосомно-доминантного или аутосомно-рецессивного типа) может обеспечить более точное генетическое консультирование, например позволит определить риск передачи генетических нарушений потомству.

4.3.3. Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА)

Ген рецептора андрогенов (РА) располагается на длинном плече X-хромосомы. Мутации этого гена могут привести к различным формам синдрома нечувствительности к андрогенам (СНА) — от легкой до полной [25]. Фенотипические признаки полной формы синдрома нечувствительности к андрогенам (ПСНА) включают наличие женских наружных половых органов и отсутствие волос на лобке (синдром Морриса). Неполная форма СНА имеет различные фенотипические проявления — от преимущественно женского фенотипа, наружных половых органов промежуточного типа до преимущественно мужского фенотипа с микропенисом, промежуточной гипоспадией и крипторхизмом. Последний вариант фенотипа носит название синдрома Рейфенштейна. При вышеприведенных тяжелых формах нечувствительности к андрогенам отсутствует риск передачи генетических нарушений в связи с тем, что такие мужчины не могут иметь биологических детей при использовании современных технологий. У пациентов с ЛСНА мужское бесплодие — первичное и иногда единственное клиническое проявление. Дефекты гена РА, вызывающие бесплодие при отсутствии каких-либо других клинических проявлений, — редкая форма болезни. Описано только несколько подобных мутаций у бесплодных [26–29] и фертильных мужчин [30].

4.3.4. Другие абберрации X-хромосомы

На X-хромосоме, особенно на премейотических генах, по сравнению с аутосомными хромосомами выявлено неожиданно большое количество генов со специфическим для яичек или с обогащенным типом экспрессии, которые были гиперэкспрессированы на X-хромосоме [31, 32]. К настоящему времени в относительно небольших популяционных исследованиях проведен скрининг только по ряду генов, но ни один из них не считается важным при мужском бесплодии [33, 34]. В двух недавно проведенных независимых исследованиях показана статистически значимо более высокая нагрузка делеций на X-хромосоме у мужчин с нарушениями сперматогенеза по сравнению с контрольной группой [35, 36].

4.4. Y-хромосома и мужское бесплодие

4.4.1. Введение

Впервые связь между азооспермией и делецией длинного плеча Y-хромосомы, обнаруженной микроскопически, была установлена в 1976 г. [37]. С развитием молекулярных генетических анализов микроделеции были обнаружены в трех несовпадающих участках Y-хромосомы: AZFa-b-c [38]. После точного распознавания Y-структуры в Yq11 стало очевидным, что субрегионы AZFb и AZFc накладываются друг на друга, а субрегион AZFd не существует [39]. Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в подавляющем большинстве случаев полностью один или более субрегионов AZF. Именно они наиболее часто представляют собой молекулярно-генетическую основу тяжелой олигозооспермии и азооспермии [40]. В каждом регионе (a, b, c) выявлены разные ге-

ны-кандидаты [41]. Поскольку делеции возникают в нескольких генах, а не в одном, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Поэтому остается неясным, все ли эти гены осуществляют контроль над сперматогенезом. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только один ген, описаны только в субрегионе AZFa в гене USP9Y. Эти исследования свидетельствуют о том, что USP9у наиболее вероятно «тонкий настройщик» выработки сперматозоидов, поэтому специфический скрининг не рекомендуется [42].

4.4.2. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы

Клиническую значимость Yq-делеций можно суммировать следующим образом:

- они не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидно ее негативное влияние на сперматогенез [43];
- делеции Y-хромосомы чаще всего 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 чаще всего 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. [40]).

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек [40].

4.4.2.1. Выявление микроделеций в Y-хромосоме

Показания для скрининга AZFc-делеций основываются на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (<5 млн сперматозоидов/мл эякулята). Благодаря Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (ЕАА) [44] и программе внешнего контроля за качеством ЕАА/EMNQ (Европейской молекулярной генетической сети по качеству) (<http://www.emqn.org/emqn/>), анализ Y-хромосомы становится более гомогенным и доступным в различных генетических лабораториях. Клинические рекомендации ЕАА устанавливают праймеры, которые способны выявить >95% клинически значимых делеций [44]. Праймеры состоят из двух маркеров для каждого региона и контрольных маркеров для Yp- и X-хромосомы. Изначально большая вариация в частоте делеций возникла вследствие технических проблем и использования неиспытанных маркеров, а не из-за истинных межрасовых различий.

4.4.2.2. Генетическое консультирование при делециях AZF

После зачатия делеция Y-хромосомы обязательно передается по мужской линии, поэтому необходимо проводить генетическое консультирование. В большинстве случаев микроделеции у сыновей — такие же, как и у отцов [45–48], но имеются сообщения о том, что у сыновей размер микроделеций более обширен [49]. Степень нарушения сперматогенеза у сыновей (олиго- или азооспермия) нельзя точно прогнозировать из-за различного генетического фона и наличия/отсутствия потенциальных токсических воздействий факторов окружающей среды на сперматогенез. У значительной части сперматозоидов у мужчин с полной AZFc-делецией отсутствует половая хромосома [50, 51], что определяет потенциальный риск развития синдрома Тернера (45,X0) и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы. Скрининг по микроделециям Y-хромосомы у пациентов, имеющих мозаичный 46,XY/45,X0 кариотип с промежуточными половыми органами и/или признаками синдрома Тернера, показал относительно высокую распространенность AZFc-делеции (33%) [52]. Другие данные также позволяют предположить, что микроделеции Yq могут быть связаны с общей нестабильностью Y-хромосомы, приводя к формированию клеточных линий 45,X0 [53, 54]. Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq, фенотипически нормальны [40, 44]. Это может быть связано со сниженным уровнем имплантации и более высокой частотой самопроизвольных аборт, если у эмбриона развивается кариотип 45,X0.

Мальчики, рожденные после применения ИКСИ у отцов с микроделециями в Y-хромосоме, подлежат диспансерному наблюдению для оценки их фертильного статуса и криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте.

4.4.2.3. Y-хромосома: делеция «gr/gr»

В регионе AZFc описан новый тип Yq делеций, известный как делеция gr/gr [55]. При этой делеции отсутствует половина гена, содержащего регион AZFc, что влияет на картирование множественных копий генов в этом регионе. В самом крупном на сегодняшний день исследовании мужчин белой расы обнаружено, что у носителей gr/gr- делеций почти в 8 раз повышен риск развития олигозооспермии (отношение вероятности 7,9, 95% ДИ 1,8–33,8; $p < 0,001$) [56]. Частота gr/gr-делеции у пациентов с олигозооспермией составляет около 4%. Согласно результатам четырех мета-анализов, наличие этой делеции — статистически значимый фактор риска нарушения сперматогенеза [57, 58].

Однако необходимо отметить, что частота gr/gr-делеций и ее фенотипические проявления могут варьировать в различных этнических группах в зависимости от состояния Y-хромосомы. Например, в некоторых гаплогруппах Y-хромосомы делеция фиксирована и не оказывает негативного влияния на сперматогенез. Вследствие этого по-прежнему обсуждается необходимость рутинного скрининга на gr/gr-делецию, особенно в тех лабораториях, в которых обследуют пациентов различной этнической и географической принадлежности. В крупном многоцентровом исследовании показано, что gr/gr-делеции — это потенциальный фактор риска герминогенных опухолей яичка [59]. Тем не менее необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в исследованиях «случай–контроль» с определением влияния этнических и географических факторов. Для генетического консультирования важно заметить, что частичные делеции AZFc (gr/gr или b2/b3) могут предрасполагать к полной делеции AZFc в следующем поколении [60]. Выводы и рекомендации по клинической значимости микроделеций Y-хромосомы представлены в табл. 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1. Клиническая значимость микроделеций Y-хромосомы

Выводы	УД
Доказано, что gr/gr-делеции являются значительным фактором риска нарушения сперматогенеза, однако требуются дальнейшие доказательства прогностической значимости gr/gr в развитии герминогенных опухолей яичка	2b
У сына, который наследует микроделецию Y-хромосомы от отца, будут нарушения фертильности, так как полная делеция AZF не встречается у мужчин с нормозооспермией	2a

Таблица 4.2. Микроделеции Y-хромосомы

Рекомендации	СР
При использовании ИКСИ у мужчин с ОА (с нормальным уровнем ФСГ) нет необходимости в проведении скрининга для выявления микроделеции, так как сперматогенез не должен быть нарушен	A
Для пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (концентрация сперматозоидов <5 млн/мл) рекомендуется выполнять скрининг для выявления микроделеции Yq и в диагностических, и в лечебных целях. Более того, это имеет важное значение для генетического консультирования (см. ниже)	A
Если обнаружены полные микроделеции AZFa или AZFb Y-хромосомы, не следует выполнять микро-TESE, поскольку шанс обнаружения сперматозоидов чрезвычайно низок. Доказано, что gr/gr-делеции являются значительным фактором риска нарушения сперматогенеза, однако требуются дальнейшие доказательства прогностической значимости gr/gr в развитии герминогенных опухолей яичка	A
Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, им следует объяснить, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерями	A

4.4.2.4. Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения (включая бесплодие)

Некоторые унаследованные мутации связаны с тяжелыми или множественными генерализованными нарушениями в состоянии здоровья, которые сочетаются с бесплодием (табл. 4.3). Такие пациенты часто находятся под наблюдением врачей с раннего возраста. Проблемы с фертильностью необходимо решать в контексте заботы о человеке в целом и способности пары в последующем заботиться о ребенке надлежащим образом.

Таблица 4.3. Редкие наследственные синдромы, ассоциированные с бесплодием и другими заболеваниями

Патология	Фенотип	Генетическая основа
Синдром Прадера–Вилли (Prader–Willi)	Крипторхизм, гипоспадия, нарушение толерантности к углеводам, ожирение, задержка умственного развития, низкорослость	Делеция 15q12 на X-хромосоме [15], наследуемой от отца
Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля (Bardet–Biedle)	Сочетание низкорослости, пигментной дегенерации сетчатки, трофических поражений дисков зрительных нервов, гипогонадизма, ожирения, задержки умственного развития, пигментации сетчатки, полидактилии, пигментной ретинопатии, нарушения функции или морфологии почек	Аутосомно-рецессивный тип наследования, 16q21
Церебральная атаксия и гипогонадотропный гипогонадизм	Евнухоидизм, нарушение походки и речи	Аутосомно-рецессивный тип наследования
Синдром Нунан	Маленький рост, крыловидная шея, аномалии со стороны сердца и легких, крипторхизм	Аутосомно-доминантный тип наследования
Миотоническая дистрофия	Мышечная дистрофия, атрофия яичек	Аутосомно-доминантный тип наследования, 19q13.3
Поликистоз почек с доминантным типом наследования	Кисты почек, обструкция за счет кист в придатке яичка	Аутосомно-доминантный тип наследования, 16p13.3 и 4q
Дефицит 5-альфа-редуктазы	Гипоспадия (промежностная или мошоночная форма), вагинальный карман, незрелый женский фенотип	Аутосомно-рецессивный тип наследования

4.5. Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие

Муковисцидоз — летальное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, одно из наиболее частых в европейской популяции наследственных заболеваний; 4% больных муковисцидозом являются носителями мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) — трансмембранного регулятора муковисцидоза, локализованного на коротком плече 7p хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который функционирует как ионный канал, одновременно оказывая влияние на формирование семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков, семявыносящих протоков и дистальных 2/3 придатков яичек.

С мутацией гена CFTR связано врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока (ВДОСП). ВДОСП обнаружено у 2% мужчин с ОА, наблюдающихся в клинике Эдинбурга [61]. В различных странах доля таких мужчин среди больных с ОА варьирует. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто не выявляется, поэтому для исключения ВДОСП всех пациентов с азооспермией следует очень тщательно обследовать, особенно мужчин с объемом спермы <1,5 мл и pH <7. Приблизительно 1500 мутаций гена CFTR представлено в соответствующей базе данных (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Опубликовано большое количество работ с результатами исследований мужчин с ВДОСП на наличие различного рода мутаций. Наиболее частые мутации включают ΔF508, R117H и W1282X, но их частота и наличие других мутаций во многом зависят от этнической принадлежности [62, 63]. Учитывая функциональную значимость последовательности ДНК (5-й аллель) в некодирующей области гена CFTR [63], в настоящее время считается, что необходимо проводить анализ «мягкой» мутации гена CFTR у каждого пациента с ВДОСП, а не полиморфизма.

Поскольку все больше мутаций изучается и анализируется у этих больных, почти у всех мужчин с ВДОСП высока вероятность обнаружения тех или иных мутаций. Проводить анализ на все возможные мутации нецелесообразно, так как большинство из них в этой специфической популяции мужчин встречается крайне редко.

Учитывая, что заболевания наследуются по рецессивному типу, мутации могут быть найдены в обеих копиях гена CFTR, однако у большинства мужчин с ВДОСП стандартный анализ

позволяет обнаружить мутацию только в одном аллеле. В этих случаях рекомендуется второй анализ, который включает прямое секвенирование всего гена. У мужчин с ВДОСП часто встречаются умеренной степени выраженности клинические проявления муковисцидоза (например, наличие в анамнезе легочных инфекций).

В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций муковисцидоза. Если женщина будет носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования спермы мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом или ВДОСП может достигать 50% в зависимости от типа мутации у родителей. Если у партнерши искомые мутации не выявлены, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет приблизительно 0,4%.

4.6. Одно- или двустороннее отсутствие либо патология семявыносящего протока и аномалии почек

Односторонняя аплазия семявыносящего протока обычно сочетается с отсутствием ипсилатеральной почки, что, вероятно, имеет различные генетические причины [64]. Вследствие этого скрининг пациентов на мутацию гена CRTR не рекомендуется. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины, как правило, остаются фертильными. Чаще всего данное состояние диагностируется как случайная находка во время вазэктомии. Скрининг на мутации гена CFTR рекомендуется мужчинам с односторонним отсутствием семявыносящего протока и нормальными почками.

УЗИ органов брюшной полости показано при одно- и двустороннем отсутствии семявыносящих протоков. Диагностические находки могут варьировать от сочетания одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны сосудов и почек, включая тазовую дистопию [65].

4.7. Незвестные генетические нарушения

Принимая во внимание, что большое количество предполагаемых генов вовлечено в сперматогенез, можно предположить, что мутации или полиморфизм генов-кандидатов, регулирующих сперматогенез, лежат в основе большинства идиопатических форм нарушения сперматогенеза [34]. Тем не менее, несмотря на интенсивные поиски новых генетических факторов, никаких клинически значимых мутаций/полиморфизма генов (кроме тех, которые связаны с Y-хромосомой) до сих пор выявлено не было (подробнее см. [34, 66, 67] и приведенные в них ссылки). Внедрение новых аналитических методов, вероятно, приведет к существенному продвижению в этой области [68, 69].

В случаях недостаточного числа сперматозоидов использование метода ИКСИ позволяет мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза иметь детей в тех ситуациях, которые прежде рассматривались как безнадежные. Это привело к озабоченности тем, что дети, которые появились на свет благодаря ИКСИ, могут рождаться с врожденными аномалиями, так как при данном методе дефектные сперматозоиды могут обойти защитные барьеры женского полового тракта и яйцеклетки. При этом если ранее яйцеклетка не могла быть оплодотворена, то ИКСИ дает ей такую возможность.

Дети, рожденные с использованием ИКСИ, имеют повышенный риск развития хромосомных aberrаций de novo (почти в 3 раза выше, чем при естественном зачатии) и врожденных структурных аномалий, переданных от отца. Применение ВРТ связано с повышенным риском пороков сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, а также церебрального паралича [70–72].

4.8. Фрагментация ДНК сперматозоидов

Частота повреждения ДНК в генах сперматозоидов мужчин с олигозооспермией повышена, что связано с уменьшением возможности оплодотворения естественным путем и более высокой частотой ранних выкидышей [73, 74]. Повреждение ДНК может уменьшаться после перевязки варикозно расширенных вен семенного канатика [75, 76].

4.9. Генетическое консультирование и ИКСИ

Лучший вариант лечения тот, с которым согласились оба партнера после полного обсуждения деталей генетического риска. Исходно паре необходимо дать полную информацию о рисках для ребенка и помочь им решить вопрос о применении ИКСИ или об отказе от него. В случае конфликта желаний пары и интересов будущего ребенка отказ пары от применения ИКСИ может быть этически оправданным.

Когда оба партнера являются носителями генетических дефектов (например, мутации гена, вызывающего муковисцидоз), вероятность развития заболевания у ребенка может достигать 50%.

Тем не менее ряд клиницистов и персонал клиник, занимающихся лечением бесплодия, признают неэтичную ситуацию, когда интересы общества, связанные с обязанностями по отношению к будущему ребенку, перевешивают пожелания конкретной пары. Если противоречия подобного рода не разрешаются консенсусом, то интересы будущего ребенка, по всей видимости, должны иметь приоритет над интересами пары. Пара также должна рассмотреть возможность предимплантационной диагностики возможной патологии с целью наступления беременности только здоровым плодом. Выводы и рекомендации по генетическим нарушениям при мужском бесплодии представлены в табл. 4.4 и 4.5.

Таблица 4.4. Генетические нарушения при мужском бесплодии

Выводы	УД
В связи с новыми достижениями в расшифровке и идентификации генетических механизмов бесплодия и появлением ИКСИ требуется глубокое понимание вопросов генетики клиницистами и обществом	3
Диагностические новации позволят с течением времени определять генетическую основу все большего числа заболеваний и диагностировать известные болезни за меньшую стоимость. Для некоторых из этих заболеваний, вероятно, в будущем станет возможным применение генотерапии	2а

Таблица 4.5. Генетическое консультирование

Рекомендации	СР
Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (< 10 млн сперматозоидов/мл), которые обращаются к ВРТ	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
Мужчины с синдромом Кляйнфельтера нуждаются в длительном эндокринологическом наблюдении, им с возрастом может понадобиться применение андрогензаместительной терапии	А
Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (< 5 млн сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на микроделеции Yq	А
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (билатеральное или унилатеральное отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена CFTR	А

4.11. Литература

- Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil Mar* 2005 Mar;8(1):19-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823847>
- 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>
- 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>
- Clementini E, Palka C, Iezzi I, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005 Feb;20(2):437-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875>
- Vincent MC, Daudin M, De MP, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl* 2002 Jan-Feb;23(1):18-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780918>
- Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet* 2002 May;10(5):303-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12082505>
- Dul EC, Groen H, van Ravenswaaij-Arts CM, et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups

- of infertile men. *Hum Reprod* 2012 Jan;27(1):36-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740498>
8. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004 Jul 17-23; 364(9430):273-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
 9. Wang C, Baker HW, Burger HG, et al. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975 Jul;4(4):399-411.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343>
 10. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, et al. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2006 May;85(5):1511.e1-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616747>
 11. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2003 Jul-Aug;9(4):319-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926526>
 12. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, et al. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996 Feb;97(2):171-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566948>
 13. Martini E, Geraedts JP, Liebaers I, et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod* 1996 Aug;11(8):1638-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921108>
 14. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, et al. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994 Jan;93(1):32-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270252>
 15. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, et al. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 1997 Apr;99(4):474-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099836>
 16. Estop AM, Munne S, Cieply KM, et al. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 1998 Jan;13(1):124-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512242>
 17. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jan;83(1):203-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435442>
 18. Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Jun;21(3):223-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424064>
 19. Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, et al. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2140-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845594>
 20. Pang MG, Kim YJ, Lee SH, et al. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod* 2005 Jun;20(6):1688-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734753>
 21. Baccetti B, Collodel G, Marzella R, et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2295-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878922>
 22. Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991 Oct;353(6344):529-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922361>
 23. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Oct;5(10):569-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180>
 24. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 2005 Jun;173(6):2072-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879837>
 25. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, et al. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat* 2004 Jun;23(6):527-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146455>
 26. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations

- in infertile men. *Mol Hum Reprod* 1997 Nov;3(11):941-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433918>
27. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in) fertility. *Reprod Biomed Online* 2005 Jan;10(1):42-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705293>
 28. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(5):606-10).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054461>
 29. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007 Mar;9(2):147-79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
 30. iwerzman A, Kledal T, Schwartz M, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jun;85(6):2253-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852459>
 31. Wang PJ, McCarrey JR, Yang F, et al. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet* 2001 Apr;27(4):422-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279525>
 32. Wang PJ. X-chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2004 Mar;15(2):79-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036254>
 33. Stouffs K, Tournaye H, Liebaers I, et al. Male infertility and the involvement of the X-chromosome. *Hum Reprod Update* 2009 Nov-Dec;15(6):623-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515807>
 34. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008 Apr;16(4):504-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413059>
 35. Tüttelmann F, Simoni M, Kliesch S, et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One* 2011 Apr 29;6(4):e19426.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559371>
 36. Krausz C, Giachini C, Lo Giacco D, et al. High Resolution X-chromosome-Specific Array-CGH Detects New CNVs in Infertile Males. *PLoS One*. 2012;7(10):e44887.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056185>
 37. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y-chromosome long arm. *Hum Genet* 1976 Oct 28;34(2):119-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1002136>
 38. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y-chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996 Jul;5(7):933-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817327>
 39. Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y-chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet* 2002 Oct;71:906-922.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12297986>
 40. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y-chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006 Sep;11:3049-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375>
 41. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The male-specific region of the human Y-chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003 Jun;423(6942):825-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815422>
 42. Tyler-Smith C, Krausz C. The will-o'-the-wisp of genetics-- hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med* 2009 Feb;360(9):925-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246366>
 43. 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>
 44. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004 Aug;27(4):240-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271204>
 45. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur

- when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997 Mar;12(3):503-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9130751>
46. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al. Y-chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998 Dec;13(12):3332-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886509>
 47. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, et al. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDYI) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999 Sep;14(9):2320-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469702>
 48. Mau Kai C, Juul A, McElreavey K, et al. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y-chromosome and the DAZ gene copy number. *Hum Reprod* 2008 Jul;23(7):1669-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440997>
 49. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet* 1998 May;102(5):566-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654206>
 50. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y-chromosome long arm deletions. *Hum Reprod* 2000 Dec;15(12):2559-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098026>
 51. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, et al. Y-chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod* 2000 Aug;6(8):688-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908277>
 52. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, et al. Effects of transmission of Y-chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002 Oct;360(9341):1222-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251>
 53. Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, et al. Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. *J Med Genet* 2001 Nov;38(11):798-802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732492>
 54. Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, et al. Identification of high frequency of Y-chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. *Am J Med Genet A* 2005 Jun;135(2):145-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880425>
 55. Repping S, Skaletsky H, Brown L, et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y-chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet* 2003 Nov;35(3):247-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528305>
 56. Giachini C, Laface I, Guarducci E, et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Hum Genet* 2008 Nov;124(4):399-410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807255>
 57. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011 Mar-Apr;17(2):197-209.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959348>
 58. Navarro-Costa P, Goncalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y-chromosome: at the crossroad between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update* 2010 Sep-Oct;16(5):525-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304777>
 59. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 2005 Dec;77(6):1034-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380914>
 60. Zhang F, Lu C, Li Z, et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet* 2007 Jul;44(7):437-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412880>
 61. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):74-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043501>
 62. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996 Sep;2(9):669-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239681>

63. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995 Jun;332(22):1475-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739684>
64. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994 Nov 26;344(8935):1473-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968122>
65. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996 May;77(5):756-7. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131>
66. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl* 2007 May-Jun;53(3):125-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612870>
67. Tuttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, et al. Gene polymorphisms and male infertility—a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online* 2007 Dec;15(6):643-58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18062861>
68. Aston KI, Carrell DT. Genome-wide study of single-nucleotide polymorphisms associated with azoospermia and severe oligozoospermia. *J Androl* 2009 Nov-Dec;30(6):711-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478329>
69. Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006 Jul-Aug;52(4):269-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728342>
70. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, et al. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update* 2002 Mar-Apr;8(2):111-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099626>
71. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2012; 366:1803-1813
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
72. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007 Nov-Dec;13(6):515-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630396>
73. Zini A, Meriano J, Kader K, et al. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Hum Reprod* 2005 Dec;20(12):3476-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123087>
74. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl* 2009 May-Jun;30(3):219-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059901>
75. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, et al. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005 Apr;20(4):1018-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608026>
76. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2010 Jan;183(1):270-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913801>

5. ОБСТРУКТИВНАЯ АЗОСПЕРМИЯ

5.1. Определение

Обструктивная азооспермия (ОА) — отсутствие сперматозоидов и герминогенных клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков. ОА встречается реже, чем необструктивная азооспермия (НОА), и наблюдается у 15–20% мужчин с азооспермией. Наиболее распространенные причины развития ОА отражены в табл. 5.1.

У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ также в норме, но придатки яичек увеличены в размерах. Иногда семявыносящие протоки могут отсутствовать вследствие врожденных причин или оперативных вмешательств в паховой области или на мошонке. Чаще нарушение проходимости у мужчин с первичным бесплодием обнаруживается на уровне придатка яичка; другими уровнями обструкции могут быть семявыносящие и семявыбрасывающие протоки. У 25% мужчин с предполагаемой обструкцией не удается обнаружить сперматозоиды в придатке яичка, что отражает вероятность интраэпидидимальной обструкции или НОА.

Таблица 5.1. Классификация ОА, основанная на уровне обструкции и причинах ее возникновения (врожденного или приобретенного характера)

Состояние	Врожденные причины	Приобретенные причины
Обструкция на уровне придатка яичка	Идиопатическая обструкция на уровне придатка яичка Отсутствие соединения между придатком и яичка (у некоторых больных с крипторхизмом)	Постинфекционная (эпидидимит) Послеоперационная (кисты придатка яичка)
Обструкция на уровне семявыносящих протоков	Врожденное отсутствие семявыносящего протока	Поствазэктомическая. Послеоперационная (ятрогенная: грыжи, операции на мошонке)
Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока	Кисты предстательной железы (кисты мюллеровых протоков)	Послеоперационная (операции на шейке мочевого пузыря). Постинфекционная

5.2. Классификация

5.2.1. Интратестикулярная обструкция

Интратестикулярная обструкция составляет 15% всех ОА [1]. Чаще встречаются приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические обструкции), нежели врожденные формы [например, нарушение соединения сети яичка (rete testis) и выносящих протоков]. Приобретенные формы более характерны для нарушений проходимости на уровне придатков яичек и семявыносящих протоков.

5.2.2. Обструкция на уровне придатка яичка

Чаще всего ОА обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка и наблюдается у 30–67% мужчин с азооспермией и снижением уровня ФСГ в 2 раза по сравнению с нормой [1–4].

Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаев связано, как минимум, с одной мутацией гена муковисцидоза [5]. ВДОСП часто сочетается с отсутствием дистальной части придатка яичка и агенезией семенных пузырьков (см. раздел 4). Другие врожденные формы обструкции (например, нарушение связи между выносящими канальцами и телом придатка яичка, агенезия/атрезия короткой части придатка яичка) встречаются реже.

Врожденные формы обструкции на уровне придатков яичек включают хронические синопульмональные инфекции (синдром Юнга) [6], при которых обструкция возникает из-за механической блокады детритом просвета проксимального отдела придатка яичка.

Приобретенные формы ОА носят вторичный характер и развиваются вследствие острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидиозного) эпидидимита. Они наблюдаются чаще, чем врожденные [7, 8] (см. раздел 11). Острые или хронические травмы могут приводить к повреждению придатка яичка [9].

Азооспермия также может быть вызвана хирургическим вмешательством на придатке яичка, например удалением кисты. Вторичное нарушение проходимости на уровне придатка яичка как результат длительно текущей обструкции в дистальных отделах может быть рассмотрено при хирургическом восстановлении семявыносящих протоков [10].

5.2.3. Обструкция на уровне семявыносящих протоков

Непроходимость на уровне семявыносящих протоков считается самой частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии с целью хирургической контрацепции с возможным последующим повреждением герминогенных клеток и фиброзом [11, 12]. Приблизительно 2–6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков. У пациентов, которым ранее выполнялась вазовазостомия, в 5–10% случаев развивается обструкция на уровне придатков яичек в результате разрыва канальцев, что обязательно требует выполнения эпидидимовазостомии (см. раздел 10). Обструкция семявыносящего протока также может быть осложнением операций по поводу паховых грыж [13]. Полипропиленовая сетка, применяемая при герниопластике, может вызывать фиброп-

ластический ответ в окружающих тканях с вовлечением или полной облитерацией семявыносящих протоков [14].

Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – ВДОСП часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока связан с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно [15] (см. раздел 4). Обструкции на уровне дистальной части семявыносящего протока включают ВДОСП и случайное повреждение семявыносящего протока при выполнении герниопластики [16].

5.2.4. Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков

Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдаются приблизительно у 1–3% мужчин с ОА [1]. Эти обструкции могут быть следствием воспаления или сдавления кистами.

Обструкции из-за кист обычно носят врожденный характер (например, киста мюллера протока или киста мочеполювого синуса/ семявыбрасывающего протока) и локализируются в медиальной части простаты между семявыбрасывающими протоками. В мочеполювом синусе измененные один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту [17], тогда как при аномалиях мюллера протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой [18].

Парамедианные или латеральные внутривпростатические кисты (кисты вольфовых протоков) — редкая патология в клинической практике [19]. Поствоспалительные обструкции семявыбрасывающего протока носят вторичный характер и могут быть следствием острого, подострого или хронического уретропростатита [20].

Врожденные или приобретенные полные обструкции семявыбрасывающих протоков зачастую проявляются небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или полным отсутствием содержания фруктозы и кислым рН семенной плазмы. Семенные пузырьки обычно расширены (переднезадний диаметр >15 мм) [20, 21].

5.2.5. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейропатией [22]. Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами, так как наблюдается ампуловезикальная атония или повышение давления в семявыбрасывающем протоке, подтверждаемое данными вазографии. Функциональные нарушения проходимости в дистальной части семявыносящих протоков отмечаются при ювенильном сахарном диабете и поликистозе почек [23]; однако в большинстве случаев какие-либо значимые патологические изменения не выявляются. Показатели спермограммы варьируют от азооспермии, криптозооспермии до тяжелой формы ОАТ-синдрома.

5.3. Обследование

5.3.1. Клинический анамнез

Сбор анамнеза проводится по тем же пунктам, что и при мужском бесплодии в целом (см. раздел 2). Необходимо целенаправленно выяснить наличие или отсутствие:

- гемоспермии;
- болей после эякуляции;
- предшествующего или текущего уретрита или простатита;
- обструктивных или ирритативных симптомов нарушенного мочеиспускания;
- предшествующего увеличения мошонки, болей или операций на ней;
- предшествующей грыжи или травм;
- хронических синопульмональных инфекций.

5.3.2. Физикальный осмотр

Клинический осмотр необходимо проводить по тем же принципам, как и при мужском бесплодии. На ОА указывают следующие признаки:

- объем, по крайней мере, одного яичка >15 мл (хотя при ОА в сочетании с частичной тестикулярной недостаточностью могут обнаруживаться и меньшие по объему яички);
- увеличенный и уплотненный придаток яичка;
- узелки в придатке яичка или в семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока;
- признаки уретрита;
- изменения в предстательной железе.

5.3.3. Анализ эякулята

В соответствии с рекомендациями ВОЗ необходимо проведение, по крайней мере, двух анализов эякулята с интервалом в 2–3 мес (см. раздел 2). Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. Требуется тщательное повторное исследование нескольких мазков после повышения концентрации эякулята. Если в нативных препаратах не найдено ни одного сперматозоида, необходимо центрифугировать весь образец (3000 об/мин в течение 15 мин). Полученный конгломерат необходимо исследовать на наличие сперматозоидов.

Наличие эякулята в объеме <1,5 мл, кислая среда (рН <7) и низкий уровень фруктозы говорят о возможной обструкции семявыбрасывающего протока или ВДОСП. Если объем эякулята незначительный, следует провести исследование анализа мочи на наличие сперматозоидов после эякуляции. Их обнаружение в моче подтвердит нарушение проходимости семявыбрасывающего протока. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте свидетельствует о полной обструкции на уровне проксимальной или дистальной части семявыносящего протока.

5.3.4. Уровни гормонов

Уровень ФСГ в крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии (например, нарушение сперматогенеза). У 40% мужчин с первичными нарушениями сперматогенеза уровень ФСГ находится в пределах нормы. Уровень ингибина В имеет более высокую прогностическую ценность в отношении состояния сперматогенеза [4].

5.3.5. УЗИ

УЗИ мошонки помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, неомогенность гистоархитектоники яичка и наличие микрокальцинатов) и карциному *in situ*. Пациентам с низким объемом эякулята и подозрением на дистальную (высокую) обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). По возможности следует выполнять ТРУЗИ в двух проекциях с использованием высокочастотного датчика (7 МГц) с высокой разрешающей способностью. Найденные при ТРУЗИ изменения: увеличение семенных пузырьков (переднезадний размер 15 мм) [21] и округлые анэхогенные зоны в семенных пузырьках [24] зачастую ассоциированы с обструкцией эякуляторного тракта, особенно при объеме эякулята <1,5 мл. Известны и другие изменения при ОА — кисты мюллерова протока или кисты мочевого синуса/семявыбрасывающего протока [20], кальцификация семявыбрасывающего протока [25]. ТРУЗИ можно также использовать для аспирации содержимого семенных пузырьков [26].

Инвазивное обследование, включая биопсию яичка, ревизию мошонки и дистальных отделов семявыносящего протока, показано для всех пациентов с ОА, у которых имеется подозрение на приобретенную обструкцию семенных путей. Эксплоративный этап и восстановительные реканализационные операции желательны выполнять одновременно.

5.3.6. Биопсия яичка

В ряде случаев для исключения нарушений сперматогенеза показано выполнение биопсии яичка. Биопсию яичка следует комбинировать с экстракцией тестикулярных сперматозоидов (например, TESE) с целью их криоконсервации и последующего применения при ИКСИ в случаях, когда невозможно выполнить хирургическую реканализацию или ее результаты оказались неэффективными. Существует балльная система по результатам биопсии яичка (шкала Джонсена) [27].

5.4. Лечение

5.4.1. Интратестикулярная обструкция

На интратестикулярном уровне устранение обструкции невозможно. Рекомендуется выполнение TESE, поскольку она позволяет получить сперматозоиды практически у всех пациентов с ОА. Выделенные сперматозоиды могут быть сразу же использованы для ИКСИ или подвергнуты криоконсервации.

5.4.2. Обструкция на уровне придатка яичка

Микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) [28] показана пациентам с ВДОСП. TESE и PESA — эффективные методы для выделения сперматозоидов у мужчин с ОА [29]. Полученные таким методом сперматозоиды обычно используются для ИКСИ. Как правило,

одна процедура MESA обеспечивает достаточным количеством генетического материала несколько попыток ИКСИ [30], сопровождается высокой способностью сперматозоидов к оплодотворению и высокой частотой наступления беременностей [31]. Пациентам с азооспермией вследствие приобретенной обструкции на уровне придатка яичка рекомендуется выполнять микрохирургическую эпидидимовазостомию по типу «конец в конец» или «конец в бок», при этом наиболее предпочтительной техникой операции считается микрохирургическая инвагинация эпидидимовазостомы [32].

Реконструкция может быть как одно-, так и двусторонней процедурой; восстановление проходимости и частота беременностей обычно выше при двустороннем вмешательстве. До микрохирургического этапа операции необходимо удостовериться в сохранности проходимости семенных канальцев ниже придатка яичка. Анатомическая реканализация после операции может занять 3–18 мес. Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) сперматозоиды придатка яичка должны быть аспирированы и подвергнуты криоконсервации для последующего ИКСИ, если хирургическая реканализация окажется неэффективной [30].

Проксимность восстанавливается в 60–87% случаев [33–35], а общая частота наступления беременностей составляет 10–43%. Успех реканализации может снижаться в результате пред- или интраоперационных находок (например, сопутствующие нарушения морфологии яичка, отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости при изучении малых канальцев придатка яичка, выраженный фиброз придатка яичка).

5.4.3. Обструкция проксимальной части семявыносящего протока

Проксимальная обструкция семявыносящего протока после вазэктомии требует микрохирургического восстановления его проходимости (см. раздел 10). Вазовазостомия может потребоваться и в редких случаях проксимальной непроходимости семявыносящего протока (ятрогенной, посттравматической, поствоспалительной). Если при исследовании жидкости из семявыносящего протока во время операции сперматозоидов не обнаружено, следует предполагать наличие вторичной обструкции на уровне придатка яичка, особенно если семенная жидкость из проксимального отдела протока представлена тонкими нитями по типу «зубной пасты». В таких случаях показано выполнение микрохирургической вазоэпидидимостомии.

5.4.4. Обструкция дистальной части семявыносящего протока

Обычно невозможно исправить протяженные двусторонние дефекты семявыносящего протока, образующиеся при непреднамеренном пересечении/иссечении протока при герниопластике в раннем детстве или при предшествующей орхипексии [16]. В этих случаях проводят аспирацию сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока [37] или применяют методы TESE/MESA для последующей криоконсервации сперматозоидов и ИКСИ. При обширном одностороннем поражении семявыносящего протока, ассоциированном с атрофией контралатерального яичка, для перекрестной вазовазостомии или вазоэпидидимостомии возможно использование здорового семявыносящего протока от атрофированного яичка.

5.4.5. Обструкция семявыбрасывающего протока

Лечение при обструкции семявыбрасывающего протока зависит от этиологии поражения. При обширных поствоспалительных обструкциях, а также при опорожнении одного или обоих семявыбрасывающих протоков в интрапростатическую срединную кисту может применяться трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков в зоне семенного бугорка [20, 38]. Резекция может привести к удалению части семенного бугорка.

В случаях обструкции вследствие срединной интрапростатической кисты требуется ее вскрытие и иссечение [20]. Интраоперационное применение ТРУЗИ делает эту процедуру безопаснее. Если оценка дистальной части эякуляторного пути проводится во время этой процедуры, введение метиленового синего (индигокармина) в семявыносящий проток поможет подтвердить восстановление проходимости семявыбрасывающих протоков. Необходимо оценить ограниченные данные по эффективности хирургического лечения обструкции семявыбрасывающего протока, определяемой в плане наступления спонтанной беременности по сравнению с аспирацией сперматозоидов и ИКСИ.

К осложнениям после трансуретральной резекции относят ретроградную эякуляцию при повреждении шейки мочевого пузыря и рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки, семенные пузырьки и семявыносящие протоки (что приводит к низкой подвижности сперматозоидов, окислению среды в эякуляте и эпидидимиту). Альтернативой резекции служат MESA, TESE, аспирация

сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока, из семенных пузырьков под контролем УЗИ и прямая аспирация семенной жидкости из кисты.

В случаях функциональной обструкции дистальных отделов семявыбрасывающих протоков трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков часто улучшает выброс эякулята. В дальнейшем сперматозоиды могут быть получены при антеградном промывании семенного тракта [38]. Сперматозоиды, выделенные с помощью любой из вышеупомянутых хирургических методик, в обязательном порядке должны быть подвергнуты криоконсервации для использования в ВРТ. Выводы и рекомендации по обструктивной азооспермии представлены в табл. 5.2 и 5.3.

Таблица 5.2. Обструктивная азооспермия

Выводы	УД
У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при яичках нормального размера и нормальном уровне гормонов следует заподозрить наличие обструкции семенного тракта.	3

Таблица 5.3. Методики при ОА

Рекомендации	СР
При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка, стандартными считаются процедуры вазовазостомии и тубулоазостомии	В
Дополнительно могут быть использованы методики по выделению сперматозоидов, такие как MESA, TESE и PESA. Эти методы должны использоваться, только когда возможна криоконсервация полученного материала	В
При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка, необходимо выполнять ревизию мошонки с микрохирургической аспирацией сперматозоидов из придатка яичка и их криоконсервацией. Если возможно, необходимо выполнить микрохирургическую реконструкцию семенных путей. Результаты реконструктивной микрохирургической коррекции зависят от причины, вызвавшей обструкцию, ее локализации, а также от опыта хирурга	В

5.6. Литература

- Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
- Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol 1983 Dec;55(6):785-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453>
- Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil 1985 Mar;3(1):21-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535>
- Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998 Sep;83(9):3110-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745412>
- Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994 Jan-Feb;15(1):1-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188533>
- Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, et al. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. New Engl J Med 1984 Jan;310(1):3-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6689737>
- Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl 2004 Nov-Dec;25(6):845-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477352>
- Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. Acta Eur Fertil 1990 Sep-Oct;21(5):239-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132475>
- Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol 1995 Dec; 154(6):2070-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460>

10. Jarvi K, Zini A, Buckspan MB, et al. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1410-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751365>
11. Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, et al. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. *Fertil Steril* 2004 Jun;81(6):1595-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193483>
12. McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, et al. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10): 2795-800.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958397>
13. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, et al. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol* 1998 Jan;159(1):139-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400456>
14. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vassal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg* 2005 Apr;241(4):553-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798455>
15. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996 May;155(5):1644-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627844>
16. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
17. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984 Oct;132(4):768-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471229>
18. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (müllerian duct cysts). *J Urol* 1978 Jun;119(6):765-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814>
19. Surya BV, Washecka R, Glasser J, et al. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988 Nov;62(5):491-3. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3208033>
20. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000 Jun;15(6):1364-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831570>
21. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992 Nov;185(2):353-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1410338>
22. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, et al. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987 May-Jun;18(3):165-79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125711>
23. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, et al. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998 Jun;13(6):1567-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688393>
24. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, et al. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod* 1997 Oct;12(10):2186-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402280>
25. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993 Feb;59(2):393-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8425637>
26. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996 Sep;156(3):1005-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709296>
27. Johnsen SG. Testicular biopsy score count-a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2-25. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5527187>
28. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, et al. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988 Sep;50(3):525-8. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105>
29. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011 Sep-Oct;37(5): 570-83
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099268>

30. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. Hum Reprod 2000 Dec;15(12):2531-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098022>
31. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19;3:CD002807.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002807/frame.html>
32. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. BJU Int 2005 Sep;96(4):598-601.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104917>
33. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. J Urol 1995 Dec;154(6):2070-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460>
34. Mangoli V, Dandekar S, Desai S, et al. The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis. Hum Reprod Sci 2008 Jul;1(2):73-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562049>
35. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, et al. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. J Urol 1998 Dec;160(6 Pt 1):2078-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817328>
36. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol 1997 Aug;158(2):467-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224325>
37. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. Andrologia 1994 Mar-Apr;26(2):119-20. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769>
38. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. World J Urol 2006 Dec;24(6):604-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077974>

6. ВАРИКОЦЕЛЕ

6.1. Введение

Варикоцеле — распространенная патология (см. раздел 2) со следующими андрологическими изменениями:

- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- симптомы — боль и дискомфорт;
- бесплодие.

6.2. Классификация

Следующая классификация варикоцеле [1, 2] успешно используется в клинической практике.

- Субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но выявляются специальными методами исследования (доплеровское ультразвуковое сканирование) [3].
- 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.

6.3. Обследование

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном осмотре и подтверждается данными цветной доплеросонографии [2]. В клинических центрах, где проводится лечение с помощью антеградной или ретроградной склеротерапии или эмболизации, диагноз должен дополнительно подтверждаться рентгенофлебографией.

6.4. Основные положения

6.4.1. Варикоцеле и бесплодие

Варикоцеле — патология, которая определяется у 11,7% взрослых мужчин [4, 5] и 25,4% мужчин с отклонениями в спермограмме [4]. Точной связи между снижением мужской фертильности и варикоцеле не доказано, но недавний мета-анализ показал улучшение параметров

эякулята после хирургической варикоцелэктомии [5]. В настоящее время данные подтверждают гипотезу о том, что у некоторых мужчин наличие варикоцеле связано с прогрессирующим поражением яичка, начиная с подросткового возраста, вызванного дисфункцией герминогенных клеток, гипоксией яичка и ретроградным током метаболитов, повышением температуры и/или снижением секреции гонадотропинов и андрогенов, с последующим снижением фертильности. Тем не менее патофизиология варикоцеле по-прежнему остается неизученной. Варикоцеле связано с повышением частоты повреждения ДНК, которое может быть следствием окислительного стресса. В ряде исследований показано, что варикоцелэктомия может снижать повреждение ДНК [6].

6.4.2. Варикоцелэктомия

Хирургическое лечение варикоцеле остается предметом дискуссии в течение нескольких десятилетий: существуют противоречия по вопросу, приводит ли операция к повышению шанса естественного зачатия по сравнению с наблюдением. В систематическом обзоре Кокрейнской базы данных авторы пришли к выводу, что отсутствуют доказательства повышения частоты наступления беременностей при лечении варикоцеле [7]. Однако этот мета-анализ критиковался, так как он включал в себя ряд неоднородных исследований, в том числе исследования мужчин с субклиническим варикоцеле и нормальными параметрами эякулята [8]. В трехрандомизированных клинических исследованиях (РКИ) субклинического варикоцеле была показана неэффективность лечения [9–11]. Также в исследованиях, включавших мужчин с нормальными параметрами эякулята, не показано преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением [12, 13].

Важной также считается длительность бесплодия. В недавно проведенном исследовании показано, что в парах с длительностью бесплодия >2 лет частота наступления беременности после варикоцелэктомии статистически значимо выше по сравнению с парами с неоперированным варикоцеле. У пар с меньшей длительностью бесплодия такое различие не выявлено [14].

В недавно проведенном мета-анализе четырех РКИ по варикоцелэктомии у мужчин с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и необъяснимым другими причинами бесплодием отмечалась тенденция в пользу хирургического лечения [15]. Комбинированное отношение риска составило 2,3 (95% ДИ 0,86–5,78; $p = 0,091$), свидетельства о том, что операция превосходит наблюдение, но влияние статистически незначимо.

Необходимо крупное, правильно проведенное РКИ по лечению варикоцеле у мужчин с отклонениями в параметрах эякулята и отсутствием других причин субфертильности [16]. Хотя лечение варикоцеле у мужчин с бесплодием может быть эффективным, у подростков есть значительный риск перелечивания: у большинства из них в последующем не будет проблем с зачатием ребенка [17].

6.5. Лечение

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 6.1). Тип вмешательства определяется в основном опытом врача. И хотя в настоящее время в арсенале имеется и такой метод лечения, как лапароскопическая варикоцелэктомия, при выборе метода необходимо также руководствоваться соотношением цена/эффективность.

Таблица 6.1. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле (начало)

Лечение	Источник	Частота рецидивов/персистенции, %	Частота осложнений
Антеградная склеротерапия	[18]	9	Частота осложнений 0,3–2,2%: атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия	[19]	9,8	Нежелательные явления при введении контрастного вещества, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда

Таблица 6.1. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле (окончение)

Ретроградная рентгеноэндоваскулярная эмболизация яичковой вены	[20, 21]	3,8–10	Боль вследствие тромбоза, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлебографические осложнения, например реакция на контрастное вещество; неправильная установка или миграция окклюдера, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз, обструкция мочеточника
Открытые операции			
Операции на мошонке		-	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка, гематома, гидроцеле после операции
Паховый доступ	[22]	13,3	Возможность оставления непереязанных ветвей яичковой вены
Высокое лигирование яичковой вены	[23]	29	У 5–10% развивается гидроцеле (<1%)
Микрохирургическое лигирование яичковой вены	[24, 25]	-0,8-4	Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки
Лапароскопическая резекция яичковых вен	[26, 27]	3–7	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоэмболия легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пневмоскромум; раневая инфекция

В табл. 6.2 и 6.3 представлены выводы и рекомендации о варикоцеле.

Таблица 6.2. Наличие варикоцеле

Выводы	УД
Современные данные подтверждают гипотезу о том, что наличие варикоцеле у некоторых мужчин, начиная с подросткового возраста, ассоциировано с прогрессирующим поражением яичек и последующим снижением фертильности	2а
Несмотря на то что лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует риск «перелечивания» пациента	3
Лечение варикоцеле может быть эффективным у мужчин с субнормальными показателями эякулята, клинически проявляющимися варикоцеле и необъясненным бесплодием	1а

Таблица 6.3. Лечение варикоцеле

Рекомендации	СР
Проводить лечение варикоцеле рекомендуется подросткам с прогрессирующим нарушением 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 [15–17]	А
Лечение варикоцеле при бесплодии следует проводить в случаях клинически проявляющегося варикоцеле, олигозооспермии, длительности бесплодия 2 лет и необъяснимого бесплодия	А

6.7. Литература

- Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, et al. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility. *Fertil Steril* 1986 May;45(5):692-700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084304>

2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
3. Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1992 Apr;57(4):854-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555699>
4. No authors listed. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organisation. *Fertil Steril* 1992; 57(6):1289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152>
5. Argawal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007 Sep;70(3):532-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111>
6. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011 Dec;96(6):1283-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035729>
7. Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD000479.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160180>
8. Ficarra V, Cerruto MA, Iguori G, et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review - a contrary opinion. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):258-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426727>
9. Grasso M, Lania C, Castelli M, et al. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int* 2000 Feb;85(3):305-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671887>
10. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996 May;155(5):1636-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841>
11. Unal D, Yeni E, Verit A, et al. Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2001 May;8(5):227-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328423>
12. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979 Dec;51(6):591-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/534846>
13. Breznik R, Vlaisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993 May-June;30(3):157-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498867>
14. Giagulli VA, Carbone MD. Varicocele correction for infertility: which patients to treat? *Int J Androl* 2011 Jun;34(3):236-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579135>
15. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new metaanalysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):796-808.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733620>
16. Abdel-Meguid, TA, Al-Sayyad A, Tayib A, et al. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011 Mar;59(3):455-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196073>
17. Ding H, Tian J, Du W, et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2012 Nov;110(10):1536-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642226>
18. Tauber R, Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994 Feb;151(2):386-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283530>
19. Sigmund G, Bahren W, Gall H, et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987 Jul;164(1):161-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899>
20. Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981 May;139(2):335-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877>

21. Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, et al. Comparison of different methods of treating varicocele. J Androl 1994 Nov-Dec;15(Suppl):34S-37S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674>
22. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. J Int Coll Surg 1960 Dec;34:742-755. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718224>
23. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol 1949 Mar;61(3): 604-7. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18114752>
24. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992 Dec;148(6):1808-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433614>
25. Jungwirth A, Gogus C, Hauser G, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia 2001 Mar;33(2):71-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369>
26. Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol 1995 Nov;76(5):636-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687>
27. Tan SM, Ng FC, Ravintharan T, et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol 1995 Apr;75(4):523-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264>

7. ГИПОГОНАДИЗМ

7.1. Введение

Гипогонадизм характеризуется нарушением функции яичка, которое может влиять на сперматогенез и/или синтез тестостерона. Клиническая картина определяется степенью андрогенодефицита и временем, когда развивается этот синдром — до или после пубертатного развития вторичных половых признаков. Симптомы и признаки гипоандрогенизации, развивающиеся до или после пубертатного периода, представлены в табл. 7.1.

Таблица 7. 1. Симптомы и признаки гипогонадизма, развивающиеся до или после пубертатного периода*

Пораженный орган/ функция	До завершения пубертата	После завершения пубертата
Гортань	Отсутствует изменение голоса	Отсутствует изменение голоса
Волосы	Горизонтальная линия роста волос на лобке. Прямая линия роста волос на лбу. Снижение роста волос на лице	Уменьшение вторичного оволосения на теле
Кожа	Продукция кожного сала отсутствует Угревая сыпь не выражена Бледность кожи Морщинистость кожи	Продукция кожного сала отсутствует Угревая сыпь не выражена Бледность кожи Морщинистость кожи
Кости	Евнухоидный невысокий рост. Остеопороз	Остеопороз
Костный мозг	Анемия легкой степени	Анемия легкой степени
Мышцы	Недоразвитость	Гипотрофия
Простата	Недоразвитость	Гипотрофия
Половой член	Инфантильный	Нет изменения размера
Яички	Нарушение опущения яичек Маленький объем яичек	Уменьшение объема яичек
Сперматогенез	Не иницирован	Инволюция
Либи́до и эректильная функция	Не развиты	Потеря

*Модифицированные данные Nieschlag и соавт. [1].

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

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

Наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты гипогонадизма, представлены в табл. 7.2.

Таблица 7.2. Заболевания, связанные с гипогонадизмом у мужчин*

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)*
Анорхия
Крипторхизм
Синдром Кляйнфельтера
Микроделеции Y-хромосомы
Количественные и структурные аномалии хромосом
Травма, перекрут яичка, орхит
Ятрогенный (операция, препараты, облучение или цитостатические препараты)
Действие экзогенных факторов (токсины, вредное производство, тепловое воздействие)
Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
Опухоли яичек
Варикоцеле
Идиопатический (возрастной)
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность)
Врожденный
• Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
• Нормосмический
• Гипосмический/аносмический (синдром Каллмана)
Приобретенный
Опухоли промежуточного мозга (краниофарингиомы, менингиомы)
Опухоли гипоталамуса или гипофиза
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
Тестикулярная феминизация
Синдром Рейфенштейна

7.2. Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) характеризуется низким уровнем гонадотропина и половых гормонов и отсутствием анатомических или функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [2]. ИГГ может быть изолированным состоянием или сочетаться с аносмией, гипосмией (синдром Каллмана). Генетические факторы, вызывающие дефицит гонадотропинов, могут воздействовать на уровне гипоталамуса или гипофиза.

Мутации в генах-кандидатах (сцепленные с X-хромосомой или аутосомные) могут быть обнаружены приблизительно в 30% «врожденных» случаев [2]. Скрининг на их выявление необходимо проводить до индукции беременности [3].

Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм может быть вызван некоторыми лекарственными средствами, гормонами, анаболическими стероидами и опухолями. При подозрении

на опухоль требуются компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография для исключения синдрома «турецкого седла» и полное эндокринологическое обследование.

Нарушение гормональной регуляции легко выявляется [4]. Эндокринный дефицит приводит к отсутствию сперматогенеза и выработки тестостерона, что вызывается снижением секреции ЛГ и ФСГ. После исключения вторичных форм (лекарственные препараты, гормоны, опухоли) выбор терапии зависит от цели: достижение нормального уровня андрогенов либо фертильности.

Только заместительная терапия нормализует уровень андрогенов с последующим развитием вторичных половых признаков (в случаях появления гипогонадизма до пубертатного периода), развитием эу(нормо)гонадного состояния. Тем не менее стимуляция продукции сперматозоидов также требует назначения хорионического гонадотропина (ХГ) в комбинации с рекомбинантным ФСГ, или мочевым ФСГ, или человеческим менопаузальным гонадотропином. В редких случаях (фертильного евнухоидизма) отмечается достаточная продукция ФСГ, но не ЛГ. В такой ситуации терапия при помощи одного ХГ может быть достаточной для стимуляции продукции сперматозоидов и достижения нормального уровня тестостерона [5].

Если гипогонадотропный гипогонадизм имеет гипоталамическую природу, альтернативой лечению ХГ может быть пульс-терапия ГнРГ [6]. Пациентам, у которых гипогонадизм развился до наступления пубертатного периода и которые не получали терапии гонадотропинами или ГнРГ, для достижения нормальной продукции сперматозоидов требуется 1–2 года лечения.

Как только беременность наступает, можно вернуться к заместительной терапии препаратами тестостерона.

7.3. Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение

С гипергонадотропным гипогонадизмом у мужчин связано много факторов, они приведены в табл. 7.2 и частично обсуждены в разделе 4. Большинство из приведенных факторов нарушают только репродуктивную функцию яичек, поэтому повышается только уровень ФСГ. Тем не менее имеются сообщения о том, что у мужчин с бесплодием повышен риск развития нарушения функции клеток Лейдига [7], а у мужчин с синдромом Кляйнфельтера часто повышен уровень ЛГ и с возрастом развивается гипогонадизм [8]. После расширенной биопсии яичка для проведения TESE/ИКСИ наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, что вызывает вопрос о необходимости наблюдения этих пациентов у эндокринолога в течение длительного времени [9].

Гипергонадотропный гипогонадизм с нарушением и репродуктивной, и эндокринной функций яичек возникает после лечения препаратами ГнРГ или хирургической кастрации при раке простаты [10].

Лабораторная диагностика при гипергонадотропном гипогонадизме основана на повышении уровня ФСГ и ЛГ и снижении уровня тестостерона [3]. Уровень тестостерона следует определять, исходя из концентрации в плазме крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Исходя из уровней тестостерона и ГСПГ, может быть рассчитан уровень свободного и биодоступного тестостерона (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Поскольку концентрация тестостерона в плазме варьирует в течение дня, необходимо проводить забор крови для анализа до 10.00. Существующие рекомендации по заместительной терапии андрогенами основываются, как правило, на общем уровне тестостерона и наличии симптомов гипогонадизма. Действует общее соглашение: при уровне общего тестостерона >12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительной терапии не требуется. 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. Если уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л (при повторном измерении), можно назначить пробную 3–6-месячную заместительную терапию. Обычно гормональную терапию не следует проводить мужчинам без симптомов гипогонадизма.

Тестостерон подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, поэтому при бесплодии заместительная терапия не проводится.

У тучных мужчин для определения тактики может быть полезно измерение уровня общего тестостерона и ГСПГ для расчета свободного тестостерона или измерение свободного тестостерона путем равновесного диализа [11]. Для клинического применения доступны следующие формы тестостерона: инъекционная, пероральная и трансдермальная [3]. Наилучшим препаратом считается тот, который поддерживает концентрацию тестостерона в пределах физиологической нормы [13]. См. также рекомендации ЕАУ по гипогонадизму [14]. В табл. 7.3 и 7.4 представлены заключение и рекомендации по гипогонадизму.

Таблица 7.3. Первичный (вторичный) гипогонадизм

Выводы	УД
Существует общее соглашение, что пациентам с первичным или вторичным гипогонадизмом, связанным с гипоандрогенизацией, следует проводить заместительную терапию тестостероном.	1b

Таблица 7.4. Терапия гипогонадизма

Рекомендации	СР
Для восстановления фертильности у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективна лекарственная терапия [4].	A*
Заместительная терапия тестостероном строго противопоказана для лечения мужского бесплодия [13]	A*

*Обновлено после достижения консенсуса

7.4. Литература

1. Andrology. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Male Reproductive Health and Dysfunction. Berlin: Springer Verlag, 1997, Chapter 5, pp. 83-7.
2. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol 2009 Oct;5(10):569-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180>
3. Krausz C. Genetic aspects of male infertility. European Urological Review 2009;3(2):93-6.
4. World Health Organization. WHO manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
5. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab 1988 Jun;66(6):1144-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3372679>
6. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. Fertil Steril 1991 Dec;56(6):1143-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743335>
7. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metab 2004 Jul;89(7):3161-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240588>
8. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004 Jul;364(9430): 273-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
9. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet 1998 Jul;352(9121):37. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800753>
10. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol 1997 Feb;157(2):439-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996327>
11. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1998, pp. 187-207.
12. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Int J Androl 2005 Jun;28(3):125-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910536>
13. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, et al. Guidelines for the Use of Androgens in Men. Geneva: WHO, 1992.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/60776>
14. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, et al. Members of the EAU Guidelines Office. Guidelines on Male Hypogonadism. In: EAU Guidelines, edn. presented on the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. ISBN: 978-90-79754-83-0.

8. КРИПТОРХИЗМ

8.1. Введение

Крипторхизм — наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, которая обнаруживается у 2–5% новорожденных мальчиков и зависит от внутриутробного возраста плода (частота крипторхизма выше у недоношенных детей) и возраста после рождения. В течение первых 3 мес жизни частота крипторхизма снижается до уровня 1–2%. Приблизительно в 20% случаев крипторхизма яички не пальпируются и локализируются в брюшной полости.

В этиологии крипторхизма выделяют множество причин, включая эндокринные нарушения и несколько генетических дефектов. Для процесса нормального опущения яичек требуется адекватное функционирование и взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Эндокринные расстройства во время I триместра беременности могут приводить к нарушению развития гонад и неопущению яичек в мошонку. Однако у большинства мальчиков с неопущенными яичками после рождения отсутствуют какие-либо нарушения со стороны эндокринной системы. Считается, что крипторхизм может быть частью так называемого синдрома дисгенезии яичек — нарушения развития гонад, которое возникает в результате действия факторов внешней среды и/или генетических нарушений на ранних сроках беременности. Синдром дисгенезии гонад, помимо крипторхизма, включает в себя гипоспадии, снижение фертильности, повышенный риск развития злокачественных опухолей и дисфункцию клеток Лейдига [1].

8.2. Распространенность крипторхизма

Среди пациентов белой расы встречаемость крипторхизма в 3 раза выше, чем среди афроамериканцев. Но и в популяции европейцев отмечаются значительные различия в распространении данной патологии: крипторхизм значительно чаще встречается среди датчан по сравнению с их соседями — финнами [2]. У недоношенных детей распространенность крипторхизма намного выше, чем у доношенных. В британском исследовании встречаемость крипторхизма среди 3000 мальчиков с массой тела >2500 г составила 2,7%, а у недоношенных детей с массой тела <2500 г она увеличилась до 21%. К возрасту 3 мес в большинстве случаев наблюдалось спонтанное опущение яичек, со снижением частоты крипторхизма до 0,9 и 1,7% в группах с массой тела <2500 г и >2500 г соответственно [3].

8.3. Механизм опущения яичек и его нарушения

Процесс опущения яичек проходит в два этапа: трансабдоминальный и паховый. На первом этапе — «трансабдоминального опущения» развитие направляющей связки яичка и генитально-паховой связки играет наиболее важную роль. Антимюллеровский гормон регулирует трансабдоминальный этап опущения яичек. Индукция направляющей связки яичка у мышей зависит от функционирования гена инсулиноподобного фактора 3 (Insl3) [4]. Данный ген экспрессируется клетками Лейдига, и его инактивация приводит к двустороннему крипторхизму со свободно мигрирующими яичками и семявыносящими протоками [5]. Андрогены играют важную роль в обеих фазах опущения яичка. Другие семейства генов, играющие важную роль в развитии половых органов, например специфическая комбинация генов (кода HOX) и GREAT/ RXFP2 (рецептор, связанный с G-белком, влияющий на опущение яичек), также могут влиять на процесс миграции яичек в мошонку [6, 7].

8.4. Гормональная регуляция процесса опущения яичек

Неопущение яичек может быть обусловлено действием двух гормональных причин: гипогонадизмом и нечувствительностью к андрогенам. Увеличение количества мужчин с патологией со стороны репродуктивной системы может объясняться повышением экспозиции к эстрогенам во время вынашивания [8]. Некоторые пестициды и химические вещества часто обладают эстрогенной активностью (ксеноэстрогены) и действуют как гормональные модуляторы [9]. На животных моделях эстрогенные и антиандрогенные свойства этих веществ могут быть причиной гипоспадии, крипторхизма, снижения плотности (концентрации) сперматозоидов и повышения риска развития опухолей яичка как за счет рецептор-опосредованных механизмов, так и за счет прямого токсического воздействия, связанного с дисфункцией клеток Лейдига [10].

8.5. Патофизиологические эффекты крипторхизма

8.5.1. Дегенеративные изменения герминогенных клеток

После первого года жизни в герминогенных клетках неопущенных яичек наступают дегенеративные изменения, степень которых зависит от уровня расположения яичек [11]. В течение 2-го года жизни

число герминогенных клеток снижается. У 10–45% больных наблюдается полная потеря герминогенной ткани. Поэтому для сохранения сперматогенеза рекомендуется проводить лечение в раннем возрасте, особенно при двустороннем крипторхизме. Хирургическое лечение считается наиболее эффективным и испытанным методом по перемещению яичек в мошонку. Гормональная терапия хорионическим гормоном человека (ХГЧ) применялась повсеместно в прошлом, но сейчас от нее отказались из-за высокого уровня апоптоза герминогенных клеток после лечения [12].

8.5.2. Связь с фертильностью

У мужчин, в анамнезе которых был крипторхизм, часто обнаруживаются нарушения в спермограмме [13]. Хирургическое лечение в течение первых 2 лет жизни положительно сказывается на последующей фертильности [14]. Тем не менее не существует убедительных доказательств протективного эффекта ранней орхипексии. При одностороннем крипторхизме в анамнезе отцовство достигается практически так же, как и среди мужчин без крипторхизма: в 89,7 и 93,7% случаях соответственно.

У мужчин с односторонним крипторхизмом наступление отцовства не зависит от возраста пациента, предоперационной локализации яичка и его размеров [15]. Тем не менее наличие в анамнезе одностороннего крипторхизма может приводить к снижению фертильности и увеличению времени наступления беременности у партнерши.

У мужчин с двусторонним крипторхизмом олигозооспермия наблюдается в 31% случаев, азооспермия — в 42%. При двустороннем крипторхизме отцовство наступает только у 35–53% мужчин. При двустороннем крипторхизме и азооспермии выполнение орхипексии даже во взрослом возрасте может привести к появлению сперматозоидов в эякуляте [16].

8.5.3. Герминогенные опухоли

Крипторхизм — фактор риска развития опухолей яичка, он связан с микрокальцинатами в яичке и внутриканальцевой герминогенной неоплазией неклассифицированного типа, ранее обозначавшейся как карцинома *in situ* (CIS). У 5–10% больных с опухолями яичка отмечается крипторхизм в анамнезе [17]. Риск развития герминогенной опухоли в 3,6–7,4 раза выше, чем в общей популяции, и у 2–6% мужчин с крипторхизмом в анамнезе развивается опухоль яичка [17]. Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка [18]. Эти и другие схожие публикации опираются на ретроспективные данные, и мы не можем исключить вероятность того, что крипторхизм у мальчиков, которым была выполнена ранняя и поздняя орхипексия, представляет собой различные патогенетические группы.

8.6. Лечение крипторхизма

8.6.1. Гормональная терапия

В прошлом ХГЧ или ГнРГ широко применялись для лечения крипторхизма. Хотя в 15–20% случаях яички опускаются в мошонку на фоне гормональной терапии, в 20% из них они позже вновь поднимаются. Также прием ХГЧ может быть вредным для будущего сперматогенеза, вызывая повышение апоптоза герминогенных клеток [12]. Именно поэтому гормональная терапия сегодня не рекомендуется.

8.6.2. Хирургическое лечение

Эффективность хирургического лечения крипторхизма составляет 70–90% [19]. Если семенной канатик и сосуды слишком коротки для мобилизации и перемещения яичка в мошонку, то возможно проведение ступенчатой орхипексии (по Фаулеру–Стивенсу). Применяются открытые оперативные вмешательства, лапароскопическая или микрохирургическая орхипексия.

Вопрос об оптимальном возрасте для выполнения операции вызывает споры. Некоторые ретроспективные исследования показывают положительный эффект раннего (во время первых 2 лет жизни) лечения в плане сохранения фертильности в будущем [20]. При этом недавно в ходе РКИ было показано, что хирургическое лечение в возрасте 9 мес приводит к частичному наверстыванию роста яичка до возраста, по меньшей мере, 4 года по сравнению с орхипексией в 3-летнем возрасте. Эти данные ясно говорят о том, что раннее выполнение операции оказывает положительное влияние на рост яичка. Объем яичка — ориентировочное (непрямое) отражение сперматогенной активности, поэтому вероятно, что орхипексия в раннем возрасте может улучшать сперматогенез в будущем.

Выполнение биопсии при орхипексии позволяет выявить внутриканальцевую герминогенную неоплазию неклассифицированного типа, удаление которой предотвращает развитие злокачественной опухоли. Если до наступления половой зрелости крипторхизм не был устранен, то удалять

неопустившееся яичко не стоит, поскольку оно секретирует тестостерон. Более того, как отмечено выше, коррекция двустороннего крипторхизма даже во взрослом возрасте может привести к выработке сперматозоидов у мужчины с азооспермией [16].

Наиболее серьезным осложнением после орхипексии считается повреждение сосудов, кровоснабжающих яичко, что в 1–2% случаев может привести к тестикулярной атрофии. В случае непальпируемых яичек и при достаточной длине сосудистой ножки послеоперационная атрофия наблюдается у 12% пациентов, которым выполнено перемещение яичка в мошонку. При выполнении ступенчатой орхипексии сообщается о 40% частоте развития послеоперационной атрофии [19]. Выводы и рекомендации по крипторхизму представлены в табл. 8.1 и 8.2.

Таблица 8.1. Крипторхизм

Выводы	УД
Крипторхизм — мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия как генетических факторов, так и гормональных нарушений на ранних сроках беременности	3
Крипторхизм часто связан с дисгенезией гонад и представляет собой фактор риска бесплодия и развития герминогенных опухолей.	2b
По-прежнему обсуждается, может ли ранняя хирургическая коррекция предотвратить потерю герминогенных клеток, однако РКИ показывает улучшение роста яичек у мальчиков, которым была проведена операция в возрасте 9 мес, по сравнению с теми, которых оперировали в 3 года	
Дети у мужчин с односторонним крипторхизмом рождаются с той же частотой, что и у мужчин без крипторхизма	3
Двусторонний крипторхизм значительно снижает возможность отцовства	3

Таблица 8.2. Лечение крипторхизма

Рекомендации	СР
Гормональное лечение крипторхизма у взрослых мужчин не рекомендуется	A
Ранняя орхипексия (в возрасте 6–12 мес) может оказывать положительное влияние на развитие яичек	B
Если орхипексия выполняется в период половой зрелости, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения наличия внутриканальцевой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее — карциномы in situ) [17]	B

8.7. Литература

- Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001 May;16(5):972-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331648>
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004 Apr;363(9417):1264-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094270>
- Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995 Mar;153 (3 Pt 1):754-67. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861531>
- Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964 Dec;39:605-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14230757>
- Nguyen MT, Showalter PR, Timmons CE, et al. Effects of orchiopey on congenitally cryptorchid insulin-3 knockout mice. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 2):1779-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352358>
- Lewis AG, Pecha BR, Smith EP, et al. Early orchidopexy restores fertility in Hoxa 11 gene knockout mouse. *J Urol* 2003 Jul;170(1):302-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796710>
- Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, et al. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. *Hum Mol Genet* 2002 Sep;11(19):2309-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12217959>
- Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human

- cryptorchidism. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1694-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025750>
9. Hosi S, Loff S, Witt K, et al. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000 Oct;10(5):304-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194541>
 10. Mahood IK, Scott HM, Brown R, et al. In utero exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environ Health Perspect* 2007 Dec;115 Suppl 1:55-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174951>
 11. Garcia J, Gonzalez N, Gomez ME, et al. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol* 1995 Jun;75(6):697-701.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821>
 12. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159 Suppl 1:S87-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728121>
 13. Yavetz H, Harash B, Paz G, et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia* 1992 Sep-Oct;24(5):293-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318>
 14. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, et al. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res* 2001;55(1):18-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423737>
 15. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001; 55(5): 249-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740148>
 16. Giwercman A, Hansen LL, Skakkebaek NE. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1255-6. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737515>
 17. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989 Oct;142(4):998-1001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738>
 18. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007 May 3;356(18):1835-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476009>
 19. Jones PF. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol* 1995 Jun;75(6):693-6. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613820>
 20. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007;68(1):46-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356291>
 21. Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M, et al. Boys with Undescended Testes: Endocrine, Volumetric and Morphometric Studies on Testicular Function before and after Orchidopexy at Nine Months or Three Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Dec;97(12):4588-95
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015652>

9. ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

9.1. Введение

Достоверные причины возникновения бесплодия отсутствуют по крайней мере у 44% пациентов (1).

9.2. Эмпирическое лечение

Для лечения идиопатического мужского бесплодия доступен большой выбор препаратов, однако научная доказательность эмпирического подхода в терапии невелика [2]. Кломифена цитрат и тамоксифен широко используются при идиопатическом ОАТ-синдроме, однако их эффективность не подтверждена. В недавно проведенном мета-анализе показано умеренное улучшение качества эякулята и частоты спонтанного наступления беременности [3]. Андрогены, ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные глюкокортикоиды и восполнение магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. Препараты ФСГ [3] могут оказывать положительное воздействие на отдельных пациентов [3]. В анализе базы данных Кокрейна обнаружено, что в парах, в которых мужчины принимают антиоксиданты, статистически значимо уве-

личивается частота рождения живых детей (объединенное ОР = 4,85; ДИ: 1,92–12,24; $p = 0,0008$; 1 (2) = 0%) по сравнению с контрольной группой. Ни в одном из исследований не оценивали вредное воздействие антиоксидантной терапии. Данные литературы свидетельствуют о том, что прием антиоксидантов может улучшать показатели рождения живых детей у субфертильных мужчин и частоту наступления беременности в субфертильных парах, которым проводятся ВРТ. Необходимо провести прямое сравнение для определения преимущества одного антиоксиданта над другим [4]. Рекомендации — в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Лечение

Рекомендации	СР
Медикаментозное лечение мужского бесплодия рекомендуется проводить только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма [1]	А

9.3. Литература

1. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, et al. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl* 2000 Dec;23(6):340-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114979>
2. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, et al. 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>
3. Chua ME, Escusa KG, Luna S, et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013 Sep;1(5): 749-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970453>
4. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, et al. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782097>
5. Showell MG, Brown J, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan;(1):CD007411.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249690>

10. МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

10.1. Введение

«Вклад мужчин в контрацепцию» — более правильное название, чем «мужская контрацепция», 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 или нежелательную беременность [1].

Из четырех методов мужской контрацепции три используются уже на протяжении сотен лет (презервативы, периодическое воздержание и прерванный половой акт). В течение первых лет полового партнерства отмечается более частый отказ от применения традиционных методов мужской контрацепции (прерывание полового акта — 19%, периодическое воздержание — 20% и использование презервативов — 3–14%) по сравнению с уровнем отказов от применения методов обратимой женской контрацепции — 0,1–3% [2]. Для мужчин, которые с ответственностью подходят к планированию семьи, методы мужской контрацепции должны быть приемлемыми, недорогими, обратимыми и эффективными.

Исследователи [3] 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 для создания неблагоприятного микроокружения;
- совершенствованию методов барьерной контрацепции; при аллергии на латекс у мужчин могут применяться полиуретановые презервативы, однако у последних вероятность механического повреждения выше [4];

- производству антисперматозоидной контрацептивной вакцины [5];
- ингибированию взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

Все эти подходы остаются экспериментальными. 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 [6]. Изучаются и тестируются различные контрацептивные режимы, включая монотерапию тестостероном, комбинации андрогенов и прогестинов, сочетание тестостерона и аналогов ГнРГ, применение селективных модуляторов к рецепторам андрогенов и прогестинов. Существуют межрасовые различия в ответе на монотерапию андрогенами. Однако комбинация тестостерона с прогестинами приводит к полному подавлению сперматогенеза независимо от расы и обеспечивает контрацептивный эффект подобно женским гормональным контрацептивам [7]. В настоящее время проводится III фаза клинических испытаний по применению депо-формы комбинации андрогенов и прогестинов.

10.2. Вазэктомия

Вазэктомия — эффективный метод постоянной контрацепции у мужчин [8]. В 2012 г. опубликованы рекомендации ЕАУ по вазэктомии [9]. Перед проведением вазэктомии паре следует предоставить полную информацию о преимуществах и недостатках метода, поскольку телефонный опрос в Австралии показал, что 9,2% мужчин сожалеют о том, что сделали эту операцию [10].

10.2.1. Техника операции

Существуют различные техники вазэктомии. Метод с минимально инвазивным доступом — вазэктомия без скальпеля [11]; он связан с низким уровнем осложнений [12]. Наиболее эффективной окклюзионной техникой считается прижигание просвета семявыносящего протока и фасциальная интерпозиция [13–15]. Большинство методов безопасны и могут быть выполнены амбулаторно под местной анестезией.

10.2.2. Осложнения

Вазэктомия не приводит к значимому нарушению сперматогенеза и функции клеток Лейдига. Объем эякулята также не меняется. Потенциальные системные эффекты вазэктомии, включая атеросклероз, пока не доказаны, так же как и повышение риска системных заболеваний. Увеличение риска развития рака предстательной железы у мужчин после вазэктомии не обнаружено [16, 17]. К числу непосредственных местных осложнений вазэктомии относятся гематома, раневая инфекция и эпидидимит, которые развиваются в 5% случаев [17]. До операции пациентов следует предупреждать о возможных отдаленных осложнениях (например, хронической тестикулярной боли) [18]. Распространенным осложнением считается повреждение канальцев придатка яичка, которое связано с последующим развитием спермогранулемы и вторичной эпидидимальной обструкцией, ограничивающей возможность хирургического восстановления проходимости семявыносящих протоков.

10.2.3. Неэффективность вазэктомии

При применении окклюзионных вмешательств риск реканализации после вазэктомии составляет менее 1% [12]. Тем не менее перед операцией пациентов следует предупреждать о редкой, но возможной отсроченной реканализации [19]. Через 3 мес после вазэктомии подвижных сперматозоидов не обнаруживается. Сохранение подвижности сперматозоидов — признак неэффективности выполненной операции и показание к проведению повторной процедуры. Показатель концентрации неподвижных сперматозоидов <10 000/мл, определенной специальным методом, по-прежнему обсуждается [20].

10.2.4. Консультирование

Консультирование в отношении вазэктомии должно затрагивать следующие моменты.

- Вазэктомию следует рассматривать как необратимый метод контрацепции.
- Вазэктомия связана с низким риском развития осложнений; однако, учитывая избирательность этой операции, необходимо до подписания информированного согласия обсудить с мужчиной и его партнершей возможные хирургические риски и осложнения.

- Вазэктомия может быть неэффективной, однако такие случаи встречаются редко.
- Парам следует рекомендовать продолжать использование других методов контрацепции до лабораторного подтверждения эффективности хирургической контрацепции.
- Все доступные данные показывают, что вазэктомия при длительном наблюдении не связана с серьезными нежелательными последствиями для здоровья [15].
- Наиболее эффективной методикой считается вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока [12–14].

10.3. Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии

Сообщается о большом количестве успешных случаев восстановления проходимости после вазэктомии (до 90%), при этом частота зависит от времени, прошедшего между вазэктомией и планируемым вмешательством, типа вазэктомии (например, допускающая восстановление или окончательная), типа восстановления семявыносящего протока (вазовазостомия или вазоэпидидимостомия) и проведения восстановительных операций с одной или обеих сторон. Вазовазостомия может быть выполнена как макроскопически, так и микроскопически, однако РКИ по сравнению их эффективности пока не проводились. Предпочтительными признаются микрохирургические методы восстановления проходимости с применением операционного микроскопа и использованием шовных нитей 9/0–10/0 [21].

10.3.1. Роль времени, прошедшего с момента вазэктомии

Эффективность вазовазостомии достигает 90%. Результаты свидетельствуют о том, что чем больше времени проходит после вазэктомии, тем ниже шансы наступления беременности. Исследовательская группа изучила 1469 пациентов, которым проводили микрохирургическую реконструктивную операцию после вазэктомии, частота восстановления сперматогенеза и частота наступления беременности составили 97 и 76% соответственно при времени после операции менее 3 лет. Показатели от 3 до 8 лет, от 9 до 14 лет и >15 лет после вазэктомии составляют 88 и 53; 79 и 44; 71 и 30% соответственно [22].

10.3.2. Эпидидимовазостомия

Со временем повышается риск вторичной эпидидимальной обструкции. Через 10 лет у 25% мужчин развивается обструкция придатка яичка. Если наступила вторичная эпидидимальная обструкция, в качестве восстановительной операции необходимо проведение эпидидимовазостомии (см. раздел 5).

10.3.3. Микрохирургические операции по восстановлению проходимости семенных путей после вазэктомии или методы по выделению сперматозоидов из яичка либо придатка для ИКСИ

При сравнении стоимости и эффективности обоих методов, принимая различные допущения, опубликованные данные указывают на то, что выполнение микрохирургических восстановительных операций, во-первых, значительно ниже по стоимости, во-вторых, обеспечивает наилучшие шансы на беременность [24–27]. Выделение сперматозоидов с последующим выполнением ИКСИ может обеспечивать до 81% беременностей на цикл, при эквивалентности стоимости процедуры затратам на восстановительную операцию. Выводы и рекомендации по мужской контрацепции представлены в табл. 10.1 и 10.2.

Таблица 10.1. Вазэктомия

Выводы	УД
Вазэктомия считается «золотым стандартом» для мужского вклада в контрацепцию пары	1
Все доступные данные указывают на то, что вазэктомия не связана с серьезными отсроченными осложнениями	1b
Беременность достижима после проведения удачных восстановительных операций на семявыносящих протоках	2a
Другие методы контрацепции менее эффективны или находятся на этапе изучения (например, гормонотерапия)	3
Эта операция ассоциирована с высокими шансами наступления беременности	

Таблица 10.2. Мужская контрацепция

Рекомендации	СР
Вазэктомия отвечает наилучшим критериям мужского вклада в контрацепцию в отношении эффективности, безопасности и осложнений. Наиболее эффективной методикой является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока	А
Пациентам, которые консультируются по поводу выполнения вазэктомии, необходимо предоставлять полную информацию о хирургическом методе, риске неудач, необратимости, необходимости послеоперационной контрацепции до полного освобождения эякулята от сперматозоидов, риске осложнений	А*
Для микрохирургических операций по восстановлению фертильности характерны относительно низкая стоимость и высокая эффективность	В
Применение методов МЕСА/ТЕСЕ/РЕСА и ИКСИ следует рассматривать в случаях неэффективности восстановительных операций после вазэктомии	А
Для пар, которые хотят иметь детей, хирургическое выделение сперматозоидов с последующим проведением ИКСИ считается методом 2-й линии и применяется избирательно и в случаях неэффективности вазовазостомии.	В

*Обновлено после достижения консенсуса.

10.5. Литература

1. 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>
2. Handelsman D, Waites G. Tradional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 122-4.
3. Griffin D, Ringheim K. Male hormonal contraception. What prospects exist and how acceptable are they? Plan Parent Chall 1996;(2):20-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12291936>
4. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, et al. Non-latex versus latex male condoms for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan;(1):CD003550.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437459>
5. Naz RK. Antisperm immunity for contraception. J Androl 2006 Mar-Apr;27(2):153-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474022>
6. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? Hum Reprod Update 2006 Jul-Aug;12(4):463-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597629>
7. Handelsman DJ, Waites GMH. Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 520-4.
8. 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>
9. Dohle G, Diemer Th, Kopa Z, et al. European Association of Urology Guidelines on Vasectomy. Eur Urol 2012 Jan;61(1):159-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033172>
10. Holden CA, McLachlan RI, Cumming R, et al. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). Hum Reprod 2005 Dec;20(12):3429- 34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172145>
11. Li SQ, Goldstein M, Zhu J, et al. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991 Feb;145(2):341-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727>
12. Nirapathpongporn A, Huber D, Krieger N. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet 1990 Apr;335(8694):894-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969992>
13. Sokal, D, Irsula, B, Hays M, et al; Investigator Study Group. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial. BMC Med 2004 Mar;2:6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056388>
14. Barone MA, Irsula B, Chen-Mok M, et al; Investigator Study Group. Effectiveness of vasectomy using cautery. BMC Urol 2004 Jul;19;4:10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885>

15. Sokal DC, Irsula B, Chen-Mok M, et al. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. *BMC Urol* 2004 Oct;4(1):12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509302>
16. Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, et al. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 1998 Aug;70(2):191-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696205>
17. 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>
18. Christiansen CG, Sandlow JI. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl* 2003 May-Jun;24(3):293-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203>
19. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int* 1999 Feb;83(3):280-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494>
20. Korthorst RA, Consten D, van Roijen JH. Clearance after vasectomy with a single semen sample containing < than 100 000 immotile sperm/mL: analysis of 1073 patients. *BJU Int* 2010 Jun;105(11):1572-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002679>
21. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. *Urol Int* 2003;70(2):101-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037>
22. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991 Mar;145(3):505-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997700>
23. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):598-601.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104917>
24. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997 Jan;67(1):133-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986698>
25. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. *Eur Urol* 2000 May;37(5):609-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102>
26. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011 Sep-Oct;37(5): 570-83
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099268>
27. Cook LA, Van Vliet HA, Pun A, et al. Vasectomy techniques for male sterilization: systematic Cochrane review of randomized controlled trials and controlled clinical trials. *Hum Reprod* 2004 Nov;19(11):2431-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496598>

11. ИНФЕКЦИИ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И БЕСПЛОДИЕ

11.1. Введение

Инфекции мочеполового тракта у мужчин относятся к числу потенциально излечимых причин мужского бесплодия [1–3]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ к инфекциям мужских половых желез относят уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [2]. Однако не существует прямых данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин.

Для того чтобы сделать рекомендации менее объемными, раздел инфекций мужских половых желез подробно обсуждается в рекомендациях по инфекциям в урологии и синдрому хронической тазовой боли [4, 5].

11.2. Анализ эякулята

11.2.1. Введение

Анализ эякулята (см. раздел 2) помогает понять, не является ли простатит частью инфекций мужских половых желез и дает информацию о его качестве. Кроме этого, анализ содержания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную природу СХТБ (НИН IIIA против НИН IIIB).

11.2.2. Микробиологические данные

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве 106 на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В этих случаях проводится бактериологический анализ на часто встречающиеся уропатогены, и особенно на грамотрицательные бактерии.

Концентрация бактерий в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл в эякуляте свидетельствует о значительной бактериоспермии. В клиниках, занимающихся бесплодием, из мочевого тракта мужчин выделяются и идентифицируются разнообразные микроорганизмы, при этом в большинстве случаев обнаруживается более одного штамма возбудителей [1]. Время взятия анализа может влиять на выявляемость микроорганизмов в эякуляте и частоту выделения различных штаммов [6]. В настоящее время идеального диагностического теста для *S. trachomatis* в эякуляте мужчин не создано [7]. В отличие от результатов серологических исследований у женщин, антитела к *S. trachomatis* в спермоплазме не обнаруживаются, если не используются специфические методы [7].

U. urealyticum обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации ($\geq 10^3$ КОЕ/мл эякулята). Такие концентрации уреоплазмы обнаруживаются не более чем в 10% проанализированных образцов [8]. При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, связанных с урогенитальными микоплазмами [9].

11.2.3. Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво [10]. Инфекция обнаруживается только при повышении уровня лейкоцитов (в частности, полиморфноядерных лейкоцитов) и секреции продуктов их метаболизма (например, лейкоцитарной эластазы) в семенную жидкость. Большинство лейкоцитов составляют нейтрофилы, на это указывает специфическое окрашивание при пероксидазной реакции [2]. И хотя лейкоцитоспермия — признак воспаления, она не всегда связана с бактериальной или вирусной инфекцией [11]. Более ранние исследования показали, что повышение уровня лейкоцитов в эякуляте не служит истинной причиной мужского бесплодия [11]. В соответствии с классификацией ВОЗ наличие $> 1 \times 10^6$ лейкоцитов/мл определяется как лейкоцитоспермия. Только в двух исследованиях проведен анализ содержания лейкоцитов в эякуляте при доказанном простатите [13, 14]; оба исследования показали, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIH IIIВ).

11.2.4. Качество эякулята

Обсуждается отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов [1]. Все исследования показывают противоречивые результаты и не подтверждают негативного влияния хронического простатита на стандартные параметры сперматозоидов [15–17].

11.2.5. Изменения в спермоплазме

Эластаза в спермоплазме служит биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [1, 18, 19], считается, что верхняя граница нормы (пороговая концентрация) составляет приблизительно 600 нг/мл [1]. Различные цитокины вовлечены в процесс воспаления и могут влиять на функции сперматозоидов. В ряде исследований изучалась связь между уровнями интерлейкина (ИЛ), лейкоцитов и функцией сперматозоидов [20–22], но корреляции не обнаружено. Следует отметить, что предстательная железа — основной орган продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 в спермоплазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления мужских половых желез [23]. Однако увеличение уровня цитокинов прямо не связано с числом лейкоцитов в секрете предстательной железы [24].

11.2.6. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез

Инфекции половых желез могут влиять на их секреторную функцию. Индикаторы нарушения характера нормальной секреции предстательной железы включают снижение уровня лимонной кислоты, фосфатазы, цинка и активности альфа-глутамилтрансферазы [1]. Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков [8, 25].

11.2.7. Антитела к сперматозоидам

Определение антител плазмы крови к антигенам сперматозоидов не позволяет установить диагноз иммунного бесплодия. В более ранних сообщениях указывалось на связь между высоким уровнем антител к сперматозоидам в плазме крови и НБП [26, 27]. Тем не менее, за исключением подозрения на хламидийную инфекцию [28], только наличие в анамнезе вазэктомии связано с образованием антител [29].

11.2.8. Свободные радикалы кислорода

Радикалы кислорода могут быть повышены при хронических урогенитальных инфекциях, связанных с увеличением числа лейкоцитов [30]. Однако их биологическое значение при простатите остается неясным [1].

11.2.9. Лечение

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов [31, 32]. При нарушениях в составе эякулята у мужчин с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями мужских половых желез назначение лечения андрологом должно быть нацелено на:

- снижение или эрадикацию патогенных микроорганизмов из простатического секрета либо эякулята;
- нормализацию лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята для восстановления нарушенной фертильности [33].

Лечение включает назначение антибиотиков, противовоспалительных препаратов, хирургические процедуры, нормализацию уродинамики, физиотерапию, изменение образа жизни и полового поведения.

Только антибиотикотерапия при хроническом бактериальном простатите (ХБП, НИН II) позволяет устранить симптомы, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов, снизить уровень клеточных и гуморальных факторов воспаления в секретах желез. Использование альфа-блокаторов для устранения симптомов спорно. Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята [33], не получено доказательств того, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию [1, 34].

11.3. Эпидидимит

11.3.1. Введение

Воспаление придатка яичка обычно проявляется односторонней болью и отеком, обычно с острым началом. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит наиболее часто вызывается *S. trachomatis* или *N. gonorrhoea* [35, 36]. Эпидидимит, вызванный ИППП, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с ИМП и чаще наблюдается среди мужчин старше 35 лет, которым проводились эндоскопические процедуры, операции на мочевыводящих путях или при наличии аномалий мочевых путей [37].

11.3.2. Анализ эякулята

Анализ эякулята по критериям ВОЗ должен включать анализ лейкоцитов, выявляющий сохранение воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается транзитное снижение числа сперматозоидов и их подвижности [36, 38, 39]. Ипсилатеральный орхит легкой степени может стать причиной незначительных изменений качества эякулята (табл. 11.1) [42].

Наиболее серьезными последствиями двустороннего эпидидимита являются развитие стеноза эпидидимального протока, снижение числа сперматозоидов и азооспермия (см. раздел 5). Причина развития азооспермии после эпидидимита не ясна.

Таблица 11. 1. Острый эпидидимит и его влияние на параметры эякулята

Исследование	Негативное влияние			
	плотность	подвижность	морфология	комментарии
Ludwig и Haselberger [57]	+	+	+	Пиоспермия в 19 из 22 случаев
Berger и соавт. [51]		+		
Weidner и соавт. [47]	+	+	+	Азооспермия у 3 из 70 мужчин
Haidl [58]		+		Хронические инфекции; повышение числа макрофагов
Cooper и соавт. [59]				Снижение активности эпидидимальных маркеров: альфа-глюкозидазы, L-карнитина

11.3.3. Лечение

Назначение антибиотиков показано до получения результатов бактериального посева. Лечение эпидидимита складывается из:

- эрадикации возбудителя инфекции;
- устранения симптомов и признаков болезни;
- профилактики поражения яичек;
- профилактики передачи инфекции;
- снижения риска развития осложнений (например, бесплодия и хронической тазовой боли).

С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *S. trachomatis*, следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера [47]. Выводы и рекомендации представлены в табл. 11.2 и 11.3.

Таблица 11.2. Инфекции мужских половых желез

Выводы	УД
Не существует четких данных о связи уретрита и простатита с бесплодием у мужчин	3
Антибактериальная терапия часто приводит только к эрадикации микроорганизмов, не оказывая положительного влияния на воспалительный процесс. Она не может осуществить обратное развитие возможных функциональных дефектов и анатомических нарушений	2а
Хотя антибактериальная терапия инфекций мужских половых желез может привести к улучшению качества эякулята, она не обязательно увеличит вероятность естественного зачатия	2а

Таблица 11.3. Необходимость обследования

Рекомендации	СР
С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный <i>N. gonorrhoea</i> или <i>S. Trachomatis</i> , следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера.	В

11.4. Литература

1. 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>
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
3. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl 1993 Feb;16(1):1-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468091>
4. Engeler D, Baranowski AP, Dinis Oliveira P, et al. Members of the EAU Guidelines Office. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. In: EAU Guidelines, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. ISBN 978-90-79754-83-0.
5. Grabe M, Bjerklund Johansen TE, Botto H, et al. Members of the EAU Guidelines Office. EAU Guidelines on Urological Infections. In: EAU Guidelines, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. ISBN 978-90-79754-83-0.
6. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. Hum Reprod 1996 Jun;11(6):1227-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671429>
7. Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod 1997 Nov;12(11 Suppl):113-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433967>
8. Weidner W, Krause W, Schiefer HG, et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int 1985;40(1):5-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883615>

9. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996 Oct;23(4):671-684; quiz 683-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909826>
10. Aitken RJ, Baker HW. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod* 1995 Jul;10(7):1736-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582971>
11. Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, et al. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril* 1998 Aug;70(2):315-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696227>
12. Tomlinson MJ, Barratt CLR, Cooke ID. Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. *Fertil Steril* 1993 Dec;60(6):1069-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8243688>
13. Krieger JN, Berger RE, Ross SO, et al. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl* 1996 Dec;17(3):310-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792222>
14. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991 May-Jun;26(3):173-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872650>
15. Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, et al. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia* 1984 Sep-Oct;16(5):417-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6496959>
16. Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology* 1991 Dec;38(6):545-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1746084>
17. Leib Z, Bartoov B, Eltes F, et al. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril* 1994 Jun;61(6):1109-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194626>
18. Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, et al. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl* 1991 Sep-Oct;12(5):331-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765569>
19. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995 Jun;63(6):1143-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580>
20. Dousset B, Hussenet F, Daudin M, et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997 Jul;12(7):1476-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262280>
21. Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, et al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1996 Jul;66(1):135-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8752625>
22. Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod* 1994 Apr;9(4):653-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046017>
23. Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, et al. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod* 1995 Dec;10(12):3161-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822435>
24. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998 Nov;52(5):744-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801092>
25. Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl* 1980 Feb;3(1):32-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409893>
26. Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology* 1990 Aug;36(2):154-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385884>
27. Witkin SS, Zelikovsky G. Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis. *J Clin Lab Immunol* 1986 Sep;21(1):7-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543373>
28. Munoz MG, Witkin SS. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic *Chlamydia trachomatis* genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained

- infertility. *Hum Reprod* 1995 May;10(5):1070-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657743>
29. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992 Dec;148(6):1805-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433613>
 30. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl* 1996 Nov- Dec;17(6):699-707.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016401>
 31. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia* 2008 Apr;40(2):100-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336459>
 32. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006 Oct 19;355(16):1690-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050893>
 33. Weidner W, Ludwig M, Miller J. Therapy in male accessory gland infection-what is fact, what is fiction? *Andrologia* 1998;30(Suppl 1):87-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629448>
 34. Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl* 1986 Apr;9(2):91-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539821>
 35. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JB, et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979 Jun;121(6):750-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379366>
 36. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-62.
 37. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34(Suppl 1):111-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3481311>
 38. [No authors listed.] Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases: National guideline for the management of epididymo-orchitis. *Sex Transm Infect* 1999 Aug;75(Suppl 1):S51-3. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385>
 39. Weidner W, Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol. 3. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 92-5. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385>
 40. Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis. *Fertil Steril* 1968 Sep-Oct;19(5):748-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5676481>
 41. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 1991;19(3):204-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855525>
 42. 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>
 43. Ludwig G, Haselberger J. [Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.] *Fortschr Med* 1977 Feb;95(7):397-9. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/849851>
 44. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, et al. [Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings.] *Urologe A* 1990 Sep;29(5):277-280. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2120839>
 45. Haidl G. Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection. *Arch Androl* 1990;25(1):5-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389992>
 46. Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E. The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl* 1990 Oct;13(5):329-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2283178>
 47. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990 Dec;66(6):642-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265337>

12. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ И МИКРОКАЛЬЦИНАТЫ ЯИЧЕК

12.1. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие

Герминогенные опухоли, наиболее распространенные злокачественные опухоли яичка среди мужчин европейской расы в возрасте 15–40 лет, встречаются приблизительно у 1% субфертильных мужчин. Распространенность герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) варьирует среди этнических групп и между разными странами. Наибольшая заболеваемость отмечена среди белого населения и варьирует от 10 на 100 тыс. (например, в Дании и Норвегии) до 2 на 100 тыс. случаев (например, в Финляндии и странах Балтии). Обычно семинома и несеминозные опухоли развиваются из CIS, и если не лечить внутриканальцевую герминогенную неоплазию неклассифицированного типа, в дальнейшем она прогрессирует в инвазивный рак [1, 2].

Наиболее убедительным доказательством снижения общего репродуктивного здоровья является рост заболеваемости герминогенными опухолями в странах Запада [3]. Почти во всех странах, где имеются онкологические регистры, отмечено увеличение заболеваемости опухолями яичка [4]. И крипторхизм, и гипоспадия связаны с высоким риском развития рака яичка; у мужчин с раком яичка чаще в анамнезе отмечаются крипторхизм и гипоспадия.

У пациентов с дисгенезией гонад также повышен риск развития герминогенных опухолей во взрослом возрасте. Эти опухоли развиваются из предопухолевых гоноцитов или клеток CIS [5]. Тестикулярный микролитиаз, определенный на УЗИ, связан и с герминогенными опухолями, и с CIS яичек.

12.2. ГОЯ и репродуктивная функция

У мужчин с ГОЯ качество эякулята снижается еще до того, как диагностируется опухоль [6]. Орхиэктомия увеличивает риск азооспермии у мужчин, у которых обнаруживались сперматозоиды до удаления яичка, пораженного опухолью. Поэтому необходимо проводить криоконсервацию сперматозоидов до выполнения операции (см. раздел 14). Лечение ГОЯ также может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята [7].

Вдобавок к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке [8]. Поэтому у мужчин, получавших лечение по поводу ГОЯ, может быть повышен риск гипогонадизма. Наличие данных об уровнях тестостерона, ГСПГ, ЛГ и эстрадиола до начала лечения может помочь предвидеть развитие гипогонадизма после завершения лечения. Мужчинам, у которых наряду с ГОЯ отмечается низкий уровень андрогенов, показано длительное наблюдение, так как у них повышен риск развития гипогонадизма в связи с возрастным снижением уровня тестостерона [9].

Риск развития гипогонадизма наиболее высок у тех мужчин с ГОЯ, которым было проведено более трех курсов химиотерапии и/или облучение ретроперитонеальных лимфатических узлов. Риск развития гипогонадизма наиболее выражен через 6–12 мес после лечения. Показано, что функция клеток Лейдига может улучшаться после 2-летнего периода наблюдения, поэтому обоснованно назначение заместительной андрогенотерапии с момента появления клинических симптомов андрогенодефицита [10]. У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития эректильной дисфункции [11].

12.3. Тестикулярный микролитиаз

При УЗИ у 0,6–9% мужчин обнаруживаются микрокальцинаты в паренхиме яичка [12–14]. Однако истинная распространенность микрокальцинатов в общей популяции неизвестна, предполагается, что она встречается довольно редко. Тем не менее УЗ-признаки тестикулярного микролитиаза (ТМ) часто обнаруживаются у мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, дисгенезией гонад, бесплодием, перекрутом яичек и их атрофией, синдромом Кляйнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом, варикоцеле, кистами придатка яичка, легочным микролитиазом и неходжкинской лимфомой. Микролиты чаще обнаруживаются при использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков [16].

Взаимосвязь ТМ и мужского бесплодия неясна, но, возможно, определяется дисгенезией яичек, дегенерацией клеток, находящихся внутри закупоренных семенных канальцев, и безуспешным фагоцитозом детрита клетками Сертоли. В последующем на этой основе развивается ТМ.

ТМ — состояние, ассоциированное с высоким риском развития опухолей. Сообщается, что встречаемость ТМ среди мужчин с ГОЯ составляет 6–46% [17–19]; таким образом, ТМ следует рассматривать как предопухолевые изменения. При биопсии яичка у мужчин с ТМ чаще обнару-

живаются очаги CIS, особенно в случаях двустороннего микролитиаза [20]. Тем не менее ТМ чаще обнаруживается у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка, и сам по себе микролитиаз не злокачественен.

Дальнейшие исследования взаимосвязи ТМ и CIS потребуют выполнения биопсий яичка у большой группы мужчин без признаков ГОЯ. Тем не менее доступные данные показывают, что мужчинам с ТМ, обнаруженным с помощью УЗИ, и имеющим высокий риск развития ГОЯ, следует предлагать биопсию яичка для выявления CIS. У мужчин с бесплодием и двусторонним ТМ, атрофией яичек, крипторхизмом и наличием в анамнезе ГОЯ и контралатерального ТМ повышен риск развития ГОЯ [21]. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка представлены в табл. 12.1.

Таблица 12.1. Герминогенные опухоли и микрокальцификаты яичка

Рекомендации	СР
Как и всех мужчин, пациентов с ТМ и без сопутствующих факторов риска (см. ниже) очень важно обучить навыкам самообследования, так как это поможет раннему выявлению ГОЯ	В
Нужно предлагать биопсию яичка мужчинам с ТМ, которые входят в одну из групп высокого риска: бесплодие и двусторонний ТМ, опухоль яичка, атрофия яичек, крипторхизм, наличие ГОЯ в анамнезе и ТМ на контралатеральной стороне	В
При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с ТМ и ассоциированными поражениями следует выполнять биопсию яичка либо орхэктомия	В
У мужчин с изолированным ТМ без сопутствующих факторов риска (бесплодие, крипторхизм, рак яичка, атрофия яичек) выполнение таких процедур, как биопсия яичка, регулярные УЗИ яичек или рутинное определение опухолевых маркеров, КТ малого таза и брюшной полости, не обосновано	В
У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма и сексуальной дисфункции, в связи с чем необходимо наблюдение врача	В

12.5. Литература

- Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978 May;2(3):157–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442>
- Von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, Jacobsen GK, Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J* 1986 Nov;293(6559):1398–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550>
- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000 Sep 30;321(7264):789–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009515>
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003 Jul;170(1):5–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635>
- Giwerzman A, Muller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol* 1988 May;6(2):110–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903524>
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwerzman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999 Mar;17(3):941–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071288>
- Eberhard J, Stahl O, Giwerzman Y, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, Lundin KB, Flodgren P, Giwerzman A. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1418–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105386>
- Willemse PH, Sleijfer DT, Sluiter WJ, Schraffordt Koops H, Doorenbos H. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983 Apr;102(4):616–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6133401>

9. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, Fossa SD. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003 Sep;44(3):322–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930>
10. Eberhard J, Ståhl O, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Salmonson EC, Giwercman A. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008 Apr;158(4):561–70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304>
11. Eberhard J, Ståhl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Rylander L, Eberhard-Gran M, Kvist U, Fugl-Meyer KS, Giwercman A. Sexual function in men treated for testicular cancer. *J Sex Med* 2009 Jul;6(7):1979–89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453896>
12. Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, Eastham JA. Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology* 1996 Nov;48(5):797–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911532>
13. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2061–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696707>
14. Von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001 Sep–Oct;22(5):818–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545295>
15. Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol* 2000 May;73(869):494–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884745>
16. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is roUTine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999 Nov;162(5):1618–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524881>
17. Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001 Jun;57(6):1133–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377326>
18. Miller FN, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002 Oct;57(10):883–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911>
19. Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol* 1991 Jan;145(1):77–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984105>
20. De Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2004 Jan;171(1):158–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665866>
21. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009 Aug;32:279–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207616>

13. НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ

13.1. Определение

Нарушения эякуляции —гетерогенная группа редких заболеваний, представляющих собой одну из важных причин мужского бесплодия, в основе которых могут быть как органические, так и функциональные нарушения.

13.2. Классификация и этиология

13.2.1. Анэякуляция

Анэякуляция — полное отсутствие как антеградной, так и ретроградной эякуляции. Анэякуляция вызвана нарушением эмиссии эякулята из семенных пузырьков, предстательной железы и семявыбрасывающих протоков в уретру. Истинная анэякуляция обычно связана с нормальным чувством оргазма. Иногда (например, при повреждении спинного мозга) ощущения оргазма снижаются или отсутствуют. Истинная анэякуляция всегда связана с дисфункцией центральной нервной системы или токсическим влиянием лекарственных препаратов [2] (табл. 13.1).

Таблица 13.1. Этиология анэякуляции и ретроградной эякуляции

Нейрогенная	Лекарственно-ассоциированная
• Повреждение спинного мозга	• Антигипертензивные препараты
• Повреждение «конского хвоста»	• Альфа-1-адреноблокаторы
• Рассеянный склероз	• Антипсихотические препараты и антидепрессанты
• Автономная нейропатия (диабетическая)	• Алкоголь
• Забрюшинная лимфаденэктомия	Несостоятельность шейки мочевого пузыря
• Симпатэктомия или операции на аорте либо подвздошных артериях	Врожденные аномалии/ дисфункция треугольника мочевого пузыря
• Операции на толстой или прямой кишке	Экстрофия мочевого пузыря
• Болезнь Паркинсона	Резекция шейки мочевого пузыря (ТУР простаты)
Заболевания уретры	Простатэктомия
Эктопическое уретероцеле	
Стриктура уретры	
Клапаны уретры или гиперплазия семенного бугорка	
Врожденная недостаточность β -гидроксилазы допамина	

13.2.2. Аноргазмия

Аноргазмия — невозможность достижения оргазма, и она может служить причиной анэякуляции. Аноргазмия часто носит первичный характер и обычно связана с психологическими факторами. Некоторые пациенты сообщают о спорадических оргазмах, которые возникают при ночных поллюциях или эякуляциях, вызванных сильными эмоциональными переживаниями, не связанными с сексуальной активностью [3].

13.2.3. Отсроченная эякуляция

При отсроченной эякуляции для достижения оргазма и эякуляции требуется избыточная сексуальная стимуляция [1]. Отсроченную эякуляцию можно рассматривать как легкую форму аноргазмии; оба состояния могут обнаруживаться независимо у одного пациента. Причины отсроченной эякуляции могут носить психологический или органический характер (повреждение спинного мозга [3], ятрогенное повреждение иннервации полового члена [4]). Также встречаются случаи отсроченной эякуляции фармакологического характера, связанные с применением ингибиторов обратного захвата серотонина, антигипертензивных и психотропных препаратов [5].

13.2.4. Ретроградная эякуляция

Ретроградная эякуляция — полное, иногда частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь через его шейку. Пациенты испытывают, за исключением случаев параплегии, нормальный или сниженной степени оргазм. Частичная антеградная эякуляция должна дифференцироваться от выделения секрета бульбоуретральных желез. Причины ретроградной эякуляции подразделяются на группы: нейрогенного характера, связанные с действием фармакологических средств, заболеваниями мочеиспускательного канала или несостоятельностью шейки мочевого пузыря (см. табл. 13.1).

13.2.5. Астеническая эякуляция

Астеническая эякуляция, или частичная эякуляторная несостоятельность («эякуляторное желе») [5], характеризуется нарушением пропульсивной фазы эякуляции, без нарушения ее выделительной фазы. Выраженность оргазма снижена, типичные ритмические сокращения, ассоциированные с эякуляцией, отсутствуют, но могут отмечаться при стриктуре уретры. Астеническая эякуляция связана с нейрогенными причинами или с патологией мочеиспускательного канала. При астенической эякуляции качество эякулята обычно не изменяется.

13.2.6. Преждевременная эякуляция

Международное общество по сексуальной медицине (ISSM) адаптировало первое определение первичной преждевременной эякуляции, основанное на доказательствах: «Преждевременная эякуля-

ция — мужская сексуальная дисфункция, характеризующуюся эякуляцией, которая всегда или почти всегда возникает в течение минуты после введения полового члена во влагалище; неспособность контролировать наступление эякуляции при всех или практически всех половых актах; и негативные личностные последствия, такие как нервозность, беспокойство, раздражение и/или избегание сексуальной близости».

Преждевременная эякуляция может быть строго органической (например, связанная с простатитом) или психогенной, партнерзависимой или неселективной, сочетаться или не сочетаться с эректильной дисфункцией. Преждевременная эякуляция при интравагинальной эякуляции не влияет на фертильность.

13.2.7. Болезненная эякуляция

Болезненная эякуляция, как правило, — приобретенное состояние, часто сочетающееся с симптомами нарушенного мочеиспускания [6]. Она иногда вызывает умеренную сексуальную дисфункцию. Болевые ощущения могут быть локализованы в промежности, уретре, меатусе [7]. Это состояние бывает вызвано обструкцией семявыбрасывающего протока, всеми формами хронического простатита/СХТБ, уретритом, уретроцеле, действием антидепрессантов и психологическими проблемами.

13.3. Диагностика

Рекомендуется диагностическое обследование, включающее проведение следующих мероприятий.

13.3.1. Анамнез

Необходимо тщательно опросить пациента о наличии у него сахарного диабета, нейропатии, травм, урогенитальных инфекций, а также о предшествующих хирургических вмешательствах и медикаментозной терапии. Особое внимание нужно уделять характеристикам мочеиспускания и эякуляции (наличие ночных поллюций, возможность эякуляции в определенных обстоятельствах, первичный или приобретенный характер расстройств). Нужно также изучить психосексуальный статус пациента (образование, уровень интеллекта, предшествующие психологические травмы и аффективные реакции в анамнезе, наличие психологической травмы и психотерапии в анамнезе).

13.3.2. Физикальный осмотр

Проводится осмотр половых органов, ректальное обследование, включая оценку состояния предстательной железы, бульбокавернозного рефлекса и тонуса анального сфинктера.

Минимальное неврологическое обследование включает:

- оценку чувствительности кожи мошонки, яичек и промежности;
- исследование кремастерного и абдоминального кожного рефлексов;
- оценку сухожильных и подошвенных рефлексов.

13.3.3. Постэякуляторный анализ мочи

Постэякуляторный анализ мочи используется для выявления полной или частичной ретроградной эякуляции.

13.3.4. Микробиологическое исследование

Первоначально средняя порция мочи, секрет предстательной железы и/или моча после массажа предстательной железы подвергаются культивированию для подтверждения инфекции предстательной железы. В случае повышения количества лейкоцитов в эякуляте также проводится бактериологическое исследование или анализ биохимических маркеров инфекции [8].

13.3.5. Дополнительные методы диагностики

Данный вариант обследования включает:

- нейрофизиологические тесты (ответ на возбуждение бульбокавернозных тел и вызванный соматосенсорный потенциал дорсального нерва);
- тест на автономную нейропатию;
- психосексуальную оценку;
- видеоцистометрию;
- цистоскопию;
- трансректальную ультрасонографию;
- урофлоуметрию;
- вибростимуляцию полового члена.

13.4. Лечение

Лечение бесплодия, вызванного нарушениями эякуляции, редко носит этиотропный характер. Терапия обычно включает использование эякулята пациента в ВРТ. Для выбора тактики лечения обращают внимание на следующие моменты:

- возраст пациента и его партнерши;
- психологические проблемы пациента и его партнерши;
- готовность пары к ВРТ и информированное согласие на использование различных репродуктивных методик;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- психосексуальное консультирование.

13.5. Этиотропное лечение

При возможности необходимо прекратить любое фармакологическое лечение, которое влияет на эякуляторную функцию. При терапии антидепрессантами и болезненных эякуляциях можно назначить тамсулозин [9]. Необходимо проводить лечение урогенитальных инфекций (например, в случаях болезненной эякуляции) [8]. Дапоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, который разработан для лечения преждевременной эякуляции [10], поскольку считается, что она связана с уровнем серотонина. Необходимо провести коррекцию любой имеющейся патологии мочеиспускательного канала или метаболических расстройств (например, сахарного диабета). Эффект психотерапии обычно не выражен.

13.6. Симптоматическая терапия

13.6.1. Преждевременная эякуляция

При данной патологии применяются селективный ингибитор обратного захвата серотонина дапоксетин, местные анестетики, которые удлиняют время достижения интравагинальной эякуляции, поведенческая психотерапия и/или психотерапия. Безрецептурное назначение других ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетина и флуоксетина) следует проводить с осторожностью.

13.6.2. Ретроградная эякуляция

При отсутствии спинальной патологии, аномалий уретры, а также медикаментозной причины ретроградной эякуляции терапия должна быть направлена на стимуляцию антеградной эякуляции (табл. 13.2). В качестве альтернативы пациент может поддерживать нормальную (антеградную) эякуляцию при наполненном мочевом пузыре, когда шейка мочевого пузыря закрыта в достаточной степени [11].

Таблица 13.2. Медикаментозная терапия ретроградной эякуляции

Препарат	Режим дозирования	Источник
Эфедрина сульфат	10–15 мг 4 раза в день	[12]
Мидодрин	5 мг 3 раза в день	[13]
Бромфенирамина малеат	8 мг 2 раза в день	[14]
Имипрамин	25–75 мг 3 раза в день	[15]
Дезипрамин	50 мг каждый 2-й день	[16]

Использование небольшой порции посторгазмической мочи для ВРТ рекомендуется, если:

- медикаментозная терапия неэффективна или не переносится;
- у пациента имеется повреждение спинного мозга;
- лекарственная терапия, индуцирующая ретроградную эякуляцию, не может быть отменена.

Получение эякулята нужно совмещать по времени с овуляцией партнерши. Мочу нужно подщелачивать (рН 7,2–7,8), ее осмолярность должна быть в пределах 200–300 мосмоль/кг. В качестве альтернативы можно установить уретральный катетер с инстилляцией 10–50 мл среды Тироде или Хэма F-10. Пациент должен эякулировать, после чего сразу же проводится повторная катетеризация для получения сперматозоидов. Этот вид лечения минимизирует контакт между сперматозоидами и мочой [17, 18].

Если качество эякулята недостаточное (низкое) для успеха внутриматочной инсеминации, требуется использование программ ЭКО (например, ИКСИ) со свежими или криоконсервированными сперматозоидами. При неэффективности лекарственной терапии можно использовать выделение сперматозоидов из яичка (TESE или PESA) или придатка (MESA) для использования в ВРТ.

13.6.3. Анэякуляция

Медикаментозное лечение анэякуляции, вызванной лимфаденэктомией или нейропатией, либо психосексуальная терапия аноргазмии не всегда бывают эффективными. Во всех этих случаях, а также у мужчин с поражением спинного мозга 1-й линией терапии считается вибростимуляция (например, аппликация вибратора на половой член).

При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс [19], который возможен только при интактном пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. Наилучший ответ на вибростимуляцию отмечен среди больных с полным поражением спинного мозга и повреждениях выше сегментов ThX. Однажды оценив безопасность и эффективность вибростимуляции полового члена, пациенты в дальнейшем могут самостоятельно проводить эту процедуру дома. Интравагинальное введение эякулята шприцем объемом 10 мл может быть выполнено в день овуляции. Если качество эякулята низкое или эякуляция имеет ретроградный характер, пара может воспользоваться программой ЭКО.

Если вибростимуляция неэффективна, методом выбора в лечении становится электростимуляция эякуляции [20]. Под электростимуляцией эякуляции подразумевается раздражение электрическим током перипростатических нервов, которые не зависят от целостности центральной рефлекторной дуги, посредством датчика-зонда, введенного через прямую кишку. За исключением случаев полного повреждения спинного мозга, пациентам для адекватной электростимуляции требуется проведение анестезии. У 90% пациентов электростимуляция приводит к эякуляции, которая в трети случаев носит ретроградный характер. Качество эякулята обычно низкое, большинство пар нуждаются в проведении программы ЭКО [21].

При неэффективности или невозможности применения трансректальной электростимуляции эякуляции сперматозоиды могут быть выделены путем аспирации или смывов [22] (см. раздел 5) из просвета семявыносящего протока [23].

Если эякулят получить не удастся, необходимо подозревать эпидидимальную обструкцию или тестикулярную недостаточность. При выделении только неподвижных сперматозоидов часто встречается повреждение ДНК, приводящее к низким результатам ВРТ. Для этого можно использовать TESE [8, 24]. Анэякуляция вследствие операций по поводу опухоли яичка или рака прямой кишки может быть предотвращена выполнением односторонней лимфаденэктомии или применением нервосберегающих методик соответственно [24]. Выводы и рекомендации представлены в табл. 13.3 и 13.4.

Таблица 13.3. Нарушение эякуляции

Выводы	УД
Расстройства эякуляции с высокой эффективностью лечатся применением разнообразных лекарственных препаратов и методов физической стимуляции	3

Таблица 13.4. Лечение

Рекомендации	СР
Этиотропную терапию эякуляторных нарушений следует проводить до сбора эякулята и применения ВРТ	В
Преждевременная эякуляция хорошо купируется использованием анестезирующих кремов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [22]	А
У мужчин с повреждением спинного мозга наиболее эффективными методами получения эякулята считаются вибростимуляция полового члена и трансректальная электростимуляция	В

13.7. Литература

1. Buvat J, Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions]. Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9. [Book in French]
2. Wang R, Monga M, Hellstrom WJG. Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment. London: Chapman Hall, 1996, pp. 205-221.
3. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
4. Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. J Androl 1994 Nov-Dec;15(Suppl):63S-68S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721682>

5. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct18;(4):CD003382.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050>
6. Vallancien G, Emberton M, Harving N, et al; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2257-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771764>
7. Hermabessiere J, Bouquet de la Jolinere J, Buvat J. [Painful ejaculation. Researching organic causes.] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, pp. 129-134. [Book in French]
8. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001 Feb;13(1):41-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>
9. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002 Aug;12(4):337-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126873>
10. McMahon CG, Porst H. Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent international society for sexual medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *Sex Med* 2011 Oct;8(10):2707-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771283>
11. Crich JP, Jequier AM. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. *Fertil Steril* 1978 Nov;30(5):572-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720646>
12. Gilja I, Parazajder J, Radej M, et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol* 1994;25(3):226-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200405>
13. Jonas D, Linzbach P, Weber W. The use of midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 1979;5(3):184-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/87324>
14. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl* 1990;25(1):101-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389987>
15. Brooks ME, Berezin M, Braf Z. Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. *Urology* 1980 Apr;15(4):353-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7190335>
16. Hendry WF. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. *Br J Urol* 1998 Sep;82(3):331-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867>
17. Mahadevan.M., Leeton.J.F. and Trounson.A.O. Noninvasive method of semen collection for successful artificial insemination. *Fertil Steril* 1981; 36, 243-7. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7262339>
18. Yavetz H, Yogev L, Hauser R. Retrograde Ejaculation. *Human Reprod.* 1994; 9:381-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8006123>
19. Brindley GS. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia* 1981;19(5):299-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433>
20. Elliott S, Rainsbury PA. Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). *Treating Male Infertility: New Possibilities*. Basel: Karger AG, 1994, pp. 240-54.
21. Denil J, Kuczyk MA, Schultheiss D, et al. Use of assisted reproductive techniques for treatment of ejaculatory disorders. *Andrologia* 1996;28(Suppl 1):43-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9082877>
22. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6): 2359-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
23. Jankowicz E, Drozdowski W, Pogumirski J. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. *Neurol Neurochir Pol* 2001 Mar-Apr;35(3):439-52. [Article in Polish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267>
24. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2001 Nov;88(11):1501-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683749>

14. КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ

14.1. Определение

Криоконсервация — это хранение биологических материалов при температуре, близкой к абсолютному нулю (например, -80 или -196°C — температура кипения жидкого азота), при которой биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прекращаются. При температуре -196°C прерываются биохимические реакции, которые лежат в основе гибели клетки.

14.2. Введение

Криоконсервация впервые была применена ветеринарами в 1940-х гг., адаптирована для хранения человеческого эякулята в 1950-х гг. Первая беременность, наступившая от эякулята после криоконсервации, описана в 1954 г. [1]. В репродуктивной медицине клинические показания для криоконсервации включают хранение эякулята и ткани яичка.

14.3. Показания к хранению

Эякулят принимают на хранение во многих клиниках по следующим показаниям.

- Перед потенциально стерилизующей химиотерапией или лучевой терапией [2] по поводу злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний.
- Перед предстоящей операцией, после которой возможно резкое снижение фертильности мужчины (например, при операциях на шейке мочевого пузыря у молодых мужчин или удалении яичка у мужчин при опухоли или перед вазэктомией либо операции по смене пола).
- Для мужчин с прогрессирующим снижением качества эякулята в результате заболеваний, ассоциированных с риском последующей азооспермии (к примеру, гигантские аденомы гипофиза, краниофарингиомы, синдром «пустого турецкого седла», хронические нефропатии, неконтролируемый сахарный диабет, рассеянный склероз).
- Для мужчин с параплегией, когда эякулят получен с помощью трансректальной электростимуляции и вибростимуляции полового члена.
- 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 сперматозоиды с использованием техники TESE составляет приблизительно 50%

Криоконсервация может быть использована для выделения сперматозоидов с помощью TESE, во избежание повторных процедур по выделению сперматозоидов в будущем или дополнительной индукции суперовуляции у партнерши.

- 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, неустраняемой хирургическим путем).
- Для хранения донорского эякулята, поскольку криоконсервация снижает риск передачи инфекций. Согласно Европейской директиве 2004/23 ЕС и 2006/17 ЕС, нативный донорский эякулят уже не используется.

14.4. Меры предосторожности и варианты техники

14.4.1. Замораживание и размораживание

Техники криоконсервации, используемые в настоящее время, не полностью оптимальны, поскольку и при криоконсервации, и в процессе хранения отмечается повреждение клеток. Наибольшие повреждения наблюдаются при замораживании и размораживании. Основная причина повреждения в процессе заморозки — формирующиеся кристаллы льда и клеточная дегидратация, приводящие к разрыву клеточных мембран и внутриклеточных органелл. Морфология, подвижность и жизнеспособность сперматозоидов значительно снижаются после размораживания. Криоконсервация также повышает риск повреждения ДНК сперматозоидов [3–6]. Кроме этого, повреждения могут быть вызваны контаминацией образцов микроорганизмами и высокой концентрацией свободных радикалов кислорода [7, 8]. С целью снижения процесса формирования кристаллов льда до заморозки добавляется специальный раствор для криоконсервации. Сегодня доступны различные рас-

творы для криоконсервации, большинство из которых содержат различные пропорции глицерола и альбумина. После замораживания материал погружают в жидкий азот.

С целью снижения риска повреждения клеток при замораживании и размораживании разработан ряд методик.

- Быстрый или одношаговый метод [9, 10]: в течение 10 мин образцы предварительно находятся в парах жидкого азота, до их непосредственного погружения в жидкий азот.
- Медленный или многошаговый метод [11]: постепенное замораживание в паровой фазе жидкого азота в течение 40 мин. Применяется программное автоматическое замораживание путем снижения температуры со скоростью 1–10°С/мин.

Выбор методики определяется возможностями лаборатории. Независимо от методики замораживания следует проводить контрольный анализ донорского эякулята после его размораживания, регулярно применять программы по контролю за качеством.

С повторными замораживаниями и размораживаниями уменьшается вероятность жизнеспособности сперматозоидов. Максимальная длительность хранения живых сперматозоидов неизвестна. Большинство лабораторий и регулирующих органов устанавливают лимит длительности хранения не более 10 лет [12]; однако иногда требуется более длительное хранение (например, для 17-летнего мужчины, у которого перед проведением химиотерапии по поводу герминогенной опухоли был взят эякулят для хранения).

14.4.2. Криоконсервация небольшого количества эякулята

Стандартная криоконсервация в полипропиленовых соломинках — эффективный способ хранения большого объема эякулята (например, в программах донорского оплодотворения). В то же время при микроТЕСЕ получают совсем небольшое количество сперматозоидов, поэтому выбор проводится между замораживанием собственно ткани яичка с последующим выделением сперматозоидов после размораживания и замораживанием полученного количества сперматозоидов. Если эякулят замораживается в соломинках, то после размораживания сперматозоиды в нем обнаруживаются с трудом. Более эффективна заморозка сперматозоидов в форме шариков (микросфер) [13] или в микроконтейнере [14].

14.4.3. Тестирование на инфекции и превентивный анализ

Наиболее широко используется хранение эякулята в полипропиленовой соломинке. Большое число соломинок хранятся в контейнерах и погружаются в резервуар с жидким азотом. Микробиологическая контаминация резервуара с жидким азотом приводит к контаминации всех соломинок. Наиболее распространенной мерой предосторожности считается использование закрытых соломинок с высокой безопасностью. Согласно Европейской директиве 2004/23 и 2006/17, донорские образцы следует проверять на вирусы (гепатита В и С, ВИЧ). При использовании донорского эякулята другой партнершей также проводят анализ на *C. trachomatis* и сифилис, а также генетический анализ, включая кариотип и скрининг на наиболее распространенные генетические заболевания в популяции, к которой принадлежит донор.

До получения результатов микробиологических анализов образцы должны храниться в индивидуальных карантинных емкостях (раздельное хранение). При использовании открытых соломинок (например, для витрификации) некоторые лаборатории используют дополнительные меры предосторожности в виде двойного обертывания соломинок перед заморозкой, хотя этот метод дороже. Некоторые центры выполняют анализ на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), в результате ЦМВ-отрицательные и ЦМВ-положительные образцы хранятся раздельно.

Заслуживают внимания и этические аспекты по хранению гепатит- или ВИЧ-положительных образцов мужчин, сдавших эякулят до проведения химиотерапии по поводу злокачественных опухолей. Очень небольшое количество клиник имеют возможность хранить ВИЧ-положительные образцы. Тем не менее успехи противовирусной терапии увеличивают число ВИЧ-положительных мужчин, которые хотят сохранить эякулят. Нужно также отметить обеспокоенность риском передачи ВИЧ детям при использовании ВИЧ-положительного эякулята, хотя частота снизилась до 5% благодаря технике «отмывания» сперматозоидов перед ЭКО.

14.4.4. Меры безопасности, применяемые для предотвращения потери сохраняемого материала

Любая лаборатория, которая занимается длительным хранением человеческого биологического материала, должна иметь возможность проводить мероприятия, защищающие образцы от внезапной потери по причине повреждения емкостей для хранения. Это особенно важно для хранения эякулята пациентов, который был взят до начала стерилизующей химиотерапии, так как у таких больных в последующем невозможно будет вновь получить эякулят.

14.4.5. «Сиротские» (орфанные) образцы

При злокачественных новообразованиях и некоторых других заболеваниях могут пройти годы, прежде чем понадобится сохраненный материал. В течение этого времени владельцы образцов могут по разным причинам выйти из наблюдения или умереть, и в дальнейшем с хранящимися «сиротскими» образцами они никак не соприкасаются. Обязанности лаборатории и законных владельцев таких материалов могут создавать значительные проблемы.

14.5. Биологические аспекты

Криоконсервация ухудшает качество эякулята. После разморозки образца подвижность [16] и морфология [17, 18] ухудшаются, включая митохондриальные акросомальные повреждения и повреждения хвоста сперматозоидов [19]. После заморозки у 31% сперматозоидов снижается подвижность, у 36% — митохондриальная активность, морфологическое разрушение наступает в 37% случаев [9]. Подвижность лучше всего коррелирует со способностью размороженного образца к ЭКО. Дальнейшее улучшение метода может достигаться путем селекции субпопуляции сперматозоидов с наилучшей подвижностью и целостностью ДНК, замораживанием этих сперматозоидов в составе спермоплазмы [13].

14.6. Криоконсервация стволовых клеток яичка

Сохранение и трансплантация сперматогоний была предложена как перспективная стратегия для сохранения фертильности у молодых мальчиков, у которых возможна потеря сперматогоний [20]. С момента первой публикации по трансплантации сперматогоний у мышей в 1994 г. сделан значительный шаг к клиническому применению. В животных моделях разработаны протоколы криоконсервации для ткани яичка, и они применяются у людей в клинической практике. Для трансплантации используют ткань яичка человека, а эффективность и безопасность оцениваются на экспериментальной модели (лабораторные мыши). Применение этого метода у людей вполне возможно, поэтому во многих центрах появились банки для биоптатов яичек, взятых у мальчиков препубертатного возраста, для трансплантации стволовых клеток в будущем. Выводы и рекомендации представлены в табл. 14.1 и 14.2.

Таблица 14.1. Криоконсервация эякулята

Выводы	УД
Цель криоконсервации эякулята — последующее его использование во ВРТ	1b
Методы криоконсервации неоптимальны, дальнейшая работа должна быть направлена на улучшение деятельности банков спермы в этом направлении	3

Таблица 14.2. Проведение криоконсервации

Рекомендации	СР
Криоконсервацию эякулята следует выполнять всем мужчинам с запланированным проведением химио-, лучевой терапии или оперативных вмешательств, которые могут влиять на сперматогенез и стать причиной нарушений эякуляции	A
Если показана биопсия яичка, настоятельно рекомендуется криоконсервация эякулята	A
Если криоконсервация недоступна в клинике пребывания, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала терапии	C
При криоконсервации в договор/информированное согласие необходимо включать пожелания пациента о судьбе образца, если мужчина умрет или исчезнет из поля зрения врачей	C
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 обследование пациента и использование быстрого тестирования и карантина образцов, пока не будут известны результаты анализов. Образцы от гепатит- и ВИЧ-положительных мужчин не следует хранить в том же контейнере, что и образцы от мужчин, у которых результаты анализов отрицательные	C

14.7. Литература

1. Bunge RG, Keettel WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen; report of four cases. *Fertil Steril* 1954 Nov-Dec;5(6):520-9. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13210484>
2. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al. 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>
3. Desrosiers P, Legare C, Leclerc P, et al. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. *Fertil Steril* 2006 Jun;85(6):1744-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643911>
4. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril* 2001 Nov;76(5):892-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107>
5. Chohan KR, Griffin JT, Carrell DT. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. *Andrologia* 2004 Oct;36(5):321-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458552>
6. Askari HA, Check JH, Peymer N, et al. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. *Arch Androl* 1994 Jul-Aug;33(1):11-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979804>
7. Smith KD, Steinberger E. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. *J Am Med Assoc* 1973 Feb;223(7):774-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4739258>
8. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005 Mar;95(4):503-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068>
9. Grischenko VI, Dunaevskaya AV, Babenko VI. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. *Cryo Letters* 2003 Mar-Apr;24(2):67-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819827>
10. Sherman JK, Bunge RG. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953 Apr;82(4):686-8. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973>
11. Sawada Y, Ackerman D, Behrman SJ. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. *Fertil Steril* 1967 Nov-Dec;18(6):775-81. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6073928>
12. Henry MA, Noiles EE, Gao D, et al. Cryopreservation of human spermatozoa. IV. The effects of cooling rate and warming rate on the maintenance of motility, plasma membrane integrity, and mitochondrial function. *Fertil Steril* 1993 Nov;60(5):911-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224279>
13. Bahadur G, Ling KL, Hart R, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002 Dec;17(12):3157-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617>
14. Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, et al. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol* 1998 Apr;159(4):1217-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838>
15. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod* 1999 Dec;14(12):2941-3. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601075>
16. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod* 2002 Mar;17(3):704-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870124>
17. Woolley DM, Richardson DW. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. *J Reprod Fertil* 1978 Jul;53(2):389-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/567693>
18. Watson PF. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(4):871-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711221>
19. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on

motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril 2001 Nov;76(5):892-900.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107>

20. Geens M, Goossens E, De Block G, et al. Autologous spermatogonial stem cell transplantation in man: current obstacles for a future clinical application. Hum Reprod Update 2008 Mar-Apr;14(2):121-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18187526>

15. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список для общепринятых сокращений

ВДОСП – врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – рилизинг-фактор гонадотропного гормона

ГОЯ – герминогенная опухоль яичка

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ЕАУ – Европейская ассоциация урологов

ИГГ – идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИЛ – интерлейкин

ИМП – инфекции мочевых путей

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛСНА – легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам

НОА – необструктивная азооспермия

ОА – обструктивная азооспермия

ОАТ – олигоастенотератозооспермия

ОБП – острый бактериальный простатит

ПСНА – полная форма синдрома нечувствительности к андрогенам

ПГД – предимплантационная генетическая диагностика

РА – рецептор андрогенов

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СНА – синдром нечувствительности к андрогенам

СПМП – синдром персистенции мюллеровых протоков

СТД – синдром тестикулярной дисгенезии

СХТБ – синдром хронической тазовой боли

ТМ – тестикулярный микролитиаз

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХБП – хронический бактериальный простатит

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

CFTR – трансмембранный регулятор муковисцидоза

CIS – неинвазивный рак (carcinoma in situ)

ЕАА – Европейская ассоциация андрологов

EPS – секрет простаты после массажа

FISH – флюоресцентная (многоцветная) in situ гибридизация

GREAT – рецептор, связанный с G-белком (влияющий на опущение яичек)

MAGI – инфекция добавочных мужских половых желез

MESA – микрохирургическое выделение сперматозоидов из придатка яичка

NBP – абактериальный простатит

NIDDK – Национальный институт диабета и болезней пищеварительной системы и почек (США)

NIH – Национальный институт здоровья (США)

TESA – аспирация сперматозоидов из яичка

TESE – выделение сперматозоидов из ткани яичка

TEFNA – тонкоигольная биопсия яичек

TRUS – трансуретральный ультразвук

TURED – трансуретральная резекция семявыбрасывающих протоков

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по мужскому бесплодию представили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (EAU). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.