

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Г. Р. Доле, З. Копа, А. Юнгвирф, Т. Б. Харгрив.

Европейская урология 2002;42(4):313-22
Европейская урология 2004;46(5):555-8

Определение

«Бесплодие это неспособность сексуально активной, не применяющей контрацептивных средств пары достигнуть беременности в течение одного года.» (ВОЗ, 1995)

Около 25% пар не беременеют в течение одного года. Из них 15% пытаются вылечить бесплодие, а менее 5% остаются бездетными, сами не желая того.

Прогностические факторы:

Основными факторами, определяющими прогноз бесплодия, являются:

- продолжительность бесплодия.
- первичное или вторичное бесплодие.
- результаты анализа спермы.
- возраст и статус плодовитости партнерши.

Как урогенитальный эксперт, уролог должен исследовать любого мужчину с проблемами фертильности на наличие мочеполовых нарушений, чтобы назначить подходящее лечение.

Диагноз

Диагноз мужского бесплодия должен фокусироваться на ряде преобладающих нарушений (Таблица 1). Предпочтительно одновременное исследование партнерши, даже если нарушения обнаружены у мужчины, поскольку данные ВОЗ показывают, что в одной из четырех пар,

консультирующихся по поводу проблем бесплодия, наблюдаются нарушения у обоих партнеров.

Таблица 1: Основная причина мужского бесплодия

Тестикулярная недостаточность

- Крипторхизм
- Орхит (вирусный)
- Перекрут яичка
- Цитотоксическая терапия (химиотерапия)
- Лучевая терапия
- Наследственные причины (синдром Клайнфелтера, Y-делеция)

Эндокринные нарушения

- Синдром Каллманна
- Синдром Падера-Вилли
- Заболевания гипофиза (аденома, инфекция)

Обструкции мужского генитального тракта

- Врожденное отсутствие семявыносящего протока/эпидидимиса
- Мюллеровы кисты предстательной железы
- Обструкции придатка яичка (инфекционная, врожденная)
- После операций в паховой и мошоночной области

Антитела сперматозоидов

Лекарственная терапия, окружающая среда, стрессы, заболевания

Варикоцеле

Сексуальные нарушения/нарушения семяизвержения

Неизвестное происхождение

Анализ спермы

Анализ спермы является основой для принятия важных решений относительно надлежащего лечения. Анализ спермы должен производиться в лаборатории, соответствующей стандартам национального контроля качества (Таблица 2).

Таблица 2: Обзор стандартных показателей для анализа спермы согласно критериям ВОЗ 2006

Объем	≥ 2.0 мл
pH	7.0-8.0
Концентрация сперматозоидов	≥ 20 миллионов/мл
Общее количество сперматозоидов	≥ 40 миллионов/мл
Подвижность	≥ 50% с прогрессивной подвижностью или 25% с быстрой подвижностью в течение 60 минут после эякуляции
Морфология	≥ 14% нормальной конфигурации и формы*
Лейкоциты	1 миллион/мл
Иммуногранулотест	<50% сперматозоидов со сросшимися корпускулами
MAR-тест	< 50% сперматозоидов со сросшимися корпускулами

*Оценка по критериям Крюгера и Менкфелда

**MAR = Комплексный антиглобулиновый тест

Частота повторения анализа спермы

Если показатели в пределах нормы установленной ВОЗ, достаточно одного теста. Лишь если результаты отклоняются от нормы, анализ спермы должен быть проведен дважды. Необходимо различать олигозооспермию (< 20

миллионов сперматозоидов/мл), астенозооспермию (< 50% подвижных сперматозоидов) и тератозооспермию (< 14% нормальной формы). Довольно часто все три патологии случаются одновременно в виде синдрома олиго-астено-тератозооспермии (ОАТ). В крайних случаях синдрома ОАТ (< 1 миллион сперматозоидов/мл), как и при азооспермии, присутствует высокая частота обструкции мужского генитального тракта и/или генетических аномалий.

Гормональное исследование

Эндокринные нарушения более распространены среди бесплодных мужчин, чем среди населения в целом, но, все же, встречаются редко. Гормональный скрининг можно ограничить определением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона. Для мужчин, которым поставлен диагноз азооспермии или крайней ОАТ, важно решить является ли или нет причиной обструкция. Критерием обоснованного предсказания для обструкции является нормальный уровень ФСГ с двусторонним нормальным тестикулярным объемом. Однако 29% мужчин с нормальным ФСГ имеют нарушенный сперматогенез.

Гипергонадотропный гипогонадизм (повышенный ФСГ/ЛГ)

Нарушенный сперматогенез, связанный с повышенным уровнем гонадотропинов, является широко распространенной проблемой и, в целом, вызван не нарушениями в эндокринной системе. Причины могут быть:

- Врожденные: синдром Клайнфелтера (иногда сопровождается гинекомастией), анорхизм, энзимопатия в андрогенном синтезе и крипторхизм.
- Приобретенные: после орхита, перекрута яичка, кастрации и цитотоксической терапии.

Гипогонадотропный гипогонадизм (пониженный ФСГ/ЛГ)

Низкий уровень гонадотропинов по причине дисфункции гипофиза или гипоталамуса встречаются редко и может являться результатом:

- Врожденные аномалии – отдельные задержки секреции ФСГ и ЛГ (синдром Каллмана, сопровождающийся anosmией), отдельные задержки секреции ЛГ (фертильный евнух), гипопитуитаризм неизвестного происхождения и задержка полового развития.
- Приобретенные аномалии – в целом как проявление более сложных нарушений гипофиза или гипоталамуса, или ятрогении (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона [ГнРГ] и антиандрогены).

При подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм медицинское исследование должно включать МРТ или КТ гипофиза.

Микробиологическая оценка

Показание к микробиологической оценке включают отклонение в пробе мочи, инфекции мочевых путей, «инфекции мужской добавочной железы» (ИМДЖ) и заболевания, передающиеся половым путем.

Клиническое значение лейкоцитов, обнаруженных в пробе спермы, еще не определено. Однако вместе с малым объемом семяизвержения это может указывать на (частичную) обструкцию семявыводящих протоков, обусловленную (хронической) инфекцией предстательной железы или семенных пузырьков. Половые инфекции могут провоцировать выработку сперматотоксических свободных радикалов. Гонорея и хламидии трахоматис также могут вызвать обструкцию генитального тракта.

Генетический анализ

Значительное число андрологических фертильных нарушений, которые обычно обозначаются как бесплодие неизвестного происхождения, действительно имеет ге-

нетическое происхождение. Если обратиться к полной семейной истории и произвести кариотипный анализ, некоторое число таких заболеваний может быть выявлено. Это не только прояснит диагноз, но и предложит должное генетическое консультирование. Последнее может быть очень важно при внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), потому что фертильные нарушения и, вероятно, соответствующий генетический дефект могут передаваться потомку.

Хромосомные отклонения более распространены среди мужчин с крайней ОАТ и азооспермией. Самым распространенным отклонением половой хромосомы является синдром Клайнфельтера (47XXY), которому подвержены около 10% мужчин с диагнозом азооспермия. Синдром Клайнфельтера характеризуется гинекомастией и гипергонадотропным гипогонадизмом.

Изредка обнаруживается евнухоидный фенотип, а иногда психологические поражения. Оба яичка очень малы и представлены тубулярным склерозом. При этом почти у 60% всех пациентов возрастное снижение уровня тестостерона требует андрогенного замещения.

У мужчин со спермой чрезвычайно плохого качества могут быть обнаружены транслокации хромосом и делеции, которые могут передаваться по наследству и становиться причиной привычного аборта и врожденных пороков потомка. В случае азооспермии или сильной ОАТ могут иметь место делеции в области азооспермического фактора (АЗФ) Y-хромосомы, что требует тестирования. Распространенность Y-делеций значительна (5%) в этой группе пациентов. Y-делеция означает, что дефект передается сыновьям, которые в свою очередь тоже будут бесплодны.

При осуществлении ИКСИ с хирургически полученной спермой, исходя из диагноза врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (синдром СВАВД) оба партнера, и мужчина и женщина, должны пройти тест на наличие мутаций в фибринозно-кистозном трансмембранном регулирующем (CFTR-) гене. Помимо

того, что этот ген вызывает кистозный фиброз (КФ), он еще сопровождается (CBAVD); при этом, у 85% всех мужчин с диагнозом CBAVD тест на наличие одной или двух CFTR-мутаций также является положительным. В тех случаях, когда партнер является носителем CFTR-мутации, в зависимости от конкретной мутации, существует 25% вероятность рождения ребенка с КФ или двусторонним отсутствием семявыносящих протоков (CBAVD). В подобных случаях рекомендуется генетическое консультирование. Кариотипирование рекомендовано всем мужчинам с показателем < 1 миллион сперматозоидов/мл и кандидатом на ИКСИ.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование является подходящим методом для определения внутримочочных нарушений. Цветное ультразвуковое доплеровское исследование мошонки может выявить варикозное расширение вен семенного канатика почти у 30% бесплодных мужчин. Тестикулярная опухоль может быть обнаружена у 0.5% бесплодных мужчин и тестикулярные микрокальцификации, потенциально предраковое состояние, выявляются у около 5% бесплодных мужчин, особенно у пациентов с диагнозом крипторхизм в истории болезни. Транскретальное ультразвуковое исследование (ТРУИ) требуется мужчинам с низким объемом эякулята (<1.5 мл) для того, чтобы исключить обструкцию семявыбрасывающего протока, обусловленную срединной кистой предстательной железы или стенозом эякуляторных протоков.

Тестикулярная биопсия

Показаниями для проведения тестикулярной биопсии являются азооспермия или крайняя ОАГ при тестикулярном объеме и уровне ФСГ в пределах нормы. Биопсия призвана дифференцировать тестикулярную недостаточность и обструкцию мужского генитального тракта. Ткань можно сохранить замораживанием для будущих попыток ИКСИ.

Патологические классификации таковы:

- Отсутствие семявыносящих трубочек (тубулярный склероз).
- Наличие лишь клеток Сертоли (синдром только клеток Сертоли).
- Задержка созревания — неполный сперматогенез, не выходящий за сперматоцитную стадию.
- Гипосперматогенез — присутствуют все виды клеток вплоть до сперматозоидов, но наблюдается значительное уменьшение количества вырабатываемых сперматозоидов.

В яичках может быть обнаружена карцинома *in situ*, особенно у мужчин с двусторонними микрокальцификациями в яичках и у мужчин с тестикулярной опухолью в истории болезни.

Тестикулярная биопсия также может выступать как составляющая терапевтического процесса у пациентов с клиническими данными о необструктивной азооспермии, которые решили пройти ИКСИ.

Лечение

Консультирование

В некоторых случаях определенные факторы образа жизни являются причинами плохого качества спермы: например, злоупотребление алкоголем, использование анаболических стероидов, экстремальные виды спорта (длительные тренировки, чрезвычайные нагрузки в силовых видах спорта) и повышение скротальной температуры из-за теплого нижнего белья, сауны или горячей ванны, или подверженность воздействию источников тепла в профессии. Значительное число лекарственных средств могут влиять на сперматогенез.

Лекарственное гормональное лечение

Исследования не подтвердили, что гормональные методы лечения, такие как человеческий менопаузальный гона-

дотропин (ЧМГ)/человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ), андроген, антиэстрогены (кломифен и тамоксифен), пролактиновые ингибиторы (бромкриптин) и стероиды, улучшают частоту беременностей у мужчин с ОАТ неизвестного происхождения. Однако некоторые, первичные эндокринные, патологии лечатся лекарственными средствами.

- Низкий уровень тестостерона — замещение тестостероном показано; замещение, превышающее нормальные физиологические значения, негативно влияет на сперматогенез.
- Гипогонадотропный гипогонадизм — ЧХГ и ЧМГ внутримышечно два раза в неделю.
- Гиперпролактинемия — дофаминовые агонисты.

Пациентам с антиспермальными аутоантителами, несмотря на эффективность, не рекомендуются высокодозные кортикостероиды по причине серьезных побочных эффектов.

Хирургическое лечение

Варикоцеле

Лечение варикоцеле является противоречивым вопросом в клинической андрологии. Это противоречие заключается не только в существующей необходимости лечения варикозного расширения вен семенного канатика, а еще и в значении варикозного расширения вен семенного канатика как причины нарушений сперматогенеза. Результаты значительного количества нерандомизированных исследований подтверждают идею о том, что варикоцеле может быть причиной бесплодия. Кохрановский обзор рандомизированных исследований не показал никаких улучшений в показателях беременности при лигировании варикоцеле. Однако есть очевидные улучшения в изменении спермы и необходимы в дополнительных исследованиях путем проведения крупных рандомизированных исследований. Для лечения варикозного расширения вен

семенного канатика можно использовать ряд хирургических и радиологических техник. Успешное лечение приводит к значительным улучшениям качества спермы, по меньшей мере, у 40-50% мужчин, прошедших лечение.

Микрохирургия/эпидидимовазостомия

Эту процедуру должны проводить только урологи с опытом в микрохирургии. Принимая во внимание ограниченный эффект на частоту беременностей (20-30%) целесообразно сочетание вазоэпидидимостомии с микрохирургической эпидидимальной аспирацией спермы (MESA) и криоконсервированием собранных сперматозоидов для ИКСИ.

Показания для вазоэпидидимостомии включают обструкцию на уровне эпидидимиса при наличии нормального сперматогенеза (тестикулярная биопсия).

Вазовазостомия

Вазовазостомия производится либо макроскопически либо микроскопически, хотя последнее более эффективно в увеличении частоты беременностей. Вероятность инициации беременностей обратно пропорциональна интервалу обструкции и по прошествии 8 лет уменьшается более чем на 50%. Среди других важных прогностических факторов качество спермы после операции и возраст партнерши. Приблизительно у 15% мужчин подвергнутых вазовазостомии качество спермы падало до уровня азооспермии или крайней олигоспермии в течение 1 года. Низкое качество спермы и иногда антиспермальные антитела препятствуют естественному зачатию и в таких случаях есть необходимость в искусственном оплодотворении.

MESA

Микрохирургическая эпидидимальная семенная аспирация в сочетании с ИКСИ показана, когда невозможно произвести восстановление (вазовазостомия, вазоэпидидимостомия) или оно не имело успеха. Альтернативой должна быть чрескожная аспирация сперматозоидов из

головки эпидидимиса (PESA). Если процедуры MESA или PESA не дают сперматозоидов, возможно проведение тестикулярной биопсии с тестикулярной экстракцией спермы (TESE) для ИКСИ.

Трансуретральное рассечение семявыводящих протоков или срединной кисты предстательной железы

Периферические обструкции половых органов, как правило, являются следствием инфекций предстательной уретры и добавочных желез или кисты в средней линии простаты. Лечение обструкции трансуретральным рассечением кисты или семявыводящих протоков приводит к улучшению в качестве семенной жидкости и иногда естественному зачатию. Однако длительные результаты неутешительны.

Сексуальные нарушения

Читайте о методах лечения сексуальных нарушений в руководстве ЕАУ по эректильной дисфункции.

Нарушения эякуляции

Ретроградная эякуляция и анэякуляция имеют место:

- при неврологических заболеваниях, таких как рассеянный склероз, сахарный диабет (невропатия) и травмы спинного мозга.
- после операции на простате, шейке мочевого пузыря, симпатэктомии и ретроперитонеальной хирургии, например, иссечение лимфатических узлов при тестикулярных опухолях.
- во время лечения антидепрессантами.

Часто причины ретроградной эякуляции остаются неизвестны. Диагноз ставится на основе истории болезни и лабораторных микроскопических исследований постэякуляционной мочи. Ретроградную эякуляцию можно предотвратить в случае, если эякуляторный объем очень мал (частичная ретроградная эякуляция.).

Лечение ретроградной эякуляции в основном нацелено

на ликвидацию причины нарушения или сбора сперматозоидов из мочи после оргазма.

Анэякуляция лечится вибростимуляцией или методом электроэякуляции. Вызвать эякуляцию можно у 90% пациентов с травмами спинного мозга, однако, качество спермы часто бывает плохим с низким числом подвижных сперматозоидов. Это объясняет неутешительные результаты вспомогательных репродуктивных технологий, таких как внутриматочная инсеминация у пациентов с травмами спинного мозга. Часто требуются оплодотворения в пробирке и ИКСИ.

Основой для текста этой небольшой брошюры служит более развернутое руководство ЕАУ (ISBN 978-90-70244-59-0), которое доступно для всех членов Европейской ассоциации урологии на их вебсайте – <http://www.uroweb.org>.