

# Мужское бесплодие

G.R. Dohle, T. Diemer, A. Giwercman,  
A. Jungwirth, Z. Kopa, C. Krausz

Перевод: К.А. Ширанов  
Научное редактирование: А.С. Акопян



**European  
Association  
of Urology**

# СОДЕРЖАНИЕ

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1.       | ВВЕДЕНИЕ  | 6  |
| 1.1.     | Методология   | 6  |
| 1.2.     | Информация по истории публикаций  | 6  |
| 1.3.     | Определение   | 7  |
| 1.4.     | Эпидемиология и этиология   | 7  |
| 1.5.     | Прогностические факторы   | 7  |
| 1.6.     | Рекомендации  | 8  |
| 1.7.     | Литература  | 8  |
| 2.       | ОБСЛЕДОВАНИЕ  | 8  |
| 2.1.     | Анализ эякулята   | 8  |
| 2.1.1.   | Частота выполнения анализа эякулята   | 9  |
| 2.2.     | Рекомендации  | 9  |
| 2.3.     | Литература  | 9  |
| 3.       | ТЕСТИКУЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (СПЕРМАТОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ)  | 10 |
| 3.1.     | Определение   | 10 |
| 3.2.     | Этиология   | 10 |
| 3.3.     | Анамнез и физикальное обследование  | 10 |
| 3.4.     | Обследование  | 10 |
| 3.4.1.   | Анализ эякулята   | 10 |
| 3.4.2.   | Исследование уровня гормонов  | 11 |
| 3.4.3.   | Биопсия яичка   | 11 |
| 3.5.     | Заключение  | 11 |
| 3.6.     | Рекомендации  | 12 |
| 3.7.     | Литература  | 12 |
| 4.       | ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ  | 14 |
| 4.1.     | Введение  | 14 |
| 4.2.     | Хромосомные aberrации   | 14 |
| 4.2.1.   | Хромосомные aberrации сперматозоидов  | 15 |
| 4.2.2.   | Нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/ 47,XXY мозаицизм)) | 15 |
| 4.2.3.   | Нарушения в аутосомных хромосомах   | 15 |
| 4.2.4.   | Транслокации  | 15 |
| 4.3.     | Генетические дефекты  | 15 |
| 4.3.1.   | Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие   | 15 |
| 4.3.2.   | Синдром Каллмана  | 16 |
| 4.3.3.   | Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА)  | 16 |
| 4.3.4.   | Другие aberrации X-хромосомы  | 16 |
| 4.4.     | Y-хромосома и мужское бесплодие   | 16 |
| 4.4.1.   | Введение  | 16 |
| 4.4.2.   | Клинические проявления микроделений Y-хромосомы   | 16 |
| 4.4.2.1. | Выявление микроделений в Y-хромосоме  | 17 |
| 4.4.2.2. | Выводы  | 18 |
| 4.4.2.3. | Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения (включая бесплодие)                               | 18 |
| 4.5.     | Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие   | 18 |
| 4.6.     | Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек                 | 19 |
| 4.7.     | Неизвестные генетические нарушения  | 20 |
| 4.8.     | Фрагментация ДНК сперматозоидов   | 20 |
| 4.9.     | Генетическое консультирование и ИКСИ  | 20 |
| 4.10.    | Заклучение  | 20 |
| 4.11.    | Рекомендации  | 20 |
| 4.12.    | Литература  | 21 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 5.     | ОБСТРУКТИВНАЯ АЗОСПЕРМИЯ  | 25 |
| 5.1.   | Определение   | 25 |
| 5.2.   | Классификация   | 26 |
| 5.2.1. | Интраэстимулярная обструкция                                      | 26 |
| 5.2.2. | Обструкция на уровне придатка яичка                               | 26 |
| 5.2.3. | Обструкция на уровне семявыносящих протоков                       | 26 |
| 5.2.4. | Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков                   | 27 |
| 5.2.5. | Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков | 27 |
| 5.3.   | Обследование  | 27 |
| 5.3.1. | История болезни   | 27 |
| 5.3.2. | Физикальный осмотр  | 27 |
| 5.3.3. | Анализ эякулята   | 27 |
| 5.3.4. | Уровни гормонов   | 28 |
| 5.3.5. | УЗИ   | 28 |
| 5.3.6. | Биопсия яичка   | 28 |
| 5.4.   | Лечение   | 28 |
| 5.4.1. | Интраэстимулярная обструкция                                      | 28 |
| 5.4.2. | Обструкция на уровне придатка яичка                               | 29 |
| 5.4.3. | Обструкция проксимальной части семявыносящего протока             | 29 |
| 5.4.4. | Обструкция дистальной части семявыносящего протока                | 29 |
| 5.4.5. | Обструкция семявыбрасывающего протока                             | 29 |
| 5.5.   | Заключение  | 30 |
| 5.6.   | Рекомендации  | 30 |
| 5.7.   | Литература  | 30 |
| 6.     | ВАРИКОЦЕЛЕ  | 32 |
| 6.1.   | Введение  | 32 |
| 6.2.   | Классификация   | 32 |
| 6.3.   | Обследование  | 32 |
| 6.4.   | Основные положения, требующие обсуждения                          | 32 |
| 6.5.   | Лечение   | 33 |
| 6.6.   | Заключение  | 34 |
| 6.7.   | Рекомендации  | 34 |
| 6.8.   | Литература  | 34 |
| 7.     | ГИПОГОНАДИЗМ  | 35 |
| 7.1.   | Введение  | 35 |
| 7.2.   | Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение  | 37 |
| 7.3.   | Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение | 37 |
| 7.4.   | Заключение  | 38 |
| 7.5.   | Рекомендации  | 38 |
| 7.6.   | Литература  | 38 |
| 8.     | КРИПТОРХИЗМ   | 39 |
| 8.1.   | Введение  | 39 |
| 8.2.   | Распространенность крипторхизма                                   | 39 |
| 8.3.   | Механизм опущения яичек и его нарушения                           | 39 |
| 8.4.   | Гормональная регуляция процесса опущения яичек                    | 39 |
| 8.5.   | Патофизиологические эффекты крипторхизма                          | 39 |
| 8.5.1. | Дегенеративные изменения герминогенных клеток                     | 39 |
| 8.5.2. | Связь с фертильностью   | 40 |
| 8.5.3. | Герминогенные опухоли   | 40 |
| 8.6.   | Лечение крипторхизма  | 40 |
| 8.6.1. | Гормональная терапия  | 40 |
| 8.6.2. | Хирургическое лечение   | 40 |
| 8.7.   | Заключение  | 41 |
| 8.8.   | Рекомендации  | 41 |
| 8.9.   | Литература  | 41 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 9.       | ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ   | 42 |
| 9.1.     | Введение   | 42 |
| 9.2.     | Эмпирическое лечение   | 42 |
| 9.3.     | Рекомендации   | 42 |
| 9.4.     | Литература   | 42 |
| 10.      | МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ   | 43 |
| 10.1.    | Введение   | 43 |
| 10.2.    | Вазэктомия   | 43 |
| 10.2.1.  | Хирургические техники  | 43 |
| 10.2.2.  | Осложнения   | 44 |
| 10.2.3.  | Неэффективность вазэктомии   | 44 |
| 10.2.4.  | Консультирование   | 44 |
| 10.3.    | Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии   | 44 |
| 10.3.1.  | Роль времени, прошедшего с момента вазэктомии  | 44 |
| 10.3.2.  | Эпидидимовазостомия  | 45 |
| 10.3.3.  | Микрохирургические операции по восстановлению проходимости семенных путей после вазэктомии или методы по выделению сперматозоидов из яичка или придатка для ИКСИ | 45 |
| 10.4.    | Заключение   | 45 |
| 10.5.    | Рекомендации   | 45 |
| 10.6.    | Литература   | 45 |
| 11.      | ИНФЕКЦИИ ДОБАВОЧНЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ (MAGIs)  | 46 |
| 11.1.    | Введение   | 46 |
| 11.2.    | Уретрит  | 47 |
| 11.2.1.  | Диагностика и лечение  | 47 |
| 11.3.    | Простатит  | 47 |
| 11.3.1.  | Микробиология  | 48 |
| 11.3.2.  | Диагностика  | 48 |
| 11.3.3.  | Анализ эякулята  | 48 |
| 11.3.4.  | Микробиологические находки   | 48 |
| 11.3.5.  | Лейкоциты  | 48 |
| 11.3.6.  | Качество эякулята  | 49 |
| 11.3.7.  | Изменения в семенной плазме  | 49 |
| 11.3.8.  | Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез   | 49 |
| 11.3.9.  | Антитела к сперматозоидам  | 49 |
| 11.3.10. | Радикалы кислорода   | 49 |
| 11.3.11. | Лечение  | 49 |
| 11.4.    | Орхит и эпидидимоорхит   | 49 |
| 11.4.1.  | Введение   | 49 |
| 11.4.2.  | Диагностика  | 50 |
| 11.4.3.  | Анализ эякулята  | 50 |
| 11.4.4.  | Лечение  | 50 |
| 11.5.    | Эпидидимит   | 50 |
| 11.5.1.  | Введение   | 50 |
| 11.5.2.  | Диагностика  | 50 |
| 11.5.3.  | Анализ эякулята  | 51 |
| 11.5.4.  | Лечение  | 51 |
| 11.6.    | Заключение   | 51 |
| 11.7.    | Рекомендации   | 51 |
| 11.8.    | 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  | 56 |
| 12.4.    | Рекомендации   | 56 |
| 12.5.    | Литература   | 56 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 13.     | НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ   | 58 |
| 13.1.   | Определение   | 58 |
| 13.2.   | Классификация и этиология   | 58 |
| 13.2.1. | Анэякуляция   | 58 |
| 13.2.2. | Аноргазмия  | 58 |
| 13.2.3. | Отсроченная эякуляция   | 58 |
| 13.2.4. | Ретроградная эякуляция  | 58 |
| 13.2.5. | Астеническая эякуляция  | 59 |
| 13.2.6. | Преждевременная эякуляция   | 59 |
| 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  | 60 |
| 13.3.4. | Микробиологическое обследование   | 60 |
| 13.3.5. | Дополнительные методы диагностики   | 60 |
| 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. | Анэякуляция   | 61 |
| 13.7.   | Заключение  | 61 |
| 13.8.   | Рекомендации  | 61 |
| 13.9.   | Литература  | 62 |
| 14.     | КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ (ЭЯКУЛЯТА)                                       | 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» (орфанные) образцы  | 65 |
| 14.5.   | Биологические аспекты   | 65 |
| 14.6.   | Заключение  | 65 |
| 14.7.   | Рекомендации  | 65 |
| 14.8.   | Литература  | 66 |
| 15.     | СОКРАЩЕНИЯ  | 67 |

# 1. ВВЕДЕНИЕ

Группа Европейской ассоциации урологов (EAU), занимающаяся разработкой Клинических рекомендаций по лечению мужского бесплодия, подготовила этот документ в помощь медицинским работникам, основываясь на данных доказательной медицины.

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 и эндокринологов, прошедших специальное обучение по андрологии и имеющих опыт диагностики и лечения мужского бесплодия.

## 1.1. Методология

Рекомендации, представленные в настоящем документе, основаны на систематическом обзоре литературы, доступной в Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials и списках литературы, цитированной в научных статьях и обзорах. 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 2007 г. (дата предыдущего переиздания) по январь 2010 г. Группа экспертов изучила эти материалы и выбрала статьи с наиболее высоким уровнем доказательности в соответствии с адаптированной градацией Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах (табл. 1) [1]. Указывалась степень рекомендаций для обеспечения ясности между надлежащими доказательствами и указанными рекомендациями (табл. 2) [2].

## 1.2. Информация по истории публикаций

Рекомендации по мужскому бесплодию впервые были опубликованы в 2001 г. с полным обновлением в 2004 и 2007 гг. В 2010 г. были пересмотрены все разделы данного руководства. Кроме этого, доступны ссылки в электронной форме. Весь текст можно просмотреть и скачать для персональных целей с общедоступной страницы в интернете: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

**Таблица 1. Классификация уровней доказательности**

| Уровень | Тип данных  |
|---------|---|
| 1a      | Доказательства получены в результате метаанализа 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.   |

*Цитировано по Sackett и соавт. [1].*

**Таблица 2. Степени рекомендаций**

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

|   |   |
|---|---|
| С | Требует доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательности 4) |
|---|---|

Цитировано по Sacket и соавт. [1].

### 1.3. Определение

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (ВОЗ) [2].

### 1.4. Эпидемиология и этиология

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за помощью по этому поводу. В конечном счете 5% пар остаются бездетными, несмотря на попытки лечения. 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 субфертильность мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров [2].

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы [2].

По меньшей мере в 30–40% 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. 3 суммированы основные факторы, ассоциированные с мужским бесплодием. Идиопатическое мужское бесплодие обычно связано с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, процессом накопления свободных радикалов кислорода, генетическими отклонениями.

**Таблица 3. Факторы, связанные с мужским бесплодием и их процентное распределение у 10 469 пациентов [3]**

| Этиология   | Распределение, % |
|---|------------------|
| Идиопатическое мужское бесплодие  | 31               |
| Крипторхизм   | 7,8              |
| Урогенитальные инфекции   | 8,0              |
| Нарушение семяизвержения и сексуальные факторы (эректильная дисфункция, гипоспадии и т. д.) | 5,9              |
| Общие и системные заболевания   | 3,1              |
| Варикоцеле  | 15               |
| Гипогонадизм  | 8,9              |
| Иммунологические факторы  | 4,5              |
| Обструкция  | 1,7              |
| Другие нарушения  | 5,5              |

### 1.5. 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% [4].

Во многих западных странах женщины откладывают первую беременность, мотивируя это необходимостью завершения образования, затем началом профессиональной карьеры. Возраст женщины – наиболее важный прогностический фактор, независимо влияющий на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [5]. У женщин в возрасте 35, 38 и > 40 лет по сравнению с 25-летними потенциал к зачатию снижается до 50, 25 и < 5% соответственно.

### 1.6. Рекомендации [4]

|   | 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 [2].   | 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 [1]. | С  |

СР – степень рекомендации.

### 1.7. Литература

- 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.  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Nieschlag E, Behre HM. Andrology (eds), Male reproductive health and dysfunction, 2nd Ed. Springer Verlag, Berlin, Chapter 5, p. 83–7.
- Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. 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>
- 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

При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано обследование у андролога (табл. 4). Определение лечебной тактики напрямую зависит от результатов спермограммы при основном условии стандартизации работы лабораторий, занимающихся лабораторным исследованием. Показатели анализа эякулята стандартизируются ВОЗ и распространяются в публикациях ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека, взаимодействию сперматозоидов и слизистой шейки матки (5-е издание). Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать последним рекомендациям без каких-либо исключений.

**Таблица 4. Нижняя граница стандартных показателей эякулята (5 центилей (процентилей)\* с доверительным интервалом 95%)\*\***

| Критерии ВОЗ, 2010   | Нижняя граница показателя |
|--|---------------------------|
| Объем эякулята, мл   | 1,5 (1,4–1,7)             |
| Общее количество сперматозоидов (10 <sup>6</sup> в эякуляте) | 39 (33–46)                |
| Концентрация сперматозоидов (10 <sup>6</sup> в мл)           | 15 (12–16)                |

|  |   |
|--|---|
| Подвижность – поступательные (категория а) и непоступательные движения (категория в),% | 40 (38–42) и более подвижных сперматозоидов (категория а+в) |
| Сперматозоиды с поступательным движением, %  | 32 (31–34)  |
| Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)                                  | 58 (55–63)  |
| Морфология – нормальные формы, %   | 4 (3–4)   |
| <i>Другие пороговые значения, определенные консенсусом</i>                             |   |
| рН   | > 7,2   |
| Пероксидаза-позитивные лейкоциты (10 <sup>6</sup> /мл)                                 | < 1   |
| 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 – Mixed Antiglobulin Reaction.*

\*Процентиль (центиль) – процент испытуемых из выборки стандартизации, которые получили равный или более низкий балл, чем балл данного испытуемого (ред.).

\*\*В последнем, 5-м издании «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen» изменены нормы количества и подвижности сперматозоидов, количества нормальных форм сперматозоидов. Так, например, упразднена классификация подвижных спермиев по группам a, b, c, d. Вместо этого предлагается классификация сперматозоидов с прогрессивным движением, непрогрессивным движением и неподвижных сперматозоидов (ред.).

### 2.1.1. Частота выполнения анализа эякулята

Если в соответствии с критериями ВОЗ показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей, то достаточно выполнения 1 теста. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к обследованию 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 3 параметра встречаются вместе (ОАТ-синдром). В случаях выраженного ОАТ-синдрома (< 1 млн сперматозоидов/мл), как при азооспермии, отмечается высокая встречаемость обструкции семенных путей (1-, 2-сторонней), а также генетических аномалий.

## 2.2. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| Если, в соответствии с критериями ВОЗ, имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к андрологическому обследованию.  | С  |
| 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 с цервикальной слизью (5-е издание) [1].   | С  |

СР – степень рекомендации.

## 2.3. Литература

1. 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>
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

## 3. ТСТИКУЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (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).

### 3.2. Этиология

Причины тестикулярной недостаточности представлены в табл. 5.

Таблица 5. Причины тестикулярной недостаточности

|   |
|---|
| Врожденные патологии  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Анорхия</li><li>• Врожденные факторы (дисгенезия яичек)</li><li>• Генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая синдром Клайнфельтера, микроделеции Y-хромосомы, другие генные мутации)</li></ul>  |
| Приобретенная патология (травма, перекрут яичка, операции)  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Последствия воспалительного процесса (орхит)</li><li>• Действие экзогенных факторов (лекарственные препараты, цитотоксические лекарства, облучение, высокие температуры)</li><li>• Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)</li><li>• Варикоцеле</li><li>• Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек</li></ul> |
| Идиопатические формы  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Неизвестная этиология</li></ul>   |

### 3.3. Анамнез и физикальное обследование

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

- крипторхизм;
- перекрут яичка;
- мочеполовые инфекции;
- травма яичка;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов;
- 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. Рекомендуемый метод – центрифугирование эякулята при 600 g<sup>1</sup> оборотах в течение

<sup>1</sup>g – значение относительной центробежной силы (RCF) обычно указывается в g (ускорение свободного падения). Определяется по номограммам на основе радиуса ротора и скорости вращения центрифуги при радиусе вращения 8 см и скорости 2500 об/мин. RCF составляет - 550 g (Рекомендации ВОЗ 2010 г. «Examination and processing of human semen» [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/Examination\\_and\\_processing\\_of\\_human\\_semen.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/Examination_and_processing_of_human_semen.pdf)).

ние 10 мин и тщательное микроскопическое исследование центрифугата (600-кратное увеличение). Верхнюю фракцию семенной жидкости повторно центрифугируют (8000 об/мин) в течение дополнительных 10 мин и исследуют. 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 по уровню ФСГ не точно прогнозируется состояние сперматогенеза [3–5]. Последние данные показывают сильную корреляцию между низким уровнем ингибина В и поражением сперматогенной ткани [6].

### 3.4.3. Биопсия яичка

Биопсия может быть частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) у больных с клиническими признаками НОА. Сперматогенез может быть фокальным. Примерно у 50–60% 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 [11, 12].

Не обнаружено четкой взаимосвязи между успешным забором сперматозоидов и уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроделеции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю. Аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) – метод выбора, показывающий превосходную воспроизводимость [20]. Микрохирургическое извлечение сперматозоидов может увеличить вероятность получения сперматозоидов, хотя сравнительные исследования на данный момент отсутствуют [21, 23, 24]. После выделения яичка жидкость из канальца большого диаметра аспирируется под контролем операционного микроскопа. Частота осложнений в этом случае ниже, чем при классической TESE (выделение сперматозоидов из ткани яичка) [25]. О положительном результате применения microTESE сообщают даже при такой патологии, как синдром клеток Сертоли [21].

Пункционная биопсия яичка (TEFNA)\* показывает более низкие результаты по получению сперматозоидов и не позволяет проводить гистологическое исследование с определением, например, карциномы *in situ* (CIS) и других злокачественных опухолей яичка [26, 27]. Кроме этого, TEFNA ассоциирована с более выраженным повреждением канальцев и сосудов яичка по сравнению с TESE [28].

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) [29–31]:

- рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19% против 28%) [32];
- уровень фертильности и имплантации значительно ниже [33];
- частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5% против 2,5%) [34].

При ОА нет статистически значимой разницы в результатах ИКСИ при использовании сперматозоидов из ткани яичка или его придатка [35]. Также не получено достоверных различий в результатах ИКСИ при использовании свежего или размороженного после криоконсервации эякулята [32, 35–39].

## 3.5. Заключение

|  |
|--|
| Нарушения сперматогенеза часто ассоциированы с повышенным уровнем ФСГ.   |
| Биопсия яичка – метод выбора для определения гистологического диагноза и возможности обнаружения сперматозоидов. Сперматозоиды следует подвергнуть криоконсервации для использования в ИКСИ. |
| Сперматозоиды обнаруживаются примерно у 60% больных НОА.   |
| Мужчин, у которых планируется хирургическая экстракция сперматозоидов, необходимо направлять на генетическое консультирование.   |

\*Пункционная биопсия яичек (TEFNA – testicular fine-needle aspiration) в русскоязычной литературе, как правило, обозначается как TESA – аспирация сперматозоидов из ткани яичка. Ее вариант – PESA (percutaneous epididymal aspiration) – чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка (ред.).

|   |
|---|
| Для мужчин с НОА, у которых получены сперматозоиды при биопсии яичка, применение ИКСИ со свежими или криоконсервированными сперматозоидами является единственной терапевтической мерой. |
| Беременность и рождаемость достигается у 30–50% пар с НОА при условии наличия сперматозоидов в биоптате яичка.  |

### 3.6. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| Мужчинам с НОА может быть предложено выделение сперматозоидов из яичка для криоконсервации и их последующего внутриплазматического введения в яйцеклетку [41–43].  | В  |
| Для повышения шансов выделения сперматозоидов у мужчин с НОА предпочтительнее использование методов хирургической экстракции сперматозоидов (однократно, повторно, микрохирургически) по сравнению с тонкоигольной биопсией яичка (TEFNA). | В  |

СР — степень рекомендации.

### 3.7. Литература

- World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 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>
- Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995 Mar;63(3):631–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598>
- 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>
- 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>
- Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. 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>
- Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril* 1995 Dec;64(6):1197–200.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589676>
- Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. DistribUTion of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. Erratum in *Hum Reprod* 1997 Nov;12(11):2422–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9436677>
- Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. 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>
- 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>
- Schulze W, Rehder U. Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. *Cell Tissue Res* 1984;237(3):395–407.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6488283>
- Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, Turek PJ, Lipshultz LI. 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>
- Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993 Nov;342(8881):1237.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7901551>

14. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994 Sep;62(2):639–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8062963>
15. Silber SJ, van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995 Jan;10(1):148–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745045>
16. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996 May;11(5):1015–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671382>
17. Zheng J, Huang X, Li C. [Predictive factors for successful sperm recovery in azoospermia patients]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000 May;38(5):366–8. [article in Chinese]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832060>
18. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000 Jul;15(7):1431–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875846>
19. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb, and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003 Aug;18(8):1660–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871878>
20. Amer M, Hagggar SE, Moustafa T, Abd El-Naser, Zohdy W. 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>
21. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005 Jun;57(2):99–107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734>
22. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. 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>
23. 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>
24. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for non obstructive azoospermia. *J Urol* 2002 Sep;168(3):1063–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187223>
25. Dardashti K, Williams RH, Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1206–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737497>
26. Shulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. *Hum Reprod* 1999 Sep;14(1):82–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573026>
27. Piediferro G, Contalbi GF, Nerva F, Colpi GM. Carcinoma in situ in azoospermia non-ostruttiva sfuggito alla TEFNA e diagnosticato con TESE: Case report. *Arch Ital Urol Androl* 2004;11:123.
28. Shufaro Y, Prus D, Laufer N, Simon A. Impact of repeated fine needle aspiration (TEFNA) and testicular sperm extraction (TESE) on the microscopic morphology of the testis: an animal model. *Hum Reprod* 2002 Jul;17(7):1795–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093842>
29. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, Mayer J, Jones E, Nehchiri F, Morshedi M, Schuffner, Muasher S, Gibbons W, Oehninger S. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. *Urology* 2001 Jul;58(1):69–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445482>
30. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003 Mar;79(3):529–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435>
31. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (TESE) in men with non-obstructive azoospermia. *Proceedings EAA International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic'*. October 2–4, Florence, Italy 2003.
32. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, Krusmann G, Würfel W, Schleyer M, Mühlen B, Pickl U, Löchner-Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular

- sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592040>
33. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim AH. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl* 2005 Feb;28(1):16–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616>
34. Borges E, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, dos Santos DR, Rocha CC, Iaconelli A. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002 Jul;120(4):122–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160>
35. Gil Salóm M. [Spermatic 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>
36. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, Lessing JB, Amit A. 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>
37. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, Ruiz A, Remohí J, Pellicer A. 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>
38. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, Viana P, Barros A. 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>
39. Hauser R, Yogev L, Amit A, Yavetz H, Botchan A, Azem F, Lessing JB, Ben-Yosef D. 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>

## 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ

### 4.1. Введение

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны владеть знаниями о генетических основах мужской инфертильности на уровне, достаточном для формирования обоснованных рекомендаций бесплодным парам, желающим иметь детей и обратившимся по этому поводу. Мужчинам со сниженным числом сперматозоидов должен быть предоставлен обоснованный шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутритестикулярной инъекции сперматозоида и получения сперматозоидов из придатка яичка или ткани яичка в случае азооспермии. У бесплодных мужчин в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, другие генетические изменения и повреждение ДНК, что определяет возможность передачи генетических изменений потомству. Хотя сегодня существуют перспективы для скрининга сперматозоидов [1, 2], обычная клиническая практика основана на скрининге образцов периферической крови.

### 4.2. Хромосомные aberrации

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации) [4]. В обзоре объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8% [3]. Изменения в Y-хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: уровень отклонений, по данным 3 крупных исследований, среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 – aberrации в аутосомных хромосомах (0,25%) [3].

Чем тяжелее тестикулярная недостаточность, тем выше встречаемость хромосомных aberrаций. У пациентов с концентрацией сперматозоидов  $< 10 \times 10^6$ /мл в 10 раз чаще (4%) по сравнению с общей популяцией встречаются нарушения аутосомных хромосом преимущественно структурного характера [5]. Наибольший риск выявления хромосомных aberrаций отмечается у мужчин с азооспермией. На основании частоты встречаемости хромосомных aberrаций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией и с олигозооспермией при концентрации сперматозоидов  $< 10 \times 10^6$ /мл [5]. При наличии семейного анамнеза рецидивирующих аборт, задержки умственного развития рекомендовано проведение анализа кариотипа независимо от концентрации сперматозоидов.

#### **4.2.1. Хромосомные aberrации сперматозоидов**

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, ассоциирована с тяжелыми нарушениями [3, 6–10] сперматогенеза, также она наблюдается при наличии транслокаций [11].

В основном FISH-анализ сперматозоидов относится к области научных исследований, его следует применять для оценки состояния сперматозоидов у мужчин с определенными андрологическими заболеваниями [6]. 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.

#### **4.2.2. Нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм))**

Синдром Клайнфельтера – наиболее частая патология половых хромосом [3, 12]. У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера 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 Клайнфельтера также зачастую нарушена [13]. 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 Клайнфельтера варьирует – 46 XY/47 XXY. Описано 1 клиническое наблюдение мужчины с синдромом Клайнфельтера со сниженным сперматогенезом, которому была рекомендована хирургическая экстракция сперматозоидов [14]. Клинические исследования на основании FISH-анализа сперматозоидов показали, что чем выше частота хромосомных нарушений и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дисомия 13, 18 и 21-й хромосом), тем более серьезной является проблема хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ [15]. Образование сперматозоидов 24XY встречается у 0,9–7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера [16–18] и у 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47XXY [19–22]. К настоящему времени сообщается о рождении 49 здоровых детей и 1 ребенка с кариотипом 47XXY при использовании ИКСИ без преемплантационной генетической диагностики (ПГД, PGD) [12]. 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 Клайнфельтера (54% против 77,2%) [15]. Из-за серьезного учащения нарушений в половых и аутосомных хромосомах эмбрионов у пациентов с синдромом Клайнфельтера строго рекомендуется ПГД или амниоцентез для исследования кариотипа. Мужчины с синдромом Клайнфельтера требуют длительного наблюдения. При снижении уровня тестостерона до гипоандрогенного уровня, необходимо проведение андрогензаместительной терапии.

Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была выполнена биопсия яичка с целью выделения сперматозоидов, в последующем нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом.

#### **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.

#### **4.2.4. Транслокации**

Наиболее часто выявляемым нарушением аутосомных хромосом являются транслокации Робертсона, реципрокные транслокации, парацентральные инверсии. Важность выявления этих структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Так же, как и при синдроме Клайнфельтера, необходимо проведение FISH-анализа для более точного определения риска наличия этих нарушений у родственников. Необходимо проводить ПГД или амниоцентез и анализ кариотипа мужчинам с транслокациями после выполнения ЭКО/ИКСИ до имплантации эмбриона. Эмбрионы с выявленными несбалансированными транслокациями имплантировать не следует.

### **4.3. Генетические дефекты**

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

У каждого мужчины есть только 1 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, ассоциируемая с мужским бесплодием и имеющая X-сцепленный рецессивный тип наследования. У пациентов с синдромом Каллмана выявлена делеция гена KALIG-1, который локализуется на хромосоме Хр22.3 [23]. Различные нововыявленные генные ауtosомные мутации также могут привести к развитию синдрома Каллмана [24]. Для пациентов с данным синдромом характерны гипогонадотропный гипогонадизм и anosmia, кроме этого могут иметь место и другие клинические проявления: лицевая асимметрия, волчья пасть, монохромазия, глухота, крипторхизм и аномалии развития надпочечников. Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормонального лечения [25].

До начала лечения рекомендуется генетический скрининг. 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 ауtosомно-доминантного или ауtosомно-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 [26]. Фенотипическими признаками полной формы синдрома нечувствительности к андрогенам (ПСНА) являются 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, промежностной 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. 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 мужчин [26–30].

### **4.3.4. Другие aberrации X-хромосомы**

На X-хромосоме, особенно на премейотических генах, по сравнению с ауtosомными хромосомами было 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 малых популяционных исследованиях проведен скрининг только по 2 новым генам – USP26 и TAF7L. Связи какого-либо из них с мужским бесплодием выявлено не было (подробнее см. [33, 34]).

## **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 Tierpolo и Zuffardi в 1976 г. [35]. Сообщения о микроделециях в Y-хромосоме и мужском бесплодии были опубликованы в 1992 г. [36], в дальнейшем был описан еще ряд подобных случаев. Микроделеции были обнаружены в 3 несовпадающих участках Y-хромосомы: AZFa-b-c. Всего через несколько лет после открытия 3 субрегионов AZF, после точного распознавания Y-структуры в Yq11, стало очевидным, что субрегионы AZFb и AZFc накладываются друг на друга, а субрегион AZFd не существует [38]. Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в подавляющем большинстве случаев полностью 1 или более субрегион AZF. Именно они, как правило, представляют собой молекулярно-генетическую основу тяжелой олигозооспермии и азооспермии [39]. В каждом регионе (a, b, c) выявлены разные кандидатные гены, однако их роль в сперматогенезе по большей части остается неизвестной [40]. Так как делеции возникают в нескольких генах, а не в 1, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Поэтому остается неясным, все ли эти гены вовлечены в контроль за сперматогенезом. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только 1 ген, обнаруживались только в субрегионе AZFa. Эти исследования позволяют предположить, что ген USP9Y не является необходимым для сперматогенеза и что он, скорее всего, «тонкий настройщик» выработки сперматозоидов [41]. В субрегионе AZFc был описан новый тип Yq-делеций, ему было дано название «gr/gr-делеция» [42]. При этой делеции выпадает половина субрегиона AZGc, что приводит к изменению процента мультикопий генов, расположенных внутри этого субрегиона (таких как DAZ, CDY1, BPY2).

### **4.4.2. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы**

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

- 1) делеции Y-хромосомы не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидным является ее негативное влияние на сперматогенез [43];
- 2) делеции Y-хромосомы наиболее часто встречаются у мужчин с азооспермией (8–12%), далее у мужчин с олигозооспермией (7%);
- 3) делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов > 5 млн/мл (около 0,7%);
- 4) делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), далее – в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%);
- 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;
- 6) классическая делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка (подробнее см. [39]).

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек [39]. В случае gr/gr-делеции такой четкой корреляции генотип/фенотип нет. Этот тип частичных AZFc-делеций обнаруживается и у мужчин с нормоспермией, хотя и значительно реже (0,5–1%) по сравнению с мужчинами с нарушенным сперматогенезом. В самом крупном на сегодняшний день исследовании мужчин белой расы было обнаружено, что у носителей gr/gr-делеций в 7 раз повышен риск развития олигозооспермии [44]. Фенотипические проявления могут варьировать в различных этнических группах в зависимости от состояния Y-хромосомы [45, 46]. Недавний метаанализ исследований, в которых не было отклонений в методологии и отборе пациентов, показал, что общий риск снижения сперматогенеза у носителей gr/gr-делеции равен 2,4 [47]. Также сообщалось, что gr/gr-делеции являются потенциальным фактором риска герминогенных опухолей яичка [48]. Тем не менее необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в исследованиях «случай–контроль» с определением влияния этнических и географических факторов. 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 [49–52], но имеются сообщения о том, что у сыновей размер микроделеций более обширен [53]. Существует предположение, что наличие частичных AZFc-делеций (gr/gr и b2/b3) может являться фактором предрасположенности к полной AZFc-делеции в следующих поколениях [54]. Фенотип сыновей может сильно варьировать, и поэтому нельзя точно прогнозировать степень нарушения сперматогенеза (олиго- или азооспермия) из-за различного генетического фона и наличия/отсутствия потенциальных токсических воздействий факторов окружающей среды на сперматогенез. У значительной части сперматозоидов с полной AZF-делецией отсутствует половая хромосома [55, 56], 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%) [57]. Другие данные также позволяют предположить, что микроделеции Yq, могут быть связаны с общей нестабильностью Y-хромосомы, приводя к формированию клеточных линий 45,X0 [58, 59]. Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq фенотипически нормальны [39, 60]. 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. Также целесообразно проведение криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте. Принимая во внимание тот факт, что только в 1 исследовании сообщалось о повышенном риске развития герминогенных опухолей яичка у носителей gr/gr-делеции, проведение превентивных мероприятий (например, ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек) у их сыновей можно будет рассматривать в том случае, если появятся исследования, подтверждающие эту необходимость.

#### 4.4.2.1. Выявление микроделеций в Y-хромосоме

Благодаря Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (ЕАА) [60] и программе внешнего контроля за качеством (<http://www.emqn.org/emqn/>), тестирование Y-хромосомы становится более гомогенным и доступным в различных генетических лабораториях. Показания для скрининга AZF-делеций основываются на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (< 5 млн сперматозоидов/мл эякулята). Клинические рекомендации ЕАА устанавливают праймеры (2 маркера для каждого региона и контрольные маркеры для Yp- и X-хромосомы), которые способны выявить до 85% клинически значимых делеций [60]. Изначально большая вариация в частоте делеций возникла вследствие технических проблем и использования неиспытанных маркеров, а не из-за

истинных межрасовых различий. Скрининг gr/gr-делеции проводится по схожему методу, основанному на полимеразной цепной реакции – ПЦР (2 маркера), и описанному Repping и соавт. [42]. Тем не менее в недавнем мультицентровом исследовании было определено 5% ложноположительных результатов [46]. Наличие делеций должно подтверждаться анализом дозового эффекта гена [46, 61].

#### 4.4.2.2. Выводы

|  |
|--|
| При использовании ИКСИ у мужчин с ОА нет необходимости в проведении скрининга для выявления микроделеции, так как сперматогенез не должен быть нарушен.  |
| Для пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (концентрация сперматозоидов < 5 млн/эякулят) 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).   |
| Если микроделеции AZFa или AZFb Y-хромосомы обнаружены, не следует выполнять процедуры по выделению сперматозоидов, так как шанс их обнаружения 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. |
| Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует осведомить о том, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерьми.   |
| У сына, который наследует микроделецию Y-хромосомы от отца, будут нарушения фертильности, так как полная делеция AZF не встречается у мужчин с нормозооспермией.   |

#### 4.4.2.3. 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. 6). Такие пациенты находятся под наблюдением врачей с раннего возраста. Даже при больших возможностях лечения целесообразность последнего должна рассматриваться в контексте заботы о человеке в целом и способностью пары в последующем заботиться о ребенке надлежащим образом.

**Таблица 6. 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 Нунана  | 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 формы), вагинальный карман, незрелый женский фенотип  | Аутосомно-рецессивный тип наследования                 |

#### 4.5. Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие

Основной причиной муковисцидоза служат мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза. Муковисцидоз – одно из наиболее частых в ев-

ропейской популяции наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом передачи; 4% больных муковисцидозом являются носителями мутации гена – CFTR. Этот ген локализуется на коротком плече 17-й 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 ассоциировано врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока (ВДОСП, CBAVD – Congenital bilateral absence of the vas deferens). ВДОСП обнаружено у 2% мужчин с ОА, наблюдающихся в клинике Эдинбурга [62]. В различных странах доля таких мужчин среди больных с ОА варьирует.

У каждого 2-го пациента с ВДОСП отмечаются заболевания верхних дыхательных путей. 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 представлены 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. Результаты исследований говорят о том, что чем больше объем и число определений (тестов), тем выше процент мужчин, у которых эти мутации обнаруживаются. Среди 449 мужчин с ВДОСП мутация Delta F508 была обнаружена у 244, мутация R117H у 54, а мутация W1282X – у 37 мужчин; 63 другие мутации были найдены у 19 мужчин, даже при неполном объеме генетических исследований [63].

Поскольку найденных и изученных мутаций у этих больных больше числа определений, следует предполагать, что у всех мужчин с ВДОСП высока вероятность обнаружения тех или иных мутаций. Проводить анализ на все возможные мутации не целесообразно, так как большинство из них в этой специфической популяции мужчин встречается крайне редко.

Мутации могут быть найдены в обеих копиях гена CFTR, однако у большинства мужчин с ВДОСП мутация обнаруживается только в 1 аллеле. У некоторых из этих, предположительно гетерозиготных, случаев носительства, может присутствовать неизвестная 2-я мутация. Наличие другого механизма наследования подтверждается тем, что у 2/3 мужчин с ВДОСП также обнаруживается отличающаяся последовательность ДНК (5-я аллель) в некодирующей области гена CFTR [64]. Наличие аллеля 5Т признается скорее «мягкой» мутацией, чем полиморфизмом. У каждого пациента с ВДОСП необходимо проводить анализ гена CFTR.

Мужчины с ВДОСП часто имеют умеренной степени выраженности клинические проявления муковисцидоза (например, наличие в анамнезе частых легочных инфекций). Следует проводить наблюдение за детьми, являющимися гомозиготными или гетерозиготными носителями по наличию мутации в гене CFTR, родившимися после ИКСИ, в тех случаях, когда у отца имеется ВДОСП.

В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций муковисцидоза. Если женщина будет являться носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования спермы мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом составит 25%, если ребенок будет гетерозиготным и 50% – если гомозиготным носителем. Если у партнерши искомые мутации не выявлены, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет приблизительно 0,4%. При таких обстоятельствах вероятность рождения ребенка с муковисцидозом от гетерозиготного партнера составляет 1:410.

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

Односторонняя аплазия семявыносящего протока обычно сочетается с отсутствием ипсилатеральной почки [65], что, вероятно, является пример сцепленного наследования. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины, как правило, остаются фертильными. Чаще всего данное состояние диагностируется как случайная находка во время вазэктомии.

У мужчин с односторонним отсутствием семявыносящего протока и мутациями муковисцидоза могут встречаться те же генетические болезни, что и у мужчин с истинным ВДОСП. Тем не менее следует помнить, что у мужчин с двусторонним отсутствием семявыносящего протока и аномалиями развития почек дефектов в гене CFTR не обнаруживается [66]. Мутации гена CFTR являются наиболее частой причиной мужского бесплодия, связанного с врожденным дву- или односторонним нарушением проходимости или отсутствием семявыносящих протоков.

Мужчины, у которых выявлено одностороннее отсутствие семявыносящего протока и нормальные почки, или же двустороннее отсутствие, или двусторонние нарушения со стороны семявыносящих протоков, должны быть протестированы на наличие мутаций муковисцидоза. Если результаты отрицательные, а состояние почек ранее не было определено, показано выполнение УЗИ. Диагностические находки могут варьировать от сочетания одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны семявыносящих протоков и почек. Данные примеры показывают, что ВДОСП является генетически гетерогенным заболеванием.

#### 4.7. Неизвестные 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, 67, 68]). Внедрение новых аналитических методов, вероятно, приведет к существенному продвижению в этой области [69, 70]. 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. Кроме того, статистика врожденных аномалий, предоставленная центрами, применяющими технологию ИКСИ, не демонстрирует какого-либо превышения частоты встречаемости врожденных пороков по сравнению с общей популяцией. Тем не менее 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 [71–73]. Показания к ИКСИ постоянно расширяются, включая оплодотворение с использованием незрелых форм сперматозоидов. Это подчеркивает важность дальнейшего мониторинга частоты встречаемости аномалий развития плода путем детального анализа генов разных подгрупп, соответствующих клиническому и «молекулярному» диагнозу отца.

#### 4.8. Фрагментация ДНК сперматозоидов

Частота повреждения ДНК в генах сперматозоидов мужчин с олигозооспермией повышена. Это снижает возможность оплодотворения естественным путем и, в меньшей степени, оплодотворяющую способность сперматозоидов при применении таких методов, как ИКСИ. В этих случаях (фрагментация ДНК, повреждение ДНК) отмечается более высокая частота ранних выкидышей [74, 75]. Частота ранних выкидышей может уменьшаться после перевязки варикозно расширенных вен семенного канатика [76, 77].

#### 4.9. Генетическое консультирование и ИКСИ

Бесплодие – это проблема пары, и лучше ее решать совместно, усилиями обоих партнеров. 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 пожеланий 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 того, что у ребенка разовьется клиническое проявление патологии и наступит смерть в раннем возрасте после нескольких лет болезни, может достигать 50%. Тем не менее ряд клиницистов и персонал клиник, занимающихся лечением бесплодия, признают неэтичной ситуацию, когда интересы общества, связанные с обязанностями по отношению к будущему ребенку, перевешивают пожелания конкретной пары. Если противоречия подобного рода разрешаются консенсусом, то интересы будущего ребенка, по всей видимости, должны иметь приоритет над интересами пары. Пара также должна рассмотреть возможность преемственной диагностики возможной патологии с целью наступления беременности изначально здоровым плодом.

#### 4.10. Заключение

В связи с новыми достижениями в расшифровке и идентификации генетических механизмов бесплодия и появлением ИКСИ требуется глубокое понимание вопросов генетики клиницистами и обществом.

Диагностические новации позволяют 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.

#### 4.11. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (< 10 млн сперматозоидов/мл), которые обращаются к методу оплодотворения <i>in vitro</i> путем внутрицитоплазматического введения сперматозоидов (ИКСИ) [2]. | В  |

|   |   |
|---|---|
| Мужчинам с синдромом Клайнфельтера с возрастом может понадобиться применение андрогензаместительной терапии.  | B |
| Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была выполнена биопсия яичка с целью выделения сперматозоидов, в последующем нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом.  | B |
| Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (< 5 млн сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на микроделеции Yq [39, 60].   | B |
| Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (билатеральное отсутствие семявыносящего протока, унилатеральное отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR) [63]. | A |
| 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 [1].              | A |

CP – степень рекомендации.

#### 4.12. Литература

1. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil Mar* 2005;8(1):19–26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823847>
2. 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>
3. 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>
4. Van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996 Dec;11(Suppl 4):1–24;discussion 25–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147109>
5. 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>
6. 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>
7. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005;20(2):437–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875>
8. Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, Grippa A, Nadalini M, Bernardini L, Menchini Fabris GF, Voliani S, Ferraretti AP. 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>
9. Pang MG, Kim YJ, Lee SH, Kim CK. 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>
10. Machev N, Gosset P, Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3–4):352–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192715>
11. Baccetti B, Collodel G, Marzella R, Moretti E, Piomboni P, Scapigliati G, Serafini F. 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>
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):273–83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
13. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. 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>
14. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a

- man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2006 May;85(5):1511.1–2.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616747>
15. Staessen C, Tournaye H, van Assche E, Michiels A, van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, van Steirteghem A. 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>
  16. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sèle B. 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>
  17. Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, Hopman AH. 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>
  18. Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, Kuhnert B, Kennerknecht I, Nieschlag E. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2005 May;20(5):1248–55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665007>
  19. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sèle B. 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>
  20. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. 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>
  21. Estop AM, Munne S, Cieply KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. 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>
  22. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. 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>
  23. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, Carrozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P 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/192236124>
  24. 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>
  25. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S, Koide T, Okuyama A. 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>
  26. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat* 2004;23(6):527–33  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146455>
  27. 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>
  28. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. 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>
  29. 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>
  30. 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>
  31. Wang PJ, McCarrey JR, Yang F, Page DC. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet* 2001 Apr;27(4):422–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1127952532>
  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, Lissens W. 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. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119–24.
  36. Ma K, Sharkey A, Kirsch S, Vogt P, Keil R, Hargreave TB, McBeath S, Chandley AC. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992 Apr;1(1):29–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1301132>
  37. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. 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>
  38. Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, van der Veen F, Oates RD, Page DC, Rozen S. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet* 2002;71:906–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12297986>
  39. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006;11:3049–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1672037540>
  40. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, Repping S, Pyntikova T, Ali J, Bieri T, Chinwalla A, Delehaunty A, Delehaunty K, Du H, Fewell G, Fulton L, Fulton R, Graves T, Hou SF, Latrielle P, Leonard S, Mardis E, Maupin R, McPherson J, Miner T, Nash W, Nguyen C, Ozersky P, Pepin K, Rock S, Rohlfing T, Scott K, Schultz B, Strong C, Tin-Wollam A, Yang SP, Waterston RH, Wilson RK, Rozen S, Page DC. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423:825–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815422>
  41. 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>
  42. Repping S, Skaletsky H, Brown L, van Daalen SK, Korver CM, Pyntikova T, Kuroda-Kawaguchi T, de Vries JW, Oates RD, Silber S, van der Veen F, Page DC, Rozen S. 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>
  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. Giachini C, Laface I, Guarducci E, Balercia G, Forti G, Krausz C. Partial AZF<sub>c</sub> 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>
  45. Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update* 2005 Jul–Aug;11(4):319–36.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890785>
  46. Krausz C, Giachini C, Xue Y, O'Bryan MK, Gromoll J, Rajpert-de Meyts E, Oliva R, Akinin-Seifer I, Erdei E, Jorgensen N, Simoni M, Ballescà JL, Levy R, Balercia G, Piomboni P, Nieschlag E, Forti G, McLachlan R, Tyler-Smith C. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y-chromosomal background. *J Med Genet* 2009 Jan;46(1):21–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782837>
  47. Visser L, Westerveld GH, Korver CM, van Daalen SK, Hovingh SE, Rozen S, van der Veen F, Repping S. Y chromosome gr/gr deletions are a risk factor for low semen quality. *Hum Reprod* 2009 Oct;24(10):2667–73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602516>
  48. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MA, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Chompret A, Bonaiti-Pellie C, Heidenreich A, Olah E, Geczi L, Bodrogi I, Ormiston WJ, Daly PA, Oosterhuis JW, Gillis AJ, Looijenga LH, Guilford P, Fossa SD, Heimdal K, Tjulandin SA, Liubchenko L, Stoll H, Weber W, Rudd M, Huddart R, Crockford GP, Forman D, Oliver DT, Einhorn L, Weber BL, Kramer J, McMaster M, Greene MH, Pike M, Cortessis V, Chen C,

- Schwartz SM, Bishop DT, Easton DF, Stratton MR, Rapley EA. 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>
49. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, Oates RD. 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>
  50. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. 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>
  51. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) 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>
  52. Mau Kai C, Juul A, McElreavey K, Ottesen AM, Garn ID, Main KM, Loft A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Andersen AN, Rajpert-De Meyts E. 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>
  53. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali Franchi P, Morizio E, Bombieri C, Mingarelli R, Sforza V, Frajese G, Tenaglia R, Palka G. Aquarter 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>
  54. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X, Wu B, Cai X, Wang X, Qian J, Wang X, Jin L. 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>
  55. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod* 2000;15(12):2559–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098026>
  56. 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;38(11):798–802.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732492>
  57. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouche F, Krausz C, McElreavey K. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002;360(9341):1222–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251>
  58. 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;135(2):145–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880425>
  59. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, Dadoune JP. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod* 2000;6(8):688–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908277>
  60. 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;27(4):240–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271204>
  61. Machev N, Saut N, Longepied G, Terriou P, Navarro A, Levy N, Guichaoua M, Metzler-Guillemain C, Collignon P, Frances AM, Belougne J, Clemente E, Chiaroni J, Chevillard C, Durand C, Ducourneau A, Pech N, McElreavey K, Mattei MG, Mitchell MJ. Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility. *J Med Genet* 2004 Nov;41(11):814–25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520406>
  62. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. 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>
  63. 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>
  64. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C,

- Claustres M 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>
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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131>
66. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, Halle D, Laufer J, Szeinberg A, Dor J, Mashiach S, Gazit E, Madgar I. 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>
67. 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>
68. Tüttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, Simoni M. 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>
69. 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>
70. 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>
71. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. 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>
72. Bonduelle M, van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002 Oct;17(10):2600–14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351536>
73. ESHRE Capri Workshop group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007;13:515–26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630396>
74. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin CA, Cadesky K. 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>
75. 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>
76. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. 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>
77. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. 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. 7.

**Таблица 7. 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 | Постинфекционная (эпидидимит). Послеоперационные кисты придатка яичка |

|   |   |   |
|---|---|---|
| • Обструкция на уровне семявыносящего протока     | Врожденное отсутствие семявыносящих протоков            | 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         |

У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ также в норме. При осмотре можно обнаружить увеличенные в размерах уплотненные придатки яичек. 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 интратестикулярной обструкции.

## 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% случаях ассоциировано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза [5]. ВДОСП часто сочетается с отсутствием дистальной части придатка яичка и агенезией семенных пузырьков (см. разд. 4. Генетические нарушения при бесплодии). Другие врожденные формы обструкции (например, нарушение связи между выносящими канальцами и телом придатка яичка, агенезия/атрезия короткой части придатка яичка) встречаются более редко.

Врожденные формы обструкции на уровне придатков яичек часто ассоциированы с хроническими синопульмональными инфекциями (синдром Юнга) [6], при которых обструкция возникает из-за механической блокады детритом просвета проксимального отдела придатка яичка.

Приобретенные формы ОА носят вторичный характер и являются следствием острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидиозного) эпидидимита, наблюдаются чаще, чем врожденные [7, 8] (см. разд. 11. Инфекции мужских добавочных половых желез). 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 в случае планируемого хирургического восстановления семявыносящих протоков [10].

### 5.2.3. Обструкция на уровне семявыносящих протоков

Непроходимость на уровне семявыносящих протоков является самой частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии с целью хирургической контрацепции и 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. разд. 10. Мужская контрацепция). Обструкция семявыносящего протока также может являться осложнением операций по поводу паховых грыж [13]. Полипропиленовая сетка, применяемая при герниопластике, может вызывать фибропластический 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 ассоциируется с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно [15] (см. разд. 4. Генетические нарушения при бесплодии). 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 наблюдается 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, тогда как при аномалиях мюллера протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой [18].

Парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты – кисты вольфовых протоков – редкая патология в клинической практике [19]. Поствоспалительные обструкции семявыбрасывающего протока носят вторичный характер и являются следствием острого, подострого или хронического уретропростатита [20].

Врожденные или приобретенные полные обструкции семявыбрасывающих протоков зачастую сопровождаются небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или отсутствием семенной 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 наблюдаются 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 поликистозной болезни почек [23]; однако в большинстве случаев какой-либо общей патологии обнаружить не удается. Результаты анализа эякулята варьируют между азооспермией, криптозооспермией\* и тяжелой формой ОАТ-синдрома.

### **5.3. Обследование**

#### **5.3.1. История болезни**

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

- гемоспермии;
- болей после эякуляции;
- предшествующего или текущего уретрита или простатита;
- ирритативных симптомов и симптомов обструкции мочевых путей;
- 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 1 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 2 анализов эякулята с интервалом в 2–3 мес (см. разд. 2. Обследование). Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. Требуется тщательное повторное исследование мазков после повышения концентрации эякулята. Если ни одного сперматозоида не было найдено в нативных препаратах, необходимо центрифугировать весь образец (600 об/мин в течение 15 мин). Полученный конгломерат необходимо исследовать на наличие сперматозоидов.

Наличие эякулята в объеме < 1,5 мл, кислой среды (рН < 7) и низкий уровень в ней фруктозы говорят о возможной обструкции семявыбрасывающего протока или ВДОСП. Если объем эякулята не-

\*Криптозооспермия – наличие единичных сперматозоидов в эякуляте после центрифугирования.

значительный, 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 позволяет предполагать наличие обструкции на уровне проксимальной или дистальной части семявыносящего протока.

#### 5.3.4. Уровни гормонов

Уровень ФСГ в сыворотке 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 обязательно и помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, негомогенность гистоархитектоники яичка и наличие микрокальцинатов).

Для пациентов с маленьким объемом эякулята и подозрением на дистальную (высокую) обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). По возможности следует выполнять ТРУЗИ в 2 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 мюллера протока или кисты мочевого синуса/семявыбрасывающего протока [20], кальцификация семявыбрасывающего протока [25]. ТРУЗИ может быть также использовано 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. Балльная система по результатам биопсии яичка представлена в табл. 8 [27].

**Таблица 8. Балльная система по результатам биопсии яичка (система Джонсена)\***

| Баллы | Гистологический критерий  |
|-------|---|
| 10    | Нормальный сперматогенез  |
| 9     | Незначительные нарушения сперматогенеза, много поздних сперматид, дезорганизация эпителия |
| 8     | < 5 сперматозоидов в канальце, несколько поздних сперматид                                |
| 7     | Отсутствие сперматозоидов, поздних сперматид, много ранних сперматид                      |
| 6     | Отсутствие сперматозоидов, поздних сперматид, несколько ранних сперматид                  |
| 5     | Отсутствие сперматозоидов и сперматид, много сперматоцитов                                |
| 4     | Отсутствие сперматозоидов и сперматид, несколько сперматоцитов                            |
| 3     | Только сперматогонии  |
| 2     | Отсутствие герминогенных клеток, только клетки Сертоли                                    |
| 1     | Отсутствие сперматогенного эпителия   |

\*По Johnsen, 1970 [27].

### 5.4. Лечение

#### 5.4.1. Интратестикулярная обструкция

На интратестикулярном уровне устранение обструкции невозможно, выполнение реканализации семявыносящего протока не даст результатов; поэтому рекомендуется выполнение TESE или пункционной

биопсии. Выделенные сперматозоиды могут быть сразу же использованы для ИКСИ или подвергнуты криоконсервации. Оба метода – TESE и пункционная биопсия (TEFNA, TESA) – позволяют выделить сперматозоиды практически у всех пациентов с ОА.

#### **5.4.2. Обструкция на уровне придатка яичка**

Микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) [28] показана пациентам с ВДОСП. Полученные таким методом сперматозоиды обычно используются для ИКСИ. Обычно одна процедура MESA обеспечивает достаточным количеством генетического материала для нескольких попыток ИКСИ [29] и сопровождается высокой способностью сперматозоидов к оплодотворению и высокой частотой наступления беременностей [30]. Пациентам с азооспермией вследствие приобретенной обструкции семенных путей на уровне придатка яичка рекомендуется выполнять микрохирургическую эпидидимовазостомию по типу «конец в конец» или «конец в бок», при этом наиболее предпочтительной техникой операции является микрохирургическая инвагинация эпидидимовазостомы [31].

Реконструкция может быть как односторонней, 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 [29].

Прогноз восстанавливается в 60–87% случаев [32–34], 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. разд. 10. Мужская контрацепция). 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 [36] 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 (TURED – transurethral resection of the ejaculatory ducts) [20, 37]. Резекция может привести к удалению части семенного бугорка. В случаях обструкции вследствие срединной интрапростатической кисты требуется выполнение ее вскрытия и иссечения [20]. Интраоперационное применение трансректальной ультрасонографии с ригидным датчиком (TRUS) делает эту процедуру безопаснее. Если оценка дистальной части эякуляторного пути проводится во время этой процедуры, введение метиленового синего (индигокармина) в семявыносящий проток поможет документировать 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 TURED 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, к окислению среды в эякуляте и эпиди-

димиту). Альтернативой TURED 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 TURED часто улучшает выброс эякулята. В дальнейшем сперматозоиды могут быть получены при антеградном промывании семенного тракта [37]. Сперматозоиды, выделенные с помощью любой из вышеупомянутых хирургических методик, в обязательном порядке должны быть подвергнуты криоконсервации для последующих экстракорпоральных репродуктивных процедур.

### 5.5. Заключение

|  |
|--|
| У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при яичках нормального размера и нормальном уровне гормонов следует заподозрить наличие обструкции семенного тракта.   |
| Результаты реконструктивной микрохирургической коррекции зависят от причины, вызвавшей обструкцию, ее локализации, а также от опыта хирурга. Стандартными считаются процедуры вазовазостомии и эпидидимовазостомии.                              |
| Дополнительно могут быть использованы методики по выделению сперматозоидов, такие как MESA, TESE и пункционная биопсия яичка (TEFNA, TESA). Эти методы должны использоваться только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала. |

### 5.6. Рекомендации

|   | СР |
|---|----|
| При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка, необходимо выполнять ревизию мошонки с микрохирургической аспирацией сперматозоидов из придатка яичка и их криоконсервацией в сочетании микрохирургической реконструкцией семенных путей [35]. | В  |

СР — степень рекомендации.

### 5.7. Литература

- Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, p. 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, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998;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, Turtle JR. 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>
- Jarvi K, Zini A, Bucksan MB, Asch M, Ginzburg B, Margolis M. 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>
- Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, de Kretser DM, McLachlan RI. 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, Clements B, McCullough SE, Lewis SEM. 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, Goldstein M. 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, Barne GA, Fuchs EF, Nagler HM, McCallum SW, Niederberger CS, Schoor RA, Brugh VM 3rd, Honig SC. 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, p. 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, Johanson KE. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988 Nov;62(5):491–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3208033>
  20. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. 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, Ballerini G, Balerna M, Campana A, Lange A. 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, Baker LR. 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, China B. 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5527187>
  28. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105>
  29. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. 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>
  30. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. 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/clsysrev/articles/CD002807/frame.html>
31. 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>
32. 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>
33. Mangoli V, Dandekar S, Desai S, Mangoli R. 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>
34. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI. 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>
35. Kolettis PN, Thomas AJ. 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>
36. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994 Mar–Apr;26(2):119–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769>
37. 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 – это распространенная патология (см. разд. 2. Обследование) со следующими признаками, связанными с 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, требующие обсуждения

- Варикоцеле – это органическая патология, которая определяется у 11% взрослых мужчин [4, 5], 25% из них имеют отклонения в спермограмме [6].
- Сочетание болей и дискомфорта с варикоцеле встречается в 2–10% случаев [7].
- Прямая связь между варикоцеле и нарушением мужской фертильности не доказана, но по данным ВОЗ [8] хорошо известно, что варикоцеле связано с изменениями в спермограмме, снижением объема яичек и угнетением функции клеток Лейдига.
- В 2 проспективных рандомизированных исследованиях показано увеличение роста ипсиплатерального и контралатерального яичек у подростков, которым проводилось лечение по поводу варикоцеле, по сравнению с теми, кому оно не проводилось [9, 10]. Серия измерений размеров яичек у детей в когортном исследовании с наблюдением показала, что наличие варикоцеле приостанавлива-

ет развитие яичек. Последующее лечение варикоцеле приводило к наверстыванию роста яичек, и их размер достигал ожидаемого увеличения объема [11].

Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и клинических наблюдений показал, что хирургическая варикоцелэктомия приводит к значительному улучшению параметров эякулята у мужчин с нарушениями его качества только при клинически выраженном варикоцеле [12]. Однако до сих пор продолжается дискуссия по вопросу, приводит ли лечение варикоцеле к повышению шанса естественного зачатия. Системный обзор рандомизированных контролируемых клинических исследований в Кокрановской базе данных (Cochrane Database), сравнивающих лечение варикоцеле/наблюдение, показал, что в настоящее время нет доказательств того, что лечение варикоцеле повышает частоту наступления беременности [13]. Однако этот метаанализ критиковался, так как он включал в себя исследования низкой достоверности (плохого качества), в том числе исследования мужчин с субклиническим варикоцеле и нормальными параметрами эякулята [14]. В 3 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) субклинического варикоцеле было показано, что его лечение неэффективно в индукции беременности [15–17]. Также, в 3 РКИ, включавших в себя в основном мужчин с нормальными параметрами эякулята, не доказано преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением [18, 19]. Было решено, что необходимо крупное, правильно проведенное РКИ по лечению варикоцеле у мужчин с отклонениями в параметрах эякулята и субфертильностью [13].

### 6.5. Лечение

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 9). 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 9. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле**

| Лечение   | Частота рецидивов/<br>персистирувания, % | Осложнение  |
|---|--|---|
| • Антеградная склеротерапия [20]  | 9  | Уровень осложнений 0,3–2,2%; атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области.  |
| • Ретроградная склеротерапия [21]   | 9,8                                      | Побочные реакции на контрастное вещество, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда.  |
| • Ретроградная рентгеноэндоваскулярная эмболизация яичковой вены [22, 23] | 3,8–10                                   | Боль вследствие тромбофлебита, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлебографические осложнения, например реакция на контрастное вещество; миграция эмбола (окклюдера) вследствие смещения катетера, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз вплоть до обструкции мочеоточника. |
| <i>Открытые операции</i>  |  |   |
| • Операции на мошонке   | –  | Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка.  |
| • Паховый доступ [24]   | 13,3                                     | Возможность оставления непереязанных ветвей яичковой вены.  |
| • Высокое лигирование яичковой вены [25]                                  | 29                                       | У 5–10% развивается гидроцеле.  |
| • Микрохирургическое лигирование яичковой вены [26, 27]                   | 0,8–4                                    | Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки.   |
| • Лапароскопическая резекция яичковых вен [28, 29]                        | 3–7                                      | Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоз эмболия легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пневмоскротум; раневая инфекция.                     |

## 6.6. Заключение

|   |
|---|
| Последние данные подтверждают, что наличие варикоцеле у некоторых мужчин, начиная с подросткового возраста, ассоциировано с прогрессирующим поражением яичек и последующим снижением фертильности.  |
| Несмотря на то, что лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует риск «перелечивания пациента».   |
| Лечение варикоцеле может быть эффективным у мужчин с субнормальными показателями эякулята, клинически проявляющимся варикоцеле и необъясненным бесплодием. Дальнейшие рандомизированные исследования направлены на подтверждение эффективности лечения в данной подгруппе бесплодных пар. |

## 6.7. Рекомендации

|   | СР |
|---|----|
| Проводить лечение варикоцеле рекомендуется подросткам, у которых имеется прогрессирующее нарушение развития яичек, доказанное серией клинических осмотров [9, 10].  | 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  |
| Недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование увеличило сомнения в эффективности лечения варикоцеле у бесплодных мужчин. Лечение варикоцеле при бесплодии следует проводить в случаях подробного обсуждения с бесплодной парой о его возможной неэффективности [13]. | В  |

СР – степень рекомендации.

## 6.8. Литература

1. Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. 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.
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. Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R. A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. *Andrologia* 2006 Feb;38(1):13–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420237>
5. Hargreave TB. Varicocele. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
6. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995 Feb;10(2):347–53.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769060>
7. Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE. Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol* 1998 May;159(5):1565–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554356>
8. [No authors listed.] The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992 Jun;57(6):1289–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152>
9. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992 Oct;58(4):756–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426322>
10. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 1997 Sep;158(3 Pt 2):1128–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258155>
11. Butler GE, Ratchiffe SG. Sero symposia reviews. *Serono Symposia Reviews* 1984 (Suppl 1):244.
12. Argawal A, Deepinder F, Cocuzza M, Argawal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007;70:532–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111>
13. Evers JL and Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000479.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266431>
14. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. 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>
  15. Grasso M, Lania M, Castelli M, Galli L, Franzoso F, Rigatti P. Lowgrade 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>
  16. Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. 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>
  17. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. 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>
  18. 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>
  19. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993 May–Jun;30(3):157–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498867>
  20. Tauber R. and 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>
  21. Sigmund G, Bahren W, Gall H, Lenz M, Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987 Jul;164(1):161–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899>
  22. 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>
  23. Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, Lindeke A. Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994 Nov–Dec;15(Suppl):34–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674>
  24. Ivanisovich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960;34:742–55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718224>
  25. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol* 1949;61:604–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18114752>
  26. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gneco C. 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>
  27. Jungwirth A, Gogus C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky W and Frick J. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia* 2001 Mar;33(2):71–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369>
  28. Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, Buszello H. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol* 1995 Nov;76(5):636–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687>
  29. Tan SM, Ng FC, Ravintharan T, Lim PH, Chng HC. 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 и/или синтеза тестостерона, подтверждаемыми лабораторными и гормональными исследованиями (*ред.*). Клиническая картина определяется степенью андрогенодефицита и тем, когда развивается этот синдром – до или после пубертатного развития вторичных половых признаков. Симптомы и признаки гипогонадизма, развивающиеся до или после пубертатного периода, представлены в табл. 10.

Таблица 10. Симптомы и признаки гипогонадизма, развивающегося 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, морщинистость кожи              | Снижение продукции кожного сала; угревая сыпь не выражена; бледность, морщинистость кожи |
| • Кости                   | Евнухоидный невысокий рост, остеопороз   | Остеопороз   |
| • Костный мозг            | Анемия легкой степени  | Анемия легкой степени  |
| • Мышцы                   | Недоразвитость   | Гипотрофия   |
| • Простата                | Недоразвитость   | Гипотрофия   |
| • Пенис                   | Инфантильный   | Нет изменения в размерах   |
| • Яички                   | Нарушение опущения яичек; маленький объем яичек  | Снижение объема яичек  |
| • Сперматогенез           | Не инициирован   | Инволюция  |
| • Либи́до и потенция      | Не развиты   | Снижение   |

\*Модифицированные данные Nieschlag и соавт. (1998) [1].

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

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

Наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты гипогонадизма, представлены в табл. 11.

Таблица 11. Нарушения при мужском гипогонадизме\*

|  |
|--|
| <p><b>Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анорхия</li> <li>• Крипторхизм</li> <li>• Синдром Клайнфельтера**</li> <li>• Другие хромосомные аберрации</li> <li>• Микроделеции Y-хромосомы</li> <li>• Количественные и структурные аномалии хромосом</li> <li>• Травма, перекрут яичка, орхит</li> <li>• Действие экзогенных факторов (токсины, вредное производство, тепловое воздействие)</li> <li>• Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)</li> <li>• Опухоли яичек</li> <li>• Варикоцеле</li> <li>• Идиопатический</li> </ul> <p><b>Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Опухоли следующих локализаций: <ul style="list-style-type: none"> <li>– промежуточный мозг (краниофарингиомы, менингиомы)</li> <li>– гипоталамус или гипофиз</li> </ul> </li> <li>• Синдром «пустого» турецкого седла</li> <li>• Гранулематозные заболевания</li> <li>• Переломы основания черепа</li> <li>• Ишемическое или геморрагическое поражение в области гипоталамуса</li> <li>• Гиперпролактинемия</li> <li>• Лекарственные препараты/анаболические стероиды, лучевая терапия</li> </ul> |
|--|

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

- Тестикулярная феминизация
- Синдром Рейфенштейна

\*См. разд. 4. Генетические нарушения при бесплодии.

\*\*Синдром фертильного евнуха (синдром Паскуалини) — очень редкое заболевание, характеризующееся изолированным дефицитом ЛГ. Обращает на себя внимание несоответствие нормального объема яичек общим симптомам гипогонадизма (ред.).

### 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 аутосомальные) 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 требуется 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. 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 является 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. 11 и частично обсуждены в разд. 4 (Генетические нарушения при бесплодии). 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 инфертильностью повышен риск развития нарушения функции клеток Лейдига [7], а у мужчин с синдромом Клайнфельтера часто повышен уровень ЛГ и с возрастом развивается гипоандрогения [8]. После расширенной биопсии яичка для проведения TESE/ИКСИ наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, что делает необходимым наблюдение 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>). Так как концентрация тестостерона в плазме варьирует в течение дня, необходимо проводить забор крови для анализа до 10.00 утра. Существующие рекомендации по заместительной терапии андрогенами основываются в основном на общем уровне тестостерона. 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.

\*Синдром фертильного евнуха (синдром Паскуалини) — очень редкое заболевание, характеризующееся изолированным дефицитом ЛГ. Обращает на себя внимание несоответствие нормального объема яичек общим симптомам гипогонадизма (ред.).

Если уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л, необходимость в терапии определяется на основании клинических проявлений. 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].

#### 7.4. Заключение

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

#### 7.5. Рекомендации

|   | <b>СР</b> |
|---|-----------|
| Для восстановления фертильности у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективна лекарственная терапия [4]. | А         |

*СР — степень рекомендации.*

#### 7.6. Литература

1. Andrology-Male Reproductive Health and Dysfunction. Nieschlag E, Behre HM (eds). Berlin: Springer Verlag, 1997.
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.
5. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. 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, Eversmann T, von Werder K. 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, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. 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, Nieschlag E. 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.  
<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, p. 187–207.
12. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. 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, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G. Guidelines for the Use of Androgens in Men. Geneva: WHO, 1992.

## 8. КРИПТОРХИЗМ

### 8.1. Введение

Крипторхизм – наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, обнаруживается у 2–5% новорожденных мальчиков, зависит от внутриутробного возраста плода (частота крипторхизма выше у недоношенных детей) и возраста после рождения. В течение первых 3 мес жизни распространенность 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 как эндокринного, так и генетического характера. 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 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 лиц 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 выше, чем у доношенных. В английском исследовании встречаемость крипторхизма среди 3000 мальчиков с массой тела > 2500 г составила 2,7%, а у недоношенных детей с массой тела < 2500 г распространенность крипторхизма увеличилась до 21%. К возрасту 3 мес спонтанное опущение яичек наблюдается у большинства мальчиков, частота выявления крипторхизма снижается до 0,9 и 1,7% в группах массой тела < 2500 г и > 2500 г соответственно [3].

### 8.3. Механизм опущения яичек и его нарушения

Процесс опущения яичек проходит в 2 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 (InsI3) [4]. Данный ген экспрессируется в клетках Лейдига, и его инактивация приводит к билатеральному крипторхизму со свободно мигрирующими яичками и семьявносящими 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 гены 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 2 гормональных причин: гипогонадизмом и нечувствительностью к андрогенам. Повышение процента мужчин с патологией со стороны репродуктивной системы может быть объяснено повышением экспозиции к эстрогенам во время вынашивания [8]. Некоторые пестициды и химические вещества часто обладают эстрогенной активностью (ксено-эстрогены) и действуют как гормональные модуляторы [9]. На животных моделях эстрогенные и антиандрогенные свойства этих веществ могут являться причиной гипоспадии, крипторхизма, снижения плотности (концентрации) сперматозоидов и повышения риска развития опухолей яичка как за счет рецепторопосредованных механизмов, так и за счет прямого токсического воздействия, связанного с дисфункцией клеток Лейдига [10].

### 8.5. Патолофизиологические эффекты крипторхизма

#### 8.5.1. Дегенеративные изменения герминогенных клеток

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

\*Антимюллеровский гормон – гормон яичек, секретируемый клетками Сертоли. Он отвечает за регрессию мюллеровых протоков у плода мужского пола. Нарушение секреции антимюллерова гормона вызывает у мужчин сохранение дериватов мюллеровых протоков. Это состояние клинически проявляется крипторхизмом, паховыми грыжами и нарушением репродуктивной функции, обозначается как «синдром персистенции мюллеровых протоков» (СПМП). СПМП – редкая форма ложного мужского гермафродитизма.

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 является 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. Время наступления беременности в этом случае удлиняется.

У мужчин с билатеральным крипторхизмом олигозооспермия наблюдается в 31% случаев, а азооспермия – в 42%. При двустороннем крипторхизме отцовство наступает в 35–53%. 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 является фактором риска развития опухолей яичка и ассоциируется с микрокальцинатами в яичке и карциномой *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]. Тем не менее эта и другие схожие публикации опираются на ретроспективные данные, и мы не можем исключить вероятность того, что мальчики, которым была выполнена ранняя и поздняя орхипексия, представляют собой различные патогенетические группы крипторхизма.

## 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 больше 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 исследования показывают положительный эффект раннего (во время первых 2 лет жизни) лечения в плане сохранения фертильности в будущем [20]. Тем не менее эти сообщения основываются на ретроспективно собранных данных. 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, дающее надежду на улучшение сперматогенеза в будущем. Выполнение биопсии при орхипексии позволяет выявить карциному *in situ*, удаление которой предотвращает развитие злокачественной опухоли. Если до наступления половой зрелости крипторхизм не был устранен, то удалять неопустившееся яичко не стоит, так как 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 является 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. При выполнении ступенчатой орхипексии сообщается о 40%-ой частоте развития послеоперационной атрофии [19].

## 8.7. Заключение

|   |
|---|
| Крипторхизм – мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия как генетических факторов, так и гормональных нарушений в I триместре беременности.   |
| Крипторхизм часто ассоциирован с дисгенезией гонад и является фактором риска бесплодия и развития герминогенных опухолей.   |
| По-прежнему обсуждается, может ли ранняя хирургическая коррекция предотвратить потерю герминогенных клеток или нет, однако РКИ показали 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.   |
| Двусторонний крипторхизм значительно снижает возможность отцовства.   |

## 8.8. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| Необходимо избегать гормонального лечения крипторхизма из-за риска апоптоза герминогенных клеток и последующего снижения выработки сперматозоидов.   | В  |
| Ранняя орхипексия (в возрасте 6–12 мес) может оказывать положительное влияние на развитие яичек.   | В  |
| Если орхипексия выполняется в период половой зрелости, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения наличия неинвазивной карциномы (карциномы <i>in situ</i> ) [17]. | В  |

СР – степень рекомендации.

## 8.9. Литература

1. 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>
2. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. 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>
3. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):754–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861531>
4. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964 Dec;39:605–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14230757>
5. Nguyen MT, Showalter PR, Timmons CF, Nef S, Parada LF, Baker LA. Effects of orchiopey on congenitally cryptorchid insulin-3 knockout mice. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 2):1779–83;discussion 1783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352358>
6. Lewis AG, Pecha BR, Smith EP, Gardner BJ, Hsieh-Li HM, Potter SS, Sheldon CA. Early orchidopexy restores fertility in Hoxa 11 gene knockout mouse. *J Urol* 2003 Jul;170:302–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796710>
7. Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong A, Bishop CE, McElreavey K, Agoulnik AI. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. *Hum Mol Genet* 2002 Sep;11(19):2309–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12217959>
8. 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, Niessen K, Waag KL. 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, Hallmark N, Walker M, Sharpe RM. 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, González N, Gómez ME, Plaza L, Sanchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol* 1995(6) Jun;75:697–701.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821>
12. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159 Suppl 1:87–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728121>
  13. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT. 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, Hadziselimovic F. 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737515>
  17. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. 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, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007 May 3;356(18):1835–41.
  19. Jones PF. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol* 1995 Jun;75(6):693–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613820>
  20. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. 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>

## 9. ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

### 9.1. Введение

Мужское бесплодие при отсутствии достоверных причин его возникновения (идиопатический ОАТ-синдром) обнаруживается у 44% мужчин с бесплодием.

### 9.2. Эмпирическое лечение

Хотя и имеется большой выбор препаратов для лечения идиопатического мужского бесплодия, научная доказательность эмпирического подхода в терапии невелика [2].

Андрогены, ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды и восполнение магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. Препараты ФСГ [3] и антиэстрогены в комбинации с тестостероном [4] могут оказывать положительное воздействие на определенных пациентов. Тем не менее требуется дальнейшая оценка использования этих препаратов в многоцентровых исследованиях [3, 4].

### 9.3. Рекомендации

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

СР — степень рекомендации.

### 9.4. Литература

1. Pierik FH, van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. 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, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by

- elevated levels of plasma inhibin B. Hum Reprod 2004 Jun;19(6):1431–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117900>
3. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. Fertil Steril 2006 Sep;86(3):728–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782097>
  4. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril 2003 Oct;80(4):914–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556812>

## 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 беременность [1].

Из 4 методов мужской контрацепции 3 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 обратной 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 стремятся [3]:

- предупреждению продукции сперматозоидов путем применения андрогенов, прогестинов и препаратов ГнРГ в различных комбинациях;
- воздействию на фертильность сперматозоидов за счет торможения их созревания в придатках яичек (например, производные нитроимидазола);
- совершенствованию методов барьерной контрацепции; при аллергии на латекс у мужчин могут применяться полиуретановые презервативы, однако у последних вероятность механического повреждения выше [4];
- производству антисперматозоидной контрацептивной вакцины [5];
- ингибированию взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

Все эти подходы являются 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 хирургической контрацепции у мужчин [8]. Перед проведением вазэктомии паре следует предоставить полную информацию о преимуществах и недостатках метода. Телефонный опрос в Австралии обнаружил, что 9,2% мужчин сожалеют о том, что сделали эту операцию [9].

#### 10.2.1. Хирургические техники

Существуют различные техники вазэктомии. Метод с минимально инвазивным доступом – вазэктомия без скальпеля [10]; он ассоциирован с низким уровнем осложнений [11]. Наиболее эффективной окклюзионной техникой является прижигание просвета семявыносящего протока и фасциальная интерпозиция [12–14]. 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, также как и повышение риска системных заболеваний. Повышения риска развития рака предстательной железы у мужчин после вазэктомии не обнаружено [17].

К числу непосредственных местных осложнений, ассоциированных с вазэктомией, относятся гематома, раневая инфекция и эпидидимит, которые развиваются в 5% случаев [15]. О возможных отсроченных осложнениях (например, хроническая тестикулярная боль) [16] пациентов следует предупреждать до операции. Распространенным осложнением является повреждение канальцев придатка яичка, которое ассоциировано с последующим развитием семенной гранулемы 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. Значение концентрации неподвижных сперматозоидов < 10 000/мл, определенной специальным методом, по-прежнему обсуждается [18].

### **10.2.4. Консультирование**

Консультирование в отношении вазэктомии должно затрагивать следующие моменты:

- Вазэктомию следует рассматривать как необратимый метод контрацепции.
- Вазэктомия ассоциирована с низким риском развития осложнений; однако, учитывая элективность (избирательность) этой операции, необходимо до подписания информированного согласия обсудить с мужчиной и его партнершей возможные хирургические риски и осложнения.
- Вазэктомия может быть неэффективной, однако неудачи являются редкостью.
- Парам следует рекомендовать продолжать использование других методов контрацепции до лабораторного подтверждения эффективности хирургической контрацепции (достижение азооспермии).
- Все доступные данные показывают, что вазэктомия при длительном наблюдении не ассоциирована с серьезными нежелательными последствиями для здоровья [15].
- Наиболее эффективной методикой является 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 при хирургической коррекции вазэктомий (до 90%), это зависит от времени, прошедшего между вазэктомией и планируемым вмешательством, типа вазэктомии (например, допускающая восстановление или окончательная), типа восстановления семявыносящего протока (вазовазостомия ли вазоэпидидимостомия) и успешности 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 [20].

### **10.3.1. Роль времени, прошедшего с момента вазэктомии**

Эффективность вазовазостомии достигает 90%. Результаты исследования свидетельствуют о том, что чем больше времени проходит после вазэктомии, тем ниже шансы наступления беременности. Исследовательская группа изучила 1469 пациентов, подвергшихся микрохирургической реконструктивной операции после вазэктомии. По результатам исследования восстановление сперматогенеза и частота наступления беременности составили:

- менее 3 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 97%; частота наступления беременности 76%;
- от 3 до 8 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 88%; частота наступления беременности 53%;
- от 9 до 14 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 79%; частота наступления беременности 44%;
- 15 лет или более после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 71%; частота наступления беременности 30% [21].

### 10.3.2. Эпидидимовазостомия

Со временем шанс вторичной эпидидимальной обструкции повышается. Если наступила вторичная эпидидимальная обструкция, необходимо проведение эпидидимовазостомии в качестве восстановительной операции после вазэктомии (см. разд. 5. Обструктивная азооспермия).

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

При сравнении стоимости и эффективности обоих методов имеющиеся данные однозначно указывают на то, что выполнение микрохирургических восстановительных операций, во-первых, значительно ниже по стоимости, во-вторых, обеспечивает наилучшие шансы на беременность [22, 23]. Использование сперматозоидов, полученных путем аспирации непосредственно из придатка яичка, с последующим выполнением ИКСИ может обеспечивать до 81% беременностей на цикл, при эквивалентности стоимости процедуры затратам на восстановительную операцию.

## 10.4. Заключение

|  |
|--|
| Наилучшим методом лечения поствазэктомического бесплодия по критерию стоимость/эффективность является микрохирургическая операция по восстановлению проходимости семенных путей. |
| Эта операция ассоциирована с высокими шансами наступления беременности.  |
| Беременность достижима после проведения удачных восстановительных операций на семявыносящих протоках.  |
| Применение методов MESA/TESE и ИКСИ следует рассматривать в случаях неэффективности восстановительных операций после вазэктомии.   |
| Все доступные данные указывают на то, что вазэктомия не ассоциирована с тяжелыми отсроченными побочными эффектами [15].  |
| Наиболее эффективной методикой является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока [12–14].  |

## 10.5. Рекомендации

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

СР – степень рекомендации.

## 10.6. 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. Traditional 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, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. Cochrane Database Syst Rev (2006) Jan 25(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. Holden CA, McLachlan RI, Cumming R, Wittert G, Handelsman DJ, de Kretser DM, Pitts M. 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>
  10. Li SQ, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. *J Urol* 1991 Feb;145(2):341–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727>
  11. Nirapathpongorn 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>
  12. Sokal, D, Irsula, B, Hays M, Chen-Mok M, Barone MA: 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>
  13. Barone MA, Irsula B, Chen-Mok M, Sokal DC: Investigator Study Group. Effectiveness of vasectomy using cautery. *BMC Urol* 2004 Jul;19:4:10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885>
  14. Sokal DC, Irsula B, Chen-Mok M, Labrecque M, Barone MA. 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>
  15. 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>
  16. Christiansen CG, Sandlow JL. 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>
  17. Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, Gomez-Lopez LI. 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>
  18. Davies AH, Sharp RJ, Cranston D, Mitchell RG. The long-term outcome following 'special clearance' after vasectomy. *Br J Urol* 1990 Aug;66(2):211–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2390708>
  19. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int* 1999 Feb;83:280–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494>
  20. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. *Urol Int* 2003;70(2):101–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037>
  21. Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. 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>
  22. 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>
  23. 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>

## 11. ИНФЕКЦИИ ДОБАВОЧНЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ (MAGIs)

### 11.1. Введение

Инфекции урогенитального тракта у мужчин относятся к числу потенциально курабельных заболеваний при мужском бесплодии [1–3]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают уретрит, простатит, орхит и эпидидимит. Все они объединены общим понятием – инфекции добавочных мужских половых желез (MAGIs). Однако не существует прямых данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин.

## 11.2. Уретрит

Наиболее частыми возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и вызывающих уретрит, являются *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Ureaplasma (U.) urealyticum* и *Neisseria gonorrhoea* [4]. Случаи уретрита, не связанные с ИППП, могут быть обусловлены раздражением слизистой уретры в результате аллергической реакции, травмы или лечебных манипуляций. Выделения из мочеиспускательного канала и проблемы с опорожнением мочевого пузыря являются начальными симптомами острого уретрита.

### 11.2.1. Диагностика и лечение

Диагноз уретрита устанавливается на основании микроскопии отделяемого из мочеиспускательного канала и анализа первой порции мочи (VB1). Патогномоничными признаками уретрита являются наличие 4 и более лейкоцитов (гранулоцитов)<sup>1</sup>, нейтрофилов и лимфоцитов в поле зрения (при увеличении x1000) в мазке отделяемого из мочеиспускательного канала или 15 гранулоцитов в поле зрения (x400) в мазке осадка 3 мл первой порции мочи. При остром уретрите получение эякулята для определения причин нарушения фертильности нецелесообразно, так как передняя часть уретры заполнена патогенными микроорганизмами и элементами воспаления, что препятствует полноценному анализу [5].

Влияние уретрита на качество эякулята и фертильность не доказано, так как последний контаминирован материалом из пораженной уретры.

Отрицательное влияние микроорганизмов, передающихся половым путем, на сперму все еще обсуждается [1, 6, 7]. Мужская фертильность может нарушаться в результате образования стриктур уретры, расстройств эякуляции [2], развития разного уровня обструкции эякуляторного тракта [8]. Обструкция может развиваться как следствие стриктуры мочеиспускательного канала или в виде очага поражения в задней уретре в области семенного бугорка. В обоих случаях возникают расстройства эякуляции и обструкция дистальных (высоких) отделов семенного тракта [2].

Центры по контролю и профилактике заболеваний в Атланте (США) опубликовали руководство по стандартизации лечения ИППП [9]. В момент осмотра этиологический фактор острого уретрита чаще всего неизвестен, поэтому проводится эмпирическая терапия против наиболее вероятных патогенов. Назначаются фторхинолоны (однократно) с последующим 2-недельным применением доксициклина. Данный режим эффективен и при гонококковой, хламидийной/уреаплазменной инфекции и их сочетании.

## 11.3. Простатит

Простатит – наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет [10].

Традиционно выделяют следующие клинические формы простатита:

- Острый бактериальный простатит (ОБП) и абсцесс предстательной железы как его осложнение.
- Хронический бактериальный простатит (ХБП).
- Небактериальный, или абактериальный, простатит (НБП).
- Простатодиния.

Для улучшения определения и понимания простатита Национальным институтом здоровья (NIH) и Национальным институтом диабета, заболеваний пищеварительной системы и почек (NIDDK) США была разработана классификация простатита (табл. 12).

Таблица 12. Новая классификация синдрома воспаления предстательной железы по NIH/NIDDK\*

| Категории по NIH | Клиническая форма                                  | Описание   |
|------------------|--|--|
| I                | ОБП  | Острая инфекция предстательной железы  |
| II               | ХБП  | Рецидив воспаления предстательной железы   |
| III              | ХБП (СХТБ)   | Нет доказанного бактериального возбудителя   |
| IIIА             | Воспалительный хронический НБП (СPPS)              | Определяются лейкоциты в эякуляте, в секрете предстательной железы, в моче после массажа предстательной железы   |
| IIIВ             | Невоспалительный хронический НБП (СPPS)            | Нет лейкоцитов в эякуляте, в секрете предстательной железы, в моче после массажа предстательной железы   |
| IV               | Асимптоматическое воспаление предстательной железы | Нет симптомов. Воспаление определяется или по данным биопсии простаты, или по наличию лейкоцитов в секрете простаты или эякуляте при обследовании по поводу другой патологии |

\*Адаптировано по Wgenlehner и соавт. [10].

ОБП – острый бактериальный простатит; ХБП – хронический бактериальный простатит; СХТБ – синдром хронической тазовой боли.

<sup>1</sup>К лейкоцитам относят клетки гранулоцитарного, моноцитарного и лимфоидного рядов.

### 11.3.1. Микробиология

ОБП (НИН I), ХБП (НИН II) и, что более значимо, абсцесс предстательной железы, по сути своей представляют группу гетерогенных заболеваний. Наиболее частым возбудителем при бактериальном простатите являются грамотрицательные бактерии, преимущественно *Escherichia coli* [11]. Роль грамположительных бактерий при бактериальном простатите неоднозначна. Хотя энтерококки могут быть причиной бактериального простатита или могут приводить к обострению инфекции мочевых путей (ИМП), роль других грамположительных бактерий вызывает сомнение [11], особенно это касается *S. trachomatis* и *Mycoplasma*, частично *U. urealyticum* [11–15]. Неизвестные бактерии могут рассматриваться как этиологический фактор в развитии хронического идиопатического простатита после исключения типичных бактериальных патогенов [16]. Роль молекулярных методов в выявлении бактериальных патогенов окончательно не определена.

### 11.3.2. Диагностика

Симптомы оценивают по стандартизованным балльным шкалам, главным образом с использованием балльной системы НИН [17]. Процедуры исследования материала включают лабораторный анализ ХБП посредством тестирования 4 образцов для определения локализации бактерий в мочеполовых путях [10, 11]. Оценка производится по количеству бактериальных культур из первой порции мочи (смыв из мочеиспускательного канала), мочевого пузыря (вторая порция) и секрета предстательной железы (как в выделяющемся секрете при массаже, так и в моче после массажа простаты) [12]. Применяется сопоставление количества бактерий и лейкоцитов в моче до и после массажа простаты [18]. Также необходимо совмещать скрининг опорожнения мочевого пузыря (урофлоуметрия) и методы визуализации предстательной железы (ТРУЗИ).

Ключом к диагнозу является наличие лейкоцитов в секрете простаты, в моче после массажа предстательной железы и/или в эякуляте с целью дифференцировки воспалительного или невоспалительного СХТБ.

### 11.3.3. Анализ эякулята

Анализ эякулята (см. разд. 2. Обследование) помогает понять, не является ли простатит частью MAGIS и дает информацию о его качестве. Кроме этого, анализ содержания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную природу СХТБ (НИН IIA против НИН IIIB).

### 11.3.4. Микробиологические находки

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве  $\geq 10^6$  на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе в добавочных мужских половых железах. 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 мочеполового тракта мужчин выделяются и идентифицируются разнообразные микроорганизмы, при этом в большинстве случаев обнаруживается более 1 штамма возбудителей [1]. Время взятия анализа может влиять на уровень представленности микроорганизмов в эякуляте и частоту выделения различных штаммов [19]. В настоящее время идеального диагностического теста для *S. trachomatis* в эякуляте мужчин не создано [14]. В отличие от результатов серологических исследований у женщин антитела к *S. trachomatis* в плазме эякулята не обнаруживаются, если не используются специфические методы [14].

*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 [20]. При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами [15].

### 11.3.5. Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво [21]. 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 (пиоспермия) является признаком воспаления, она не всегда ассоциирована с бактериальной или вирусной инфекцией [7]. Более ранние исследования показали, что повышение уровня лейкоцитов в эякуляте не служит истинной причиной мужского бесплодия [22].

В соответствии с классификацией ВОЗ наличие  $> 1 \times 10^6$  лейкоцитов/мл определяется как лейкоцитоспермия. Только в 2 исследованиях проведен анализ содержания лейкоцитов и их метаболитов в

эякуляте при доказанном простатите [23, 24]; оба исследования показали, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип N1H П1В).

### **11.3.6. Качество эякулята**

Обсуждается отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов. Все исследования показывают противоречивые результаты и не подтверждают негативного влияния хронического простатита на параметры качества сперматозоидов [25–27].

### **11.3.7. Изменения в семенной плазме**

Эластаза в семенной плазме служит биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [1, 28, 29], считается, что верхняя граница нормы (пороговая концентрация) эластазы 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 функциями сперматозоидов [30–32]: корреляций не обнаружено. Следует отметить, что предстательная железа является основным органом продукции ИЛ-6 в семенной плазме.

Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления добавочных мужских желез [33]. Однако увеличение уровней цитокинов прямо не связано с числом лейкоцитов в секрете предстательной железы [34].

### **11.3.8. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез**

Инфекции половых желез могут влиять на их секреторную функцию. Индикаторами нарушения характера нормальной секреции предстательной железы являются: снижение уровня лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и активности альфа-глутамилтрансферазы [1]. Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков [20, 35].

### **11.3.9. Антитела к сперматозоидам**

Определение антител плазмы крови к антигенам сперматозоидов при обследовании по поводу бесплодия у мужчин имеет небольшую ценность. В более ранних сообщениях указывалось на связь между высоким уровнем антител к сперматозоидам в плазме крови и НБП [36, 37]. Тем не менее, за исключением подозрения на хламидийную инфекцию [38], только наличие в анамнезе вазэктомии ассоциировано с образованием антител [39].

### **11.3.10. Радикалы кислорода**

Радикалы кислорода могут быть повышены при хронических урогенитальных инфекциях, ассоциированных с повышенным числом лейкоцитов [40]. Однако их биологическое значение при простатитах остается неясным [1].

### **11.3.11. Лечение**

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов болезни [10, 41]. При нарушениях в составе эякулята у мужчин с воспалительными процессами в урогенитальном тракте назначение андролога должно быть нацелено на:

- редукцию или эрадикацию патогенных микроорганизмов из простатического секрета или эякулята;
- нормализацию лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята для восстановления нарушенной фертильности [42].

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

Только антибиотикотерапия при хроническом простатите (ХБП, N1H II) позволяет устранить симптомы болезни, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов, снизить клеточные и гуморальные параметры воспаления в урогенитальных секретах. Использование альфа-блокаторов для устранения симптомов болезни спорно. Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята [42], не существует доказательств того, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию [1, 43].

## **11.4. Орхит и эпидидимоорхит**

### **11.4.1. Введение**

Орхит – воспаление яичек, ассоциированное с преимущественно лейкоцитарным экссудатом внутри и снаружи семенных канальцев, которое потенциально приводит к тубулярному склерозу. Клинически проявляется болями и увеличением яичек. Хроническое воспаление в семенных канальцах нарушает нормальные процессы сперматогенеза и изменяет количество и качество сперматозоидов [44].

Орхит может стать причиной блокировки сперматогенеза (сперматогенного ареста) [45], который в большинстве случаев носит обратимый характер. Атрофия яичек является следствием тубулярно-го склероза [45].

#### 11.4.2. Диагностика

При эпидидимоорхите, как правило, отмечается односторонняя боль в мошонке [46]. Диагноз выставляют, основываясь на данных анамнеза и пальпации. Ультрасонографически обычно определяются отек, увеличение яичек в размерах. Ультрасонографические исследования не позволяют проводить какую-либо дифференциальную диагностику [47].

#### 11.4.3. Анализ эякулята

Анализ эякулята, включая анализ на лейкоциты, отражает активность воспалительного процесса. Во многих случаях, особенно при остром эпидидимоорхите, отмечается транзиторное уменьшение количества сперматозоидов, снижается их подвижность [44, 46]. ОА вследствие полной двусторонней обструкции семявыносящих путей относится к числу редких осложнений. Орхит, как осложнение эпидемического паротита, может приводить к двусторонней (необструктивной) атрофии яичек [45] и тестикулярной азооспермии. При анализе по поводу гранулематозного орхита обнаруживаются антиспермальные антитела в сыворотке крови.

#### 11.4.4. Лечение

Разработаны стандарты только для терапии острого бактериального эпидидимоорхита и специфического гранулематозного орхита [45] (табл. 11). Применение ряда рекомендуемых режимов устраняет очаги воспаления. К сожалению, не оценено влияние на андрологический статус терапии с применением кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств (например, диклофенак, индометацин и ацетилсалициловая кислота) [47]. При паротитном орхите системная терапия интерфероном альфа-2b предупреждает развитие тестикулярной атрофии и азооспермии [50]. Методом выбора при идиопатическом гранулематозном орхите является хирургическое удаление яичка.

**Таблица 13. Лечение эпидидимоорхита**

| Вариант патологии и возбудитель              | Лечение  |
|--|--|
| • Острый бактериальный эпидидимоорхит        |  |
| <i>N. gonorrhoeae</i>                        | Тетрациклины   |
| <i>C. trachomatis</i>                        | Тетрациклины   |
| <i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>   | Фторхинолоны   |
| • Орхит при паротите                         | Интерферон альфа-2b                                      |
| • Неспецифический хронический эпидидимоорхит | Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства |
| • Гранулематозный (идиопатический) орхит     | Гемикастрация  |
| • Специфические орхиты                       | Лечение основного заболевания                            |

### 11.5. Эпидидимит

#### 11.5.1. Введение

При остром характере процесса воспаление придатка яичка обычно проявляется болью и отеком. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит наиболее часто вызывается *C. trachomatis* или *N. gonorrhoea* (табл. 13) [51, 52]. Эпидидимит, вызванный возбудителями, передающимися половым путем, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с ИМП и чаще наблюдается среди мужчин старше 35 лет, которым проводились эндоуретральные процедуры, операции на мочевыводящих путях или при наличии аномалий мочевых путей [52].

#### 11.5.2. Диагностика

При остром эпидидимите воспаление и отек начинаются обычно в хвосте придатка, затем распространяются на оставшуюся его часть и далее на яичко [46]. В тех случаях, когда этиологическим фактором являются ИППП, от проникновения этой инфекции до вовлечения в патологический процесс придатка яичка могут пройти месяцы. Микробиологическая этиология эпидидимита обычно подтверждается при окраске по Граму отделяемого из уретры и при посеве на стерильность средней порции мочи на грамтрицательные микроорганизмы [51, 52]. Если в мазках присутствуют внутриклеточно расположенные грамтрицательные диплококки, это свидетельствует о наличии гонококковой инфекции. Присутствие в мазке только нейтрофилов говорит о негонококковом уретрите; примерно у 2/3 таких пациентов выявляется хламидийная инфекция (*C. trachomatis*) [53].

### 11.5.3. Анализ эякулята

Анализ эякулята по критериям ВОЗ должен включать анализ лейкоцитов, выявляющий активность воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается транзиторное снижение числа сперматозоидов и их подвижности [46, 48, 51]. Ипсилатеральный орхит может стать причиной легких изменений качества эякулята (табл. 14) [56].

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

Таблица 14. Острый эпидидимит и его влияние на параметры спермы

| Авторы                    | 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                            |
| Соорег и соавт. [59]      |                    |             |            | Снижение активности эпидидимальных маркеров: альфа-глюкозидазы, L-карнитина |

### 11.5.4. Лечение

Назначение антибиотиков показано до получения результатов бактериального анализа (табл. 13). Лечение эпидидимита складывается из:

- эрадикации возбудителя инфекции;
- устранения симптомов 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 *C. trachomatis*, следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера [60].

### 11.6. Заключение

|   |
|---|
| Не существует четких данных о связи уретрита и простатита с бесплодием у мужчин.  |
| 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. |

### 11.7. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| В большинстве случаев на момент постановки диагноза этиология острого уретрита неизвестна, поэтому назначается эмпирическая терапия в виде однократной дозы фторхинолонов, с последующим 2-недельным курсом лечения доксициклином. Лечение эффективно как при гонококковой, так и при сочетающейся с ней хламидийной/уреаплазменной инфекцией [9]. | В  |
| Антибактериальная терапия ХБП обеспечивает купирование симптоматики, эрадикацию микроорганизмов и снижение клеточных и гуморальных параметров воспаления в урогенитальных секретах [61–64].  | В  |
| Хотя антибактериальная терапия пациентов с MAGIs может привести к улучшению качества эякулята, она не обязательно увеличит вероятность естественного зачатия [1, 43].  | В  |
| С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный <i>N. gonorrhoea</i> или <i>C. Trachomatis</i> , следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера [60].  | В  |

СР – степень рекомендации.

## 11.8. 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.
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. Schiefer HG. Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification. *Andrologia* 1998;30(Suppl 1):7–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629437>
5. Chambers RM. The mechanism of infection in the urethra, prostate and epididymis. In: Keith LG, Berger GS, Edelman DA (eds). *Infections in Reproductive Health: Common Infections*. Lancaster: MTP Press, pp. 283–96.
6. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril* 1997 Aug;68(2):205–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240243>
7. Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, van der Veen F. 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>
8. Purvis K, Christiansen E. The impact of infection on sperm quality. *J Br Fertil Soc* 1995;1:31–41.
9. Krieger JN. New sexually transmitted diseases treatment guidelines. *J Urol* 1995 Jul;154(1):209–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776428>
10. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. 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>
11. Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis—an infectious disease? *J Antimicrob Chemother* 2000 Aug;46(2):157–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10933636>
12. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl 3):119–25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055646>
13. Bruce AW, Reid G. Prostatitis associated with *Chlamydia trachomatis* in 6 patients. *J Urol* 1989 Oct;142(4):1006–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2677408>
14. 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>
15. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996 Oct;23(4):671–84;quiz 683–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909826>
16. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996 Dec;34(12):3120–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8940458>
17. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, O’Leary MP. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaboration Research Network. *J Urol* 1999 Aug;162(2):369–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411041>
18. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage—a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2000 Feb;55(2):175–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688073>
19. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, LcLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG. 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>
20. Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. 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>
21. 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>
  22. 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>
  23. Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. 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/8243688>
  24. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. 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>
  25. Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia* 1984 Sep–Oct;16(5):417–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6496959>
  26. 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>
  27. Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. 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>
  28. Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M. 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>
  29. 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>
  30. Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. 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>
  31. Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. 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>
  32. Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben Chetrit A, Ron M. 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>
  33. Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, Comhaire F. 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>
  34. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. 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>
  35. 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>
  36. Jarow JP, Kirkland JA, 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>
  37. 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>
  38. 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>
  39. 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>
  40. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. 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>
41. 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>
  42. 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>
  43. 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>
  44. 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>
  45. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol 4. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 546–56.
  46. [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):51–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385>
  47. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. [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>
  48. Weidner W, Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol. 3. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 92–5.
  49. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis. *Hum Reprod* 1995 Aug;10(8):2072–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567844>
  50. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27(2):174–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7744163>
  51. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;121(6):750–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379366>
  52. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650–62.
  53. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34(Suppl 1):111–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3481311>
  54. Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis. *Fertil Steril* 1968 Sep–Oct;19:748–57.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5676481>
  55. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 1991;19(3):204–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855525>
  56. 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>
  57. Ludwig G, Haselberger J. [Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis]. *Fortschr Med* 1977 Feb 17;95(7):397–9. [Article in German].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/849851>
  58. 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>
  59. 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>
  60. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. 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>

61. Schneede P, Tenke P, Hofstetter AG. Urinary Tract Infection Working Group of the Health Care Office of the European Association of Urology. Sexually transmitted diseases (STDs)—a synoptic overview for urologists. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):1–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814668>
62. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Bjerkling-Johansen TE, Hochreiter WW, Krieger JN, Lobel B, Naber KG, Nickel JC, Potts JM, Tenke P, Hart C. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;(Suppl 2):1–4.
63. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O’Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE, Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004 Oct 19;141(8):581–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492337>
64. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1594–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017228>

## 12. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ И МИКРОКАЛЬЦИНАТЫ ЯИЧЕК

### 12.1. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие

Герминогенные опухоли, наиболее распространенные злокачественные опухоли яичка среди мужчин 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, которые, если их не лечить, в дальнейшем прогрессируют в инвазивную герминогенную опухоль [1, 2].

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

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, ассоциирован 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]. Орхидэктомия увеличивает риск азооспермии у мужчин, сперматозоиды у которых обнаруживались до удаления яичка, пораженного опухолью. Поэтому необходимо производить криоконсервацию сперматозоидов до выполнения операции (см. разд. 14. Криоконсервация сперматозоидов). 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 контрлатеральном 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 3 курсов химиотерапии и/или облучение ретроперитонеальных лимфатических узлов. Риск развития гипогонадизма наиболее выражен в течение 6–12 мес после лечения. Показано, что функция клеток Лейдига может улучшаться после 2-летнего периода наблюдения, поэтому обоснованным будет назначение заместительной андрогенотерапии до тех пор, пока у пациента имеются признаки 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 микрокальцификации в общей популяции неизвестна, предполагается, что она встречается довольно редко. Тем не менее ультразвуковые признаки тестикулярного микролитиаза (ТМ) часто обнаруживаются у мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, дисгенезией гонад, бесплодием, перекрутом яичек и их атрофией, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом, варикоцеле, кистами придатка яичка, легочным микролитиазом и неходжкинской лимфомой. Микролиты обнаруживаются чаще 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 обнаруживаются очаги CIS, особенно в случаях двустороннего микролитиаза [20]. И хотя ТМ чаще обнаруживается у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка, 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. Высокий риск развития ГОЯ имеется у мужчин с бесплодием и двусторонним ТМ, атрофией яичек, крипторхизмом и наличием в анамнезе ГОЯ и контрлатерального ТМ [21].

### 12.4. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| Пациентов, у которых выявлен ТМ, 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 контрлатеральной стороне [21].   | В  |
| При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с ТМ и ассоциированными поражениями следует выполнять биопсию яичка или орхидэктомия.  | 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 [15]. | В  |
| У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма и сексуальной дисфункции, в связи с чем необходимо оставлять их под наблюдением врача [10, 11].   | В  |

СР – степень рекомендации.

### 12.5. Литература

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. Giwercman 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>
6. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman 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>
7. Eberhard J, Stahl O, Giwercman Y, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, Lundin KB, Flodgren P, Giwercman 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>
  8. 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 – это гетерогенная группа заболеваний, являющихся одной из важных причин мужского бесплодия, в основе которых могут быть как органические, так и психологические нарушения.

### 13.2. Классификация и этиология

#### 13.2.1. Анэякуляция

Анэякуляция – полное отсутствие как антеградной, так и ретроградной эякуляции. Анэякуляция является следствием нарушения эмиссии эякулята из семенных пузырьков, предстательной железы и семявыбрасывающих протоков в уретру. Истинная анэякуляция обычно ассоциирована 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. 15).

Таблица 15. Этиология анэякуляции

| Нейрогенная   | Лекарственно-ассоциированная   |
|---|--------------------------------|
| • Повреждение спинного мозга                            | • Антигипертензивные препараты |
| • Повреждение «конского хвоста»                         | • Антипсихотические препараты  |
| • Забрюшинная лимфаденэктомия                           | • Антидепрессанты              |
| • Операции на аорте или по поводу подковообразной почки | • Алкоголь                     |
| • Операции на толстой кишке                             |                                |
| • Рассеянный склероз                                    |                                |
| • Болезнь Паркинсона                                    |                                |
| • Автономная нейропатия (диабетическая)                 |                                |

#### 13.2.2. Аноргазмия

Аноргазмия – это невозможность достижения оргазма. Аноргазмия может служить причиной анэякуляции. Аноргазмия часто носит первичный характер и обычно является результатом действия психологических факторов. 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 психотропных и антигипертензивных средств [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 (табл. 16).

Таблица 16. Этиология ретроградной эякуляции

| Нейрогенная                     | Фармакологические средства            |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| • Повреждение спинного мозга    | • Антигипертензивные препараты        |
| • Повреждение «конского хвоста» | • Антагонисты альфа1-адренорецепторов |

|   |  |
|---|--|
| • Рассеянный склероз                              | • Антипсихотические препараты                  |
| • Автономная нейропатия (ювенильный диабет)       | • Антидепрессанты                              |
| • Забрюшинная лимфаденэктомия                     |  |
| • Симпатэктомия                                   |  |
| • Операции на толстой кишке                       |  |
| <b>Патология мочеиспускательного канала</b>       | <b>Несостоятельность шейки мочевого пузыря</b> |
| • Эктопическое уретероцеле                        | • Врожденный дефект/дисфункция шейки           |
| • Стриктура уретры                                | • Экстрофия мочевого пузыря                    |
| • Клапан уретры или гиперплазия семенного бугорка | • Резекция мочевого пузыря                     |
| • Врожденный дефицит бета-гидроксилазы допамина   | • Простатэктомия                               |

### 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 редуцирована, типичные ритмические сокращения, ассоциированные с эякуляцией, отсутствуют, но могут отмечаться при уретральной обструкции. Астеническая эякуляция связана с нейрогенными причинами или с патологией мочеиспускательного канала (см. табл. 16). При астенической эякуляции качество эякулята обычно не изменяется.

### 13.2.6. Преждевременная эякуляция

Преждевременная эякуляция – неспособность контролировать наступление оргазма и эякуляции на протяжении «достаточного» периода времени после начала полового акта. Считается, что не существует четкой нормы продолжительности полового акта, пациенты завершают его за несколько фрикций или даже до введения полового члена во влагалище. Преждевременная эякуляция может быть органической (например, связанная с простатитом) или психогенной, первичной или приобретенной, партнерзависимой или неселективной, может сочетаться или не сочетаться с эректильной дисфункцией. Преждевременная эякуляция при интравагинальной эякуляции не влияет на фертильность. Для более подробного обсуждения данной темы советуем обратиться к Клиническим рекомендациям EAU (разд. Мужские сексуальные дисфункции).

### 13.2.7. Болезненная эякуляция

Болезненная эякуляция, как правило, приобретенное состояние, часто сочетающееся с симптомами дизурии (нижних мочевых путей) [6]. Она характеризуется болевыми ощущениями в промежности, уретре, наружном отверстии мочеиспускательного канала [7], иногда является причиной сексуальной дисфункции. Это состояние может быть вызвано обструкцией семявыбрасывающего протока, всеми формами хронического простатита/СХТБ, уретритом, уретроцеле, действием антидепрессантов и психологическими проблемами.

## 13.3. Диагностика

Рекомендуется диагностическое обследование, включающее следующий перечень мероприятий.

### 13.3.1. Анамнез

Необходимо тщательно опросить пациента о наличии у него 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 провести изучение психосексуального статуса пациента (образование, уровень интеллекта, предшествующие психологические травмы и аффективные реакции в анамнезе, психотерапия в анамнезе).

### 13.3.2. Физикальный осмотр

Проводится осмотр гениталий, 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 обследование

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 проводится бактериологическое исследование [8].

### 13.3.5. Дополнительные методы диагностики

Данный вариант обследования включает:

- нейрофизиологические тесты (ответ на возбуждение бульбокавернозных тел и вызванный соматосенсорный потенциал дорзального 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 во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). Для выбора лечебной тактики 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 можно назначить тамсулозин [9]. Необходимо проводить лечение урогенитальных инфекций (например, в случаях болезненной эякуляции) [8]. При преждевременной эякуляции, которая проявляется в зависимости от уровня серотонина, можно назначить селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [10]. 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 местные анестезирующие агенты, которые удлиняют время достижения интравагинальной эякуляции или используются СИОЗС (например, пароксетин, сертралин, флуоксетин), поведенческая психотерапия.

### 13.6.2. Ретроградная эякуляция

При отсутствии спинальной патологии, деформаций и аномалий уретры, а также медикаментозной причины ретроградной эякуляции терапия должна быть направлена на стимуляцию антеградной эякуляции (табл. 17). В качестве альтернативы пациент может поддерживать нормальную (антеградную) эякуляцию при наполненном мочевом пузыре, когда шейка мочевого пузыря в достаточной степени закрыта [11].

Таблица 17. Медикаментозная терапия ретроградной эякуляции

|  |
|--|
| • 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 непереносима;
- 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. Пациента просят всушить в половой акт или мастурбировать с целью получения эякулята. В течение 10 мин после эякуляции пациент должен помочиться. Мочу центрифугируют и полученную суспензию переносят в 0,5 мл среды Тироде или Хэма F-10. Сразу же после этого производят внутриматочную инсеминацию [17]. Также можно катетеризировать мочевого пузыря и инстиллировать в него 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 [18]. Если качество эякулята недостаточное (низкое) для успеха внутриматочной инсеминации, требуется использование программ ЭКО (например, ИКСИ) со свежими или криоконсервированными сперматозоидами.

### 13.6.3. Анэякуляция

Медикаментозное лечение и психотерапия анэякуляции, вызванной нейропатией или предшествующим оперативным вмешательством (лимфаденэктомия), не всегда бывают эффективными. Во всех этих случаях, а также у мужчин с поражением спинного мозга, 1-й линией терапии является вибростимуляция (например, аппликация вибратора на половой член).

При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс [19], который возможен только при интактном пояснично-крестцовом сегменте 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, то 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 из семявыносящего протока путем аспирации [22] (см. разд. 5. Обструктивная азооспермия) или из смывов из просвета семявыносящего тракта [23].

Если эякулят получить не удастся, имеется эпидидимальная обструкция или тестикулярная недостаточность, методом выбора является проведение TESE [8, 24]. Анэякуляция вследствие операций по поводу опухоли яичка или рака прямой кишки может быть предотвращена выполнением односторонней лимфаденэктомии или применением нервосберегающих методик [24].

## 13.7. Заключение

Расстройства эякуляции с высокой эффективностью лечатся применением разнообразных лекарственных препаратов и методов физической стимуляции.

## 13.8. Рекомендации

|  | СР |
|--|----|
| Этиотропную терапию эякуляторных нарушений следует проводить до сбора эякулята и применения ВРТ.   | В  |
| Преждевременная эякуляция хорошо купируется использованием анестезирующих кремов или СИОЗС [22].   | А  |
| У мужчин с повреждением спинного мозга наиболее эффективными методами достижения эякуляции являются вибростимуляция полового члена и трансректальная электростимуляция перипростатических нервных сплетений. | В  |

СР — степень рекомендации.

### 13.9. 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, p. 205–21.
3. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, p. 319–36.
4. Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. *J Androl* 1994 Nov-Dec;15(Suppl):63–8.  
<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 18;(4):CD003382.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050>
6. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; 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 Joliniere J, Buvat J. [Painful ejaculation. Researching organic causes]. In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions]. Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 129–34. [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. Perimenis P, Gyftopoulos K, Ravazoula P, Athanassopoulos A, Barbalias G. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility. *Urol Int* 2001;67(2):184–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490221>
10. 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>
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, Cvitkovic P, Kovacic M. 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. Schill WB. Diagnosis and treatment of ejaculatory sterility. In: Paulson JD, Nigro-Vilar A, Lucena E, Martini L (eds). *Andrology. Male Fertility and Sterility*. Orlando: Academic Press, 1986, p. 599–617.
18. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1954 Jan–Feb;6(1):37–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13220644>
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, p. 240–54.
21. Denil J, Kuczyk MA, Schultheiss D, Jibril S, Kupker W, Fischer R, Jonas U, Schlosser HW, Diedrich K. 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, Schilling MK, Netzer P, Buchler MW. 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 (ЭЯКУЛЯТА)

### 14.1. Определение

Криоконсервация – это хранение биологических материалов при температуре близкой к абсолютному нулю (например,  $-80$  или  $-196^{\circ}\text{C}$  (температура кипения жидкого азота)), при которой биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прекращаются. При температуре  $-196^{\circ}\text{C}$  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 (сперматозоидов) в 1950-х гг. Первая беременность, наступившая от эякулята после криоконсервации, описана в 1954 г. [1]. В репродуктивной медицине подвергать криоконсервации можно следующие ткани: семенная жидкость (эякулят), ткань яичка или яичников и эмбрионы на ранних стадиях развития.

### 14.3. Показания к хранению

Эякулят принимают на хранение во многих клиниках по следующим показаниям.

- Перед потенциально стерилизующей химиотерапией [2] или лучевой терапией 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).
- Для мужчин с прогрессирующим снижением качества эякулята в результате заболеваний, ассоциированных с риском последующей азооспермии (к примеру, гигантские аденомы гипофиза, краниофарингеомы, синдром «пустого турецкого седла», хронические нефропатии, неконтролируемый сахарный диабет, рассеянный склероз).
- Для мужчин с параличом, когда эякулят получен с помощью трансректальной электростимуляции.
- Для мужчин с психогенной анэякуляцией, после получения сперматозоидов с помощью электростимуляции эякуляции или с использованием хирургических процедур по выделению сперматозоидов.
- После терапии гонадотропином у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом в случае успешной индукции сперматогенеза.
- Для мужчин с НОА шанс выделить сперматозоиды с использованием техники TESE составляет приблизительно 60–70%; криоконсервация может быть использована для выделения сперматозоидов для ИКСИ в количестве, позволяющем избежать дополнительной индукции суперовуляции у партнерши. Криоконсервация также применяется во избежание повторных процедур по выделению сперматозоидов в будущем.
- При любой ситуации, когда сперматозоиды получены с использованием хирургических процедур по их выделению (например, из-за неудач восстановительной операции после вазэктомии или в некоторых случаях эпидидимальной обструкции, не устранимой хирургическим путем).
- Криоконсервация и 3–6 мес карантинного периода при хранении донорского эякулята снижают риск передачи инфекций; в большинстве стран свежий 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, так как 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 редуцирования процесса формирования кристаллов льда, до заморозки добавляется специальный раствор для криоконсервации. Различные растворы для криоконсервации доступны в продаже, большинство из них 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 метод [9, 10]: в течение 10 мин образцы предварительно держатся в парах жидкого азота, до их непосредственного погружения в жидкий азот\*.
- Медленный метод [11]: постепенное замораживание в паровой фазе жидкого азота в течение 40 мин.
- Программное (автоматическое, аппаратное) 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 приносить программы по контролю за качеством.

С увеличением длительности хранения и 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 microTESE получают совсем небольшое количество сперматозоидов, поэтому выбор делается 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.

После хирургической экстракции сперматозоидов более эффективна их заморозка 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 является взятие материала для хранения только у пациента, которому был проведен бактериальный анализ эякулята и подтверждена его стерильность. Донорские образцы следует тестировать на вирусы (гепатита В и С, ВИЧ) и ИППП (*C. trachomatis*, гонорея, сифилис). До получения результатов микробиологических анализов образцы должны храниться в индивидуальных карантинных емкостях [15] (<http://www.hfea.gov.uk/cps/rde/xchg/SID-3F57D79B-F88B22E/hfea/hs.xsl/576.html>). Некоторые лаборатории используют дополнительные меры предосторожности в виде двойного обертывания соломинок перед заморозкой. Этот дорогостоящий вариант может влиять на процесс замораживания и, таким образом, снижает качество эякулята после размораживания. 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 начала 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 сперму. Нужно отметить, что передача ВИЧ детям при использовании ВИЧ-положительного эякулята 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

\*В русскоязычной литературе применяется термин «витрификация» – метод сверхбыстрого замораживания живых объектов – переход внутриклеточной жидкости в желеобразное состояние, минуя фазу кристаллизации (*ред.*).

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 прежнего качества. Степень предосторожности зависит от оснащенности и ресурсов лаборатории, при возможности следует соблюдать следующие меры безопасности.

- Все используемые для хранения емкости необходимо оснастить системой оповещения, которая активируется при повышении температуры или утечке жидкого азота.
- Система оповещения персонала в лаборатории должна функционировать 24 ч в сутки 365 дней в году.
- Идеально, если имеются запасные контейнеры для хранения, в которые можно будет переместить образцы при повреждении прежней емкости.

#### 14.4.5. «Сиротские» (орфанные) образцы

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

Наилучшим вариантом следует считать инструкции владельца, в которых указывается, сколько должен храниться материал и что с ним делать в случае смерти владельца или при его исчезновении из поля зрения. В некоторых странах от владельцев требуют подписания инструкций-соглашений. Варианты использования образцов владельца определяются законами страны, возможностями их присвоения во всех возможных ситуациях; они включают:

- указание на то, что данный образец должен быть уничтожен;
- использование данного образца женой или партнером;
- использование данного образца в исследовательских целях;
- дар данного образца для помощи другой бесплодной паре.

#### 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 разморозки 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 семенной плазмы [13].

#### 14.6. Заключение

- Целью криоконсервации эякулята является последующее его использование во ВРТ.
- Методы криоконсервации не оптимальны, дальнейшая работа должна быть направлена на улучшение деятельности банков спермы в этом направлении.

#### 14.7. Рекомендации

|   | СР |
|---|----|
| Криоконсервацию эякулята следует выполнять мужчинам с запланированным проведением химиотерапии, лучевой терапии или оперативных вмешательств, которые могут влиять на сперматогенез и стать причиной нарушений эякуляции.   | В  |
| Если криоконсервация недоступна в клинике пребывания, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала терапии.   | С  |
| При криоконсервации в договор/информированное согласие необходимо включать пожелания пациента о судьбе образца, если мужчина погибнет или исчезнет из поля зрения.  | С  |
| Необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении риска передачи вирусных ИППП или других инфекций через криоконсервированный материал от донора к реципиенту и предотвращать контаминацию хранимых образцов. Эти меры предосторожности включают тестирование пациента и использование быстрого тестирования и карантина образцов, пока не будут известны результаты тестов. Образцы от гепатит-, ВИЧ-положительных мужчин не следует хранить в том же контейнере, что и образцы от мужчин, у которых результаты тестов отрицательные. | С  |

СР – степень рекомендации.

#### 14.8. 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13210484>
2. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005 Aug;104(3):521–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968690>
3. Desrosiers P, Legare C, Leclerc P, Sullivan R. 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, Bollendorf A. 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 12;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.  
<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 Apr;18(6):775–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973>
12. Henry MA, Noiles EE, Gao D, Mazur P, Critser JK. 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, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Mahmud S, Oyede AW. 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, Agarwal A. 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?dopt=AbstractPlus>
15. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod* 1999 Dec;14(12):2941–3.  
<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>

## 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  
ГСПП – 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 предоставили 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 (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.