

Руководство по Мужскому Бесплодию

G.R. Dohle, A. Jungwirth, Z. Kopa,
A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave



European
Association
of Urology

Рекомендации по мужскому бесплодию

G.R. Dohle, A. Jungwirth, Z. Kopa,
A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave

*Перевод к.м.н. Узбекова К.К., Элова А. А.
Под редакцией профессора Исмаилова С.И.*

**Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский
Центр Эндокринологии МЗ РУз**

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	6
1.1 Определение	6
1.2 Эпидемиология, этиология	6
1.3 Прогностические факторы	7
1.4 Рекомендации	7
1.5 Ссылки.	7
2. ОБСЛЕДОВАНИЯ	8
2.1 Спермограмма	8
2.1.1 Частота проведения анализа спермы	8
2.2 Рекомендации	9
2.3 Ссылки	9
3. ПЕРВИЧНОЕ СПЕРМАТОГЕННОЕ НАРУШЕНИЕ	10
3.1 Определение	10
3.2 Этиология	10
3.3 Анамнез и физикальное обследование	10
3.4 Обследование	11
3.4.1 Спермограмма	11
3.4.2 Гормональные исследования	11
3.4.3 Биопсия яичка	11
3.5 Выводы	12
3.6 Рекомендации	12
3.7 Ссылки	12
4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ	15
4.1 Введение	15
4.2 Хромосомные нарушения	15
4.2.1 Хромосомные нарушения спермы	15
4.2.2 Аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера и варианты [мазоицизм 47,XXY; 46,XY; 47,XXY])	15
4.2.3 Аутомсомные аномалии	16
4.2.4 Транслокации	16
4.3 Генетические дефекты	16
4.3.1 X - хромосомные генетические нарушения и мужская фертильность	16
4.3.2 Синдром Каллмана	16
4.3.3 Нечувствительность к андрогенам, синдром Рейфенштейна	17
4.3.4 Прочие X расстройства	17
4.4. Y гены и мужское бесплодие	17
4.4.1 Введение	17
4.4.2 Клинические проявления Y микроделеций	17
4.4.2.1 Тестирование на Y микроделеции	18
4.4.2.2 Выводы	18
4.4.3 Аутомсомальные дефекты с тяжелыми фенотипическими нарушениями и бесплодием.	18
4.5 Мутации муковисцидоза и мужское бесплодие.	19
4.6 Одностороннее или двустороннее отсутствие (аномалии протоков и аномалии почек)	20
4.7 Другие заболевания одного гена	20
4.8 Неизвестные генетические расстройства	21
4.9 Генетические и ДНК аномалии спермы	21
4.10 Генетическое консультирование и ИКСИ	21
4.11 Выводы	21
4.12 Рекомендации	21
4.13 Ссылки	22
5. ОБСТРУКТИВНАЯ АЗОСПЕРМИЯ	26
5.1 Определение	26
5.2 Классификация	27

5.2.1 Интраэпидидимальная обструкция	27
5.2.2 Эпидидимальная обструкция	27
5.2.3 Обструкция семявыносящих протоков	27
5.2.4 Обструкция эякуляторного протока	27
5.2.5 Функциональная обструкция дистальных семенных протоков	28
5.3 Диагностика	28
5.3.1 История болезни (Анамнез)	28
5.3.2 Клиническое обследование	28
5.3.3 Спермограмма	28
5.3.4 Уровни гормонов	29
5.3.5 УЗИ	29
5.3.6 Биопсия яичка	29
5.4 Лечение	30
5.4.1 Интраэпидидимальная обструкция	30
5.4.2 Эпидидимальная обструкция	30
5.4.3 Проксимальная обструкция	30
5.4.4 Обструкция дистальных семявыносящих протоков	31
5.4.5 Обструкция эякуляторного протока	31
5.5 Выводы	31
5.6 Рекомендации	31
5.7 Ссылки	32
6. ВАРИКОЦЕЛЕ	34
6.1 Введение	34
6.2 Классификация	34
6.3 Диагностика	34
6.4 Основные обсуждения	34
6.5 Лечение	35
6.6 Выводы	36
6.7 Рекомендации	36
6.8 Ссылки	36
7. ГИПОГОНАДИЗМ	38
7.1 Введение	38
7.2 Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и терапевтическое лечение.	39
7.3 Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и терапевтическое лечение.	40
7.4 Выводы	40
7.5 Рекомендации	41
7.6 Ссылки	41
8. КРИПТОРХИЗМ	41
8.1 Введение	41
8.2 Распространение крипторхизма	42
8.3 Опущение и неопущение яичек	42
8.4 Гормональный контроль опущения яичек	42
8.5 Патологические изменения в неопущенных яичках	42
8.5.1 Дегенерация герминативных (зародышевых) клеток	42
8.5.2 Взаимосвязь с бесплодием	42
8.5.3 Опухоли зародышевых (герминативных) клеток	43
8.6 Лечение неопущенных яичек	43
8.6.1 Гормональное лечение	43
8.6.2 Хирургическое лечение	44
8.7 Выводы	44
8.8 Рекомендации	44
8.9 Ссылки	44
9. ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ	45

9.1 Введение	45
9.2 Эмпирическое лечение	45
9.3 Рекомендации	46
9.4 Ссылки	46
10. МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ	46
10.1 Введение	46
10.2 Вазэктомия	47
10.2.1 Хирургические методы	47
10.2.2 Осложнения	47
10.2.3 Неудачная вазэктомия	47
10.2.4 Консультации	47
10.3 Вазэктомия обратно	48
10.3.1 Длительность с момента вазэктомии	48
10.3.2 Эпидидимовазостомия	48
10.3.3 Микрохирургическая обратная вазэктомия по сравнению с извлечением сперматозоидов из придатка яичка и ИКСИ	48
10.4 Выводы	48
10.5 Рекомендации	49
10.6 Ссылки	49
11. ИНФЕКЦИИ ПРИДАТОЧНЫХ МУЖСКИХ ЖЕЛЕЗ	50
11.1 Введение	50
11.2 Уретриты	50
11.2.1 Диагностика и лечение	50
11.3 Простатит	51
11.3.1 Микробиология	52
11.3.2 Диагностика	52
11.3.3 Анализ эякулята	52
11.3.4 Микробиологические данные	52
11.3.5 Лейкоциты	53
11.3.6 Качество спермы	53
11.3.7 Изменения семенной плазмы	53
11.3.8 Нарушения железистой секреции	53
11.3.9 Спермальные антитела	54
11.3.10 Реактивные формы кислорода	54
11.3.11 Лечение	54
11.4 Орхиты и эпидидимо-орхиты	54
11.4.1 Введение	54
11.4.2 Диагностика	54
11.4.3. Анализ эякулята	55
11.4.4 Терапия	55
11.5 Эпидидимиты	55
11.5.1 Введение	55
11.5.2 Диагностика	55
11.5.3 Анализ эякулята	56
11.5.4 Лечение	56
11.6 Выводы	56
11.7 Рекомендации	57
11.8 Ссылки	57
12. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ ЗАРОДЫШЕВЫХ (ГЕРМИНАТИВНЫХ) КЛЕТОК И ТЕСТИКУЛЯРНАЯ МИКРОКАЛЬЦИФИКАЦИЯ	60
12.1 Злокачественные опухоли герминативных клеток и мужское бесплодие	60
12.2 Рак зародышевых клеток и репродуктивная функция	60
12.3 Микролитиаз яичек	60
12.4 Рекомендации	61
12.5 Ссылки	62

13. НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ	63
13.1 Определение	63
13.2 Классификация и определение	63
13.2.1 Анэякуляция	63
13.2.2 Аноргазмия	63
13.2.3 Запоздалая эякуляция	63
13.2.4 Ретроградная эякуляция	63
13.2.5 Астеническая эякуляция	64
13.2.6 Преждевременная эякуляция	64
13.2.7 Болезненная эякуляция	64
13.3 Диагностика	65
13.3.1 История заболевания (анамнез)	65
13.3.2 Физикальное обследование	65
13.3.3 Анализ мочи после эякуляции	65
13.3.4 Микробиологические тесты	65
13.3.5 Дополнительные диагностические манипуляции	65
13.4 Лечение	66
13.5 Этиологическое лечение	66
13.6 Симптоматическое лечение	66
13.6.1 Преждевременная эякуляция	66
13.6.2 Ретроградная эякуляция	66
13.6.3 Анэякуляция	67
13.7 Выводы	67
13.8 Рекомендации	68
13.9 Ссылки	68
14. КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМЫ	69
14.1 Определение	69
14.2 Введение	69
14.3 Показания к хранению	69
14.4 Меры предосторожности и хранение	70
14.4.1 Замораживание и процесс размораживания	70
14.4.2 Криоконсервация небольшого количества спермы	71
14.4.3 Тестирование на инфекцию и предотвращение перекрестного заражения	71
14.4.4 Предохранительные меры, предотвращение потери сохраненных материалов	71
14.4.5 «Сиротские» образцы	72
14.5 Биологические аспекты	72
14.6 Заключение	72
14.7 Выводы	72
14.8 Ссылки	72
15. УРОВНИ ДОКАЗАННОСТИ И СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ РУКОВОДСТВА	74
15.1 Ссылки	74
16. АББРЕВИАТУРА ИСПОЛЬЗУЕМАЯ В ТЕКСТЕ	75

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 Определение

Бесплодием считается – неспособность сексуально активным, не предохраняющимся супружеским парам - достижения беременности в течение одного года (ВОЗ) (1).

1.2 Эпидемиология, этиология

Около 15% супружеских пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются к врачу с целью лечения бесплодия.

В конечном итоге 5% остаются бездетными. Бесплодие влияет как на мужчин, так и на женщин. У 50% бесплодных пар, мужской фактор бесплодия сопровождается аномальными параметрами спермы. Фертильный партнер может компенсировать проблемы фертильности мужчин и, следовательно, бесплодие обычно проявляется тогда, если у обоих партнеров снижена фертильность (1).

Мужская фертильность может быть снижена в результате:

- врожденных или приобретенных урогенитальных нарушений (в том числе обструкции и дисгенезии яичек);
- урогенитальных инфекций;
- увеличения температуры мошонки (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринных нарушений;
- генетических аномалий;
- иммунологических факторов; (1).

В 44% случаев не выявлены факторы возникновения мужского бесплодия, (идиопатическое мужское бесплодие). Это мужчины из анамнеза не имевшие, какие либо репродуктивные нарушения, также с нормальными показателями физикальных и лабораторных исследований.

Таблица 1: Распределение мужского бесплодия по этиологии среди 7057 мужчин

Этиология	%
Сексуальные факторы	1.7
Урогенитальные инфекции	6.6
Врожденные аномалии	2.1
Приобретенные факторы	2.6
Варикоцеле	12.3
Эндокринные нарушения	0.6
Иммунологические факторы	3.1
Другие нарушения	3.0
Идиопатические нарушения спермы (синдром ОАТ), или нарушения без выявленной причины	75.1

ВОЗ (2000) (1).

ОАТ - олиго-астено-тератозооспермия.

Однако анализ спермы показывает снижение количества сперматозоидов (олигоспермия), снижение подвижности (астенозооспермия) и повышение количества патологических форм (тератозооспермия); эти спермальные нарушения обычно встречаются вместе и называются синдромом олигоастенотератозооспермии (ОАТ). В (таблице 1) суммированы основные причины (факторы) мужского бесплодия. Причинами идиопатического бесплодия могут быть эндокринные нарушения, загрязнение внешней среды, реактивные формы кислорода или генетические отклонения.

1.3 Прогностические факторы

Прогностическими факторами мужского бесплодия являются:

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

Если длительность бесплодия > 4х лет при незащищенном половом акте, то частота зачатия в месяц равна 1,5%. Во многих западных странах, женщины откладывают первую беременность, пока они не закончат свое образование и разовьют карьеру. Женский возраст является наиболее важным составляющим, влияющий на результат оплодотворения (2). При сравнении с женщинами 25 лет, наблюдается снижение потенциала фертильности до 50% в возрасте 35 лет; еще до 25% при 38 годах, и < 5% при 40 годах.

1.4 Рекомендации (3)

	GR
■ Классифицировать бесплодие - оба партнера должны быть обследованы одновременно	C
■ При диагностике и лечении мужского бесплодия необходимо определение фертильного статуса партнерши, поскольку это может определить окончательный результат (2)	B
■ Урологу / андрологу следует обследовать любого мужчину с фертильной проблемой с целью выявления мочеполовых нарушений, это касается всех мужчин со сниженным качеством спермы, назначением соответствующей терапии (лекарственные препараты, хирургическое лечение, вспомогательная репродукция) (1)	C
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

1.5 Ссылки

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006;51(3): 157-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009>
3. 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> [access date January 2009].

2. ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1 Спермограмма

Андрологическое обследование показано, если анализ спермы указывает на нарушения по сравнению со стандартными значениями (таблица 2). Решение по выбору лечения должно быть основано на результатах анализа спермы, обязательно проводимые в стандартизированной лаборатории.

Таблица 2: Стандартные значения анализа спермы в соответствии с критериями ВОЗ 1999 *

Объем	≥ 2.0 мл
pH	7.0 - 8.0
Концентрация сперматозоидов	≥ 20 миллионов/мл
Общее количество сперматозоидов	≥ 40 миллионов/эякулят
Подвижность	≥ 50 % сперматозоидов с поступательным движением или 25 % с быстрым поступательным движением в течение 60 минут после семяизвержения
Жизнеспособность	$> 50\%$ сперматозоидов
Морфология	≥ 14 % сперматозоидов нормальной формы*
Лейкоциты	< 1 миллиона/мл
Иммунный тест (IBT)	< 50 % сперматозоидов с адгезирован-ными частицами
MAR-тест**	< 50 % сперматозоидов с адгезирован-ными частицами
* ВОЗ 2000 (1)	
** Оценка в соответствии с критериями Крюгера и Менкфельда	
† IBT = Immunobead test	
‡ MAR = Mixed antiglobulin reaction ‡	

Анализ эякулята был стандартизирован ВОЗ, Лабораторное Руководство ВОЗ по сперме, взаимодействие спермы и цервикальной слизи (4 издание) (1). Современная сперматология должна следовать принципам этих рекомендаций, без исключения.

2.1.1 Частота проведения анализа спермы

Если в соответствии с критериями ВОЗ результаты анализа спермы нормальные, то одно обследование спермы должно быть достаточным. Если, по крайней мере, результаты двух анализов спермы ненормальные, показано дальнейшее андрологическое обследование.

Важно различать следующее:

- олигозооспермия: количество сперматозоидов < 20 млн. / мл

- астенозооспермия: количество подвижных сперматозоидов <50%
- тератозооспермия: нормальных форм < 14%

Довольно часто, все три патологии наступают одновременно в виде синдрома олиго-астено-тератозооспермии (ОАТ). В крайних случаях при синдроме ОАТ (<1 млн. сперматозоидов/мл), как при азооспермии, повышена частота обструкции половых путей и генетических нарушений.

2.2 Рекомендации

	GR
■ Андрологическое обследование показано, если по крайней мере показатели двух анализов спермы не соответствуют критериям ВОЗ	C
■ При оценке андрологического статуса нужно принимать во внимание предложения сделанные ВОЗ для стандартизированного обследования, диагностики и лечения бесплодных мужчин, это приведет к осуществлению доказательной медицины в этой междисциплинарной области репродуктивной медицины (2)	C
■ Анализы спермы должны соответствовать руководствам (Лабораторное Руководство ВОЗ по семени и Взаимодействие спермы и цервикальной слизи (4-е издание)) (1)	C
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

2.3 Ссылки

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

3. ПЕРВИЧНОЕ СПЕРМАТОГЕННОЕ НАРУШЕНИЕ

3.1 Определение

Первичное сперматогенное (тестикулярное) нарушение это сперматогенное поражение, вызванное какими либо причинами, но не гипоталамо-гипофизарными заболеваниями. Тяжелые формы первичных сперматогенных нарушений имеют различную этиологию и именуется клинически как не обструктивная азооспермия (НОА). Распространенность азооспермии в общей популяции составляет около 2%, случаи мужского бесплодия в 10-20% (1).

3.2 Этиология

Причины сперматогенных нарушений приводится в (таблице 3).

Таблица 3: Причины сперматогенных нарушений.

- Анорхия;
- Врожденные факторы (дисгенезии яичек);
- Приобретенные факторы (травмы, перекрут яичек, опухоль, хирургические манипуляции);
- Неопущение яичек;
- Синдром Клайнфельтера*;
- Другие хромосомные изменения*;
- Аплазия герминативных клеток;
- Полная или локальная аплазия герминативных клеток (синдром клеток Сертоли), либо врожденная или приобретенная аплазия, неопущение яичек, облучение, прием цитостатических препаратов
- Сперматогенная блокада
- Орхит
- Внешние факторы (лекарства, токсины, радиация, тепло)
- Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
- Опухоли яичка
- Варикоцеле
- Хирургические манипуляции, которые могут повредить васкуляризации семенников
- Идиопатическая

* См. раздел 4

3.3 Анамнез и физикальное обследование

Выявление типичных причин при сборе анамнеза и физикальном обследовании:

- крипторхизм
- перекрут яичек
- мочеполовые инфекции
- травма яичек
- воздействия токсинов (экологическая причина)
- воздействие гонадотоксических лекарств
- воздействие радиации или химикатов
- рак яичек
- отсутствие семенников
- ненормальные вторичные половые признаки
- гинекомастия
- крипторхизм
- ненормальный объем и/или состава яичек
- варикоцеле.

3.4 Обследование

Рутинные обследования включают анализ спермы и гормональное обследование. Другие обследования могут зависеть от конкретной ситуации.

3.4.1 Спермограмма

При НОА, анализ спермы указывает на нормальный объем эякулята и азоосперию после нескольких центрифугирований. Рекомендован метод центрифугирования спермы при 600 оборотах в течение 10 мин с тщательным микроскопическим исследованием. Верхнюю жидкость повторно центрифугируют при 8000 оборотах в течение дополнительных 10 минут, а затем обследуют. Все образцы могут быть окрашены и повторно рассмотрены микроскопически (2).

3.4.2 Гормональные исследования

В целом, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) коррелирует с числом сперматогоний:

- Когда сперматогонии отсутствуют или существенно уменьшены, значения ФСГ, как правило, повышены.

- Когда число сперматогоний нормально, но сперматциты или сперматиды полностью заблокированы, то значения ФСГ находятся в пределах нормального диапазона.

Однако, у некоторых пациентов, ФСГ не точно предсказывает статус сперматогенеза (3-5). Предварительные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между низким уровнем ингибина В и сперматогенными повреждениями (6).

3.4.3 Биопсия яичка

Биопсия яичка, как правило, является частью лечения ИКСИ, у пациентов с клиническими признаками НОА: часть образца используется для изучения патологии, часть криоконсервированной спермы для будущего ИКСИ, если имеются сперматозоиды (7, 8). Сперматогенез может быть фокальным: примерно у 50-60% пациентов с НОА, только некоторые семявыносящие каналцы могут иметь сперматозоиды которые могут использоваться при ИКСИ. Многие авторы рекомендуют брать несколько образцов (9, 10). Хорошая корреляция видна при диагностической гистологической биопсии и вероятности нахождения зрелых сперматозоидов во время ИКСИ (11, 12). Не были найдены точные отношения между успешными сборами спермы, ФСГ, Ингибина В или объема яичек. В случае с микроделениями AZFa и AZFb, отсутствие сперматозоидов может быть восстановлено (18, 19). Тестикулярное выделение спермы и микрохирургическая техника выделения сперматозоидов (Micro TESE) являются методом выбора и показывают хорошую повторяемость (20); TESE результаты в сперме выборки в 50-60% случаев (21, 22). Микрохирургическое выделение сперматозоидов из яичка может увеличить частоту извлечений (21, 23, 24). После вскрытия тестикул, жидкость из крупнокалиберных каналцев аспирируется с помощью операционного микроскопа: проявление осложнений ниже при Micro TESE по сравнению с классическим TESE (25). Были сообщения о положительных выделениях клеток даже при синдроме «только клетки Сертоли» (21). По результатам проведения тонкоигольной аспирационной биопсии яичек ТИАБЯ (TEFNA) показано снижение частоты выборки, проведение TEFNA не позволяет проведению гистологического исследования на выявление карцином (in situ) и злокачественных новообразований яичек (26, 27). ТИАБЯ часто может привести к сосудистым и тубулярным повреждениям, чем при проведении TESE (28).

Результаты ИКСИ хуже, когда сперматозоиды извлекаются у мужчин с НОА по сравнению со спермой от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) (29-31):

- оплодотворение, имплантация, и частота рождаемости ниже, у мужчин с НОА по сравнению ОА (19%, 28% соответственно) (32,33)

- частота самопроизвольных абортов выше при НОА по сравнению ОА (11,5%, 2,5% соответственно) (34).

При ОА, по результатам ИКСИ не найдены существенные различия между яичковыми и эпидидимальными сперматозоидами (35). Кроме того, по результатам ИКСИ не выявлены существенные различия между использованием свежей и замороженно-оттаявшей спермой (32, 35-39).

3.5 Выводы

- Нарушение сперматогенеза зачастую ассоциируется с повышенной концентрацией ФСГ.

- Биопсия яичка является лучшей процедурой для гистологической диагностики и возможности нахождения сперматозоидов. Сперматозоиды следует криоконсервировать для будущего ИКСИ.

- Сперматозоиды находят примерно у 60% пациентов с НОА.

- Мужчины, которые являются кандидатами для выделения сперматозоидов, должны получать соответствующую генетическую консультацию.

- Для пациентов с НОА имеющие сперматозоиды при биопсии яичек, ИКСИ со свежих или криоконсервированных сперматозоидов является единственным терапевтическим вариантом.

- Беременность и живорождение, достигаются у 30-50% супружеских пар с НОА, когда сперматозоиды выявляются при тестикулярной биопсии.

3.6 Рекомендации

	GR
▪ Мужчинам с необструктивной азоосpermией (НОА) может быть предложено получение сперматозоидов из яичка с криоконсервацией сперматозоидов, которые будут использоваться для внутриклеточной инъекции сперматозоида (40-42). Часть образца может быть использована для патологического исследования	B
▪ Для повышения шансов положительного извлечения спермы у мужчин с НОА, тестикулярное извлечение спермы TESE (одинарное, многократное или микрохирургическое) предпочтительнее, чем ТИАБЯ	B
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

3.7 Ссылки

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
3. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. Fertil Steril 1995;63(3):631-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598>
4. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod 1995;10(8):1940-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567817>
5. de Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. J Clin Endocrinol Metab 1974;38(5):787-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4823921>
6. 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>

7. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril* 1995;64(6):1197-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589676>
8. 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. *Hum Reprod* 1997;12(11):2422-8. Erratum in *Hum Reprod* 1998;13(3):780. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9436677>
9. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril* 1995;64(2):399-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7615120>
10. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997; 49(5): 743-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145981>
- 10 UPDATE MARCH 2007 11. 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>
12. 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;157(1):144-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976237>
13. 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;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;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;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;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;38(5):366-8. [article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832060>
18. Foresta C, Ferlin A, Rossi A, Salata E, Tessari A. [Alteration of spermatogenesis and Y chromosome microdeletions. Analysis of the DAZ gene family.] *Minerva Endocrinol.* 2002;27(3): 193-207. [article in Italian]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091794>
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;18(8):1660-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871878>
20. Amer M, Haggag 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; 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(2); 57:99-107.
<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; 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;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; 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; 163(4):1206-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737497>
26. Schulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. *Hum Reprod* 1999; 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;17(7):1795-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093842>
29. Monzo 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; 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; 79(3):529-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435>
31. Silber S, Munne 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'. Florence, Italy, October 2-4, 2003.
32. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, Krusmann G, Wurfel W, Schleyer M, Muhlen B, Pickl U, Lochner- Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic 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;28(1):16-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616>
34. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, dos Santos DR, Rocha CC, Iaconelli A Jr. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002;120(4):122-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160>
35. Gil Salom M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility.]*Arch Esp Urol* 2004;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;14(7):1794-801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402392>
37. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, Ruiz A, Remohi J, Pellicer A. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Mol Cell Endocrinol* 2000;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;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;26(6):772-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291973>
40. Friedler S, Raziell A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovsky D, Ron-El R. Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia-a comparative study. *Fertil Steril* 1997; 68(5):892-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389822>
41. Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13(2):348-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9557836>
42. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprasad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999;14(3):741-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221707>

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ

4.1 Введение

Все урологи, работающие в сфере андрологии должны знать о генетических нарушениях при бесплодии, чтобы они могли давать правильные рекомендации парам, лечащимся от бесплодия. Мужчины с очень низким количеством сперматозоидов могут иметь достаточно шансов для отцовства с помощью *in vitro* экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ИКСИ и проведения TESE. Тем не менее, спермограммы бесплодных мужчин указывают на увеличение анеуплоидии, наблюдающейся при генетических аномалиях и повреждениях ДНК и, следовательно, возможна передача генетических аномалий следующему поколению. Хотя существует скрининг спермы (1), при текущем рутинном клиническом исследовании на основе отбора периферической крови.

4.2 Хромосомные нарушения

Хромосомные нарушения могут быть численными (например, трисомия) или структурными (например, инверсии или транслокации) (2, 3). В ходе опроса, объединенных данных из 11 публикаций, включающая 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8% (2). Из них нарушения половых хромосом составили 4,2% и аутосомные нарушения 1,5%. Для сравнения, число новых случаев отклонений в общих сводных данных из трех серий 94465 новорожденных младенцев мужского пола было 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были нарушения половых хромосом и у 232 (0,25%) аутосомные аномалии (3).

Стандартный анализ кариотипа должен проводиться для всех людей с поврежденным сперматогенезом, которые лечатся от бесплодия путем ЭКО / ИКСИ.

4.2.1 Хромосомные нарушения спермы

Использование многоцветной флуоресцентной гибридизации (FISH) спермы *in situ* проводят на предмет хромосомных изменений. Анеуплоидия спермы, в частности, анеуплоидия половых хромосом, связана с серьезным повреждением сперматогенеза (2, 4, 5, 7-11), а также наблюдается у мужчин с транслокациями (6).

FISH анализ сперматозоидов используется в научных исследованиях, но должен быть использован, в частности у мужчин с андрологическими нарушениями. Методика необходима для выделения популяций генетически ненормальных сперматозоидов от нормальных сперматозоидов для безопасного скрининга отдельных сперматозоидов перед ЭКО и ИКСИ.

4.2.2 Аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера и вариантов [мозаицизм 47, XXУ, 46, ХУ, 47, ХХУ]).

Синдром Клайнфельтера является наиболее частой аномалией половых хромосом (3). Взрослые мужчины с синдромом Клайнфельтера имеют яички небольших размеров. Фенотип может варьировать от нормально вирилизованного до пациентов со стигмой андрогенного дефицита, включающего распределение волос по женскому типу, редким оволосением тела, длинными конечностями из-за позднего закрытия эпифизарных зон.

Обычно у мужчин с синдромом Клайнфельтера нарушена функция клеток Лейдига (12). Уровень тестостерона в пределах нормы или на низких показателях, при нормальном или высоком уровне эстрадиола и высоком уровне ФСГ. Либи́до часто нормальное, несмотря на низкий уровень тестостерона, но заместительная терапия андрогенами может быть необходима с увеличением возраста пациента. Наличие герминативных клеток и секреция спермы различная у мужчин с мозаичным синдромом Клайнфельтера 46, ХУ, 47, ХХУ. Предварительный генетический диагноз с помощью FISH анализа клеток из

эмбрионов может быть использован для подтверждения хромосомных нарушений (13). Наличие набора хромосом 24, XY спермы сообщалось в 0,9% и 7,0% мужчин с мозаичным синдромом Клайнфельтера (14-16), и в 1,36-25% у мужчин с соматическим кариотипом 47, XXУ (17-21). Есть одно сообщение о случае снижения сперматогенеза у мужчины с синдромом Клайнфельтера, с рекомендацией о рассмотрении раннего выделения сперматозоидов (22). Гаплоидный тип у мужчин с синдромом Клайнфельтера может быть результатом образования нормальных клеток в мозаичный тип, и в определенных случаях 47, XXУ эти клетки могут быть жизнеспособными и способными произвести гаплоидных набор сперматозоидов (23). У пациентов с синдромом Клайнфельтера увеличен шанс образования 47, XXУ сперматозоидов. При проведении ЭКО / ИКСИ, предварительно нужно провести амниоцентез и анализ кариотипа. Эмбрионы с кариотипом синдрома Клайнфельтера не должны имплантироваться.

Пациентам с синдромом Клайнфельтера с возрастом требуется заместительная терапия андрогенами. Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была проведена биопсия яичек необходимо долгосрочное эндокринное наблюдение.

4.2.3 Аутосомные аномалии

Генетическое консультирование должно быть доступным для всех пар, лечащихся по поводу бесплодия (в том числе ЭКО / ИКСИ), с наличием или выявленной аутосомной аномалией кариотипа.

4.2.4 Транслокации

Транслокации наблюдаются у 1 на 500 человек. В некоторых случаях транслокации, наблюдается полный набор генетической информации с нормальным фенотипом, дети от них получают не сбалансированную генетическую информацию (либо слишком мало или слишком много генетического материала). Родительская сбалансированная транслокация включает 21-ю хромосому, которая является одной из причин синдрома Дауна.

При проведении ЭКО / ИКСИ мужчинам с транслокациями, должна быть использована, доимплантационная генетическая диагностика, или амниоцентез и анализ кариотипа. Не должны быть имплантированы эмбрионы с известными несбалансированными транслокациями

4.3 Генетические дефекты

4.3.1 X-хромосомные генетические нарушения и мужская фертильность

Каждый мужчина имеет только одну X хромосому. X-связанные нарушения являются рецессивными и проявляются у мужчин, дефект передается дочерям, но не сыновьям.

4.3.2 Синдром Каллмана

Наиболее частым X-хромосомным нарушением при бесплодии считается синдром Каллмана. Преобладающая форма это X-хромосомное рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в KALIG-1 гена Xp22.3 (24). Редкие формы синдрома Каллмана включают аутосомно-доминантные формы (25). Пациенты с синдромом Каллмана проявляются гипогонадотропным гипогонадизмом и могут иметь другие клинические признаки, в том числе потерю обоняния, лицевую асимметрию, расщелину неба, цветовую слепоту, глухоту, неопущение яичек и почечные нарушения. Некоторые мужчины с синдромом Каллмана имеют изолированный дефицит гонадотропина без каких-либо фенотипических нарушений и могут страдать бесплодием. Очень часто сперматогенез можно простимулировать заместительной гормональной терапией (26).

4.3.3 Нечувствительность к андрогенам, синдром Рейфенштейна

Нечувствительность к андрогенам является редким расстройством и может впервые проявиться бесплодием. Причиной является X-хромосомное рецессивное наследование в результате дефекта, в гене рецептора андрогенов находящихся в Xq 11-12. Фенотип данных больных колеблется в широких пределах от полной тестикулярной феминизации до нормальных мужчин с наличием бесплодия, хотя последнее встречается редко. Бесплодие, вызванное нарушениями андрогенных рецепторов при отсутствии другой половой патологии редко (27), хотя в некоторых случаях выявляется (28).

4.3.4 Прочие X-расстройства

Сообщалось о мужчине с азооспермией и выявленной при биопсии сперматогенной блокаде (аресте), у которого была субмикроскопическая интерстициальная делеция на Xp псевдо – аутосомальном регионе периферической крови, коже и образцах фибробластов. Показатели других генетических и хромосомных обследований совершенно нормальные, в том числе зондирование Yq области (29). Есть также сообщение о двух мужчинах с азооспермией и X псевдо-аутосомной делецией (30).

4.4 Y гены и мужское бесплодие

4.4.1 Введение

Первые случаи Y микроделеции и мужского бесплодия, были зарегистрированы в 1992 году (31), и многие серии случаев впоследствии были опубликованы. Микроделеции могут возникать и у фертильных мужчин, но они являются более распространенными у бесплодных мужчин (32). Микроделеции были найдены в трех непересекающихся участках хромосомы Y, AZFa – в – с (33). Четвертая область AZFd пересекается с AZFc и рассматривается некоторыми в качестве отдельной области (34, 35). Наиболее частая микроделеция в регионе AZFc, охватывает DAZ ген. Однако, низкая корреляция между AZFc микроделецией или делецией DAZ гена и сперматогенеза у мужчин со схожими микроделециями может иметь различную степень нарушения сперматогенеза (32, 36).

TESE может быть использована у мужчин с AZFc Y микроделецией (37). AZFa и AZFb микроделеции гораздо реже. Если микроделеция AZFa достаточно большая с удалением двух uSP9Y (dFFrY) и ddX3Y (dBY) генов, появляется азооспермия (38-40). Не зарегистрировано ни одного случая восстановления спермы с помощью micro-TESE (37). Азооспермия также встречается у мужчин с большой AZFb Y микроделецией (37). Микроделеции являются подтипом перегруппировок длинного плеча Y хромосомы, другие включают в себя дублирование и инверсии. Биологическое значение этих гаплотипов должно быть определено (41), но некоторые из них могут быть связаны со снижением фертильности (42).

4.4.2 Клинические проявления Y микроделеций

Мужчины с Y микроделециями вряд ли будут иметь фенотипические нарушения, чем другие отклонения мужской репродуктивной системы. Y микроделеции связаны с различной степенью расстройств сперматогенеза (33, 35, 36, 39, 43). AZFc 51gr / 51gr микроделеция, которая связана с мужским бесплодием, (44) представляет собой редкий аллель низкой проницаемости, что дает восприимчивость к тестикулярной опухоли герминативных клеток (TGCT) (45). Этот вывод имеет причастность, когда ИКСИ проводится у мужчин с gr / gr микроделецией. Более подробная информация необходима о Y генах, Y микроделециях и заболеваниях мужской репродуктивной системы. В одном сообщении, наблюдалась высокая частота AZFc микроделеций у мужчин - жены, которых не вынашивали беременности (46). Y микроделеции могут быть переданы мужскому

потомству, хотя эти случаи редки в нормальной популяции потому что, без лечения ИКСИ, люди с очень низким количеством сперматозоидов, вряд ли могут стать отцами (32, 33, 47-53). В большинстве случаев, микроделеции у сына такие же, как у отца, но у нас есть сообщения о том, что размеры микроделений больше у сына (49, 53). Использование ИКСИ при наличии Y микроделеции, в дальнейшем необходимо при долгосрочном наблюдении за любыми детьми мужского, с точки зрения их фертильного статуса и, в случае gr / gr микроделеции риск развития тестикулярной опухоли герминативных клеток (TGCT).

4.4.2.1 Тестирование на Y микроделеции

Тестирование на микроделецию в настоящее время широко распространено и методология стандартизирована (33, 54, 55). Следующие гены, расположены в AZF регионах и особенно экспрессируются в яичках, RBMY1A1, DAZ, VCY, XKRY, CDY1, DY2, HSFY, PRY, и BPY2. Другие гены, в том числе RPS4Y2, USP9Y, DDX3Y, UTY, JARIDID, и EIF1AY экспрессируются в более чем одной ткани.

Необходимы исследования с целью корреляции яичковой гистопатологии с различными комбинациями потери одного или более генов. (Для полного просмотра Y генов, см. NCBI веб-сайт <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Лучшим тестом является использование выборочной последовательности отмеченных участков (sequence tagged sites (STS)) где исследуются, выбранные участки для определения наиболее вероятной микроделеции. В будущем, анализ порядка генов может заменить тестирование на Y микроделецию. Прямое тестирование генов является научно-исследовательской процедурой.

4.4.2.2 Выводы

- Для мужчин с сильно поврежденным сперматогенезом, тестирование на микроделецию до внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) является желательным. Тем не менее, целесообразно рассмотреть вопрос стоимости и доступности тестирования, а также обсудить этот вопрос с парой.

- При обнаружении AZFa или AZFb Y микроделений, получение сперматозоидов из яичка не стоит проводить, поскольку вероятность нахождения сперматозоидов является крайне низкой.

- Микроделеции передаются сыновьям, но не дочерям.
- Сын, который наследует микроделеции, в дальнейшем, вероятно, будет иметь проблемы с фертильностью.

4.4.3 Аутосомальные дефекты с тяжелыми фенотипическими нарушениями и бесплодием

Несколько наследственных нарушений, сопровождаются серьезными и значительными генерализованными отклонениями и бесплодием (таблица 4). Пациентам с такими дефектами следует показаться врачам, чаще с периода детства. Любая фертильная проблема должна решаться в общем плане, и с учетом возможности пары за уходом ребенка.

Таблица 4: Менее распространенные наследственные расстройства, связанные с бесплодием и другими изменениями фенотипа

Нарушения	Фенотип	Генетические основы
Прадера-Вилли	ожирение, умственная отсталость	Делеция 15q12 роди-тельски унаследован-ной хромосомы
Барде-Бидля	ожирение, умственная от-	Аутосомно-рецессивное

	сталость, пигментный рети-нит, полидактилия	16q21
Мозжечковая атаксия и гипогонадотропный гипогонадизм	Евнухондизм, нарушение походки и речи	Аутосомно-рецессивное
Синдром Нунан	Невысокий рост, перепончатая шея, легочные и сер-дечные нарушения, криптор-хизм	Аутосомно-доминантное
Миотоническая дистрофия	Потеря мышечной массы, катаракта, атрофия яичек	Аутосомно-доминантное 19q13.3
Доминирующий поликистоз забо-левания почек	Почечные кисты, обструкция эпидидимальных кист	Аутосомно-доминантное 16p13.3 и 4q
Недостаточность 5-альфа-редуктазы	Промежностные и мошоночные гипоспадии, вагинальные мешки, фенотип незрелой женщины	Аутосомно-рецессивное

4.5 Мутации муковисцидоза и мужское бесплодие

Муковисцидоз (МВ), фатальное аутосомно-рецессивное расстройство, являющееся самой распространенной генетической болезнью у кавказцев- 4% которых являются носителями мутированных генов, связанных с регулятором трансмембранно проводимого гена (CFTR). Этот ген расположен на коротком плече 7 хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который действует как ионный канал, а также влияет на формирование эякуляторного протока, семенные пузырьки, семявыносящие протоки и 2/3 дистального участка придатка яичка.

Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока ВДОСП (cBAVd) связано с мутациями CFTR и выявлено примерно у 2% мужчин с ОА посещавших клинику в Эдинбурге (56). Заболеваемость мужчин ОА варьирует между различными странами. Клинический диагноз отсутствия протока легко пропустить и все мужчины с азооспермией должны быть очень тщательно обследованы, чтобы исключить ВДОСП, особенно те, у кого объем спермы <1,5 мл и pH менее 7.0. Примерно 1500 мутаций, перечислены в базе данных CFTR (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Большинство случаев наличия ВДОСП у мужчин, которые прошли тестирование на разное количество мутаций, были описаны в публикациях. В целом, чем больше тестируемых мутаций, тем выше процент нахождения их у мужчин. В обзоре опубликована серия из 449 обследованных мужчин с ВДОСП, мутация дельта F508 была обнаружена у 244 мужчин, r117H мутация у 54 мужчин, W1282X мутация у 37; 63 другие мутации были выявлены у 1-9 мужчин, но не все мутации были тестированы во всех сериях (57). По мере увеличения числа определений и тестирований мутаций, вероятно почти у всех мужчин с ВДОСП, будут выявлены мутации. Не практично определение всех известных мутаций, так как многие из них мало распространены в популяции. Тестирование определенных мутаций обычно ограничиваются теми, которые наиболее часто встречаются в той или иной популяции.

Мутации могут быть найдены в обеих копиях гена CFTR, однако у большинства мужчин с ВДОСП, мутация найдена только в одной копии. В некоторых из этих якобы гетерозиготных случаях, может быть неизвестна вторая мутация, но есть и другой механизм. У 2/3 мужчин с ВДОСП вариант ДНК (5 аллель) может быть выявлен в не кодируемой CFTR области (58). Мужчины с ВДОСП часто имеют легкие клинические стигматы МВ (CF) (например: инфекции грудной клетки). Дети, родившиеся после ИКСИ,

где отец с ВДОСП, и являются либо гетеро- или гомозиготными, должны быть обследованы.

Когда у мужчины ВДОСП важно, проверить его и его партнера на мутации МВ. Если женщина-партнер оказывается носителем CFTR, пара должна быть очень внимательно обследована, о целесообразности проведения ИКСИ с использованием спермы мужа, так как шанс на рождение ребенка с муковисцидозом будет равняться 25%, - если мужчина гетерозиготен, и 50% если он гомозиготен. Если женщина партнер отрицательна на известные мутации, то ее шансы на носительство неизвестной мутации составляет около 0,4%. В этих условиях, возможности её гетерозиготного партнера стать отцом ребенка с муковисцидозом составляет примерно 1:410.

4.6 Одностороннее или двустороннее отсутствие (аномалии протоков и аномалии почек)

Одностороннее отсутствие семявыносящего протока, как правило, связано с односторонним отсутствием почки (59) и вероятно имеет, различные генетические причины. Мужчины с односторонним отсутствием семявыносящего протока, как правило фертильные, и наиболее часто встречающийся вариант в качестве случайной находки в клинике при вазэктомии. Тем не менее, люди с односторонним отсутствием семявыносящего протока и мутации при МВ могут иметь те же основные генетические нарушения, как и мужчины с истинным ВДОСП. Мужчины с двусторонним отсутствием семявыносящего протока и почечными нарушениями не имеют CFTR аномалии (60).

Мужчины, у которых одностороннее отсутствие протока и нормальные почки или двустороннее отсутствие или двусторонние нарушения, должны быть проверены на мутации МВ. Если результаты негативные и почечная анатомия не была определена, следует провести УЗИ брюшной полости. Результаты могут варьировать от одностороннего отсутствия протоков с ипсилатеральным отсутствием почки до двусторонних аномалий сосудов и почечных аномалий, таких, как тазовые почки.

4.7 Другие заболевания одного гена

Проводились интенсивные исследования генов, контролирующих сперматогенез, и в частности гены Y, так как их продукты могут быть объектом для негормональной контрацепции. Многие опубликованные исследования обсуждают основные гены сперматогенеза, например:

- убиквитин протеазы 26 ген (61, 62);
- полиморфизмы гена рецептора эстрогена (63, 64);
- полиморфизмы гонадотропин-регулируемые яичек Хеликазы гена (65);
- SPAG16L (67)
- BGR – подобный ген (68)
- SPO11, EIF5A2, ACT (69)
- N372H вариант гена BRCA2 (70)
- тепловой шок транскрипционных факторов в AZFb (71).

Клиническое применение этих результатов ограничено; одна мутация гена этих различных генов, вероятно составляют лишь небольшую долю мужского бесплодия. Проведение тестирований ограничено из – за цены и наличия, методик испытаний. Однако, появление дешевого метода - определение последовательности генов, с возможностью наблюдения всех или почти всех известных одиночных дефектов гена на экране с помощью одного теста, может изменить подход к тестированию.

4.8 Неизвестные генетические расстройства

ИКСИ используется у мужчин с сильно нарушенным сперматогенезом, чтобы зачать ребенка, в ситуациях, ранее считавшихся безнадежными, и где получали малое количество сперматозоидов. Это привело к беспокойству, то что дети могут родиться с аномалиями, поскольку ИКСИ может привести к попаданию поврежденных сперматозоидов во время процесса отбора и покрытия яйцеклетки. Статистических данных аномалий плода из центров ИКСИ нет, однако, отмечено увеличение врожденных пороков развития по сравнению с общей популяцией. Распространено оплодотворение с незрелых форм сперматозоидов, и поэтому особенно важно продолжать следить за частотой развития аномалии плода, используя подробный анализ подгрупп в соответствии с клинической и молекулярной диагностикой отца.

4.9 Генетические и ДНК аномалии спермы

Повреждения ДНК сперматозоидов увеличены у мужчин с олигозооспермией, с ограниченными возможностями на шанс естественного зачатия и в меньшей степени, после ЭКО / ИКСИ (72), увеличением выкидышей в период беременности (73). Повреждение ДНК может уменьшиться после перевязки сосудов при варикоцеле (74).

4.10 Генетическое консультирование и ИКСИ

Лучшее наблюдение это согласованное лечение супружеской пары и предоставление им полной информации о генетических рисках. Первоначально, супружеской паре должна быть предоставлена полная информация о рисках для ребенка, чтобы помочь им принять решение о целесообразности проведения ИКСИ. В случае разногласий между желаниями пары и интересами будущего ребенка, это может быть скорректировано этически в процессе терапии.

Когда обоим партнерам известно о наличии дефекта (например мутации при МВ) шанс на развитие и ранней смерти ребенка после нескольких лет заболеваемости может составлять до 50%. Многие клиницисты и персонал клиники рассматривают неэтичным то, что обязанности по уходу за будущим ребенком и интересы общества превыше желания отдельных пар. Если случился конфликт, который не может быть решен путем соглашения, то все же интересы будущего ребенка, имеют приоритет над интересами пары. Паре также необходимо рассмотреть вопрос о доимплантационной диагностике и выборе только нормального эмбриона.

4.11 Выводы

- Понимание новых генетических основ бесплодия и появление ИКСИ требует хорошего знания генетики не только клиницистами и широкой общественностью.
- Диагностические достижения позволяют нам определять генетическую основу большинства известных расстройств при меньших затратах. Для некоторых из этих расстройств, может быть применена генная терапия.

4.12 Рекомендации

	GR
▪ Стандартный анализ кариотипа должен быть доступным для всех мужчин с поврежденным сперматогенезом, кто будет лечиться от бесплодия путем экстракорпорального оплодотворения/внутриклеточной инъекцией сперматозоида (ИКСИ) (2)	A
▪ У мужчин с сильно нарушенным сперматогенезом, тестирование на микроделецию Yq до ИКСИ является желательным	B
▪ Когда мужчина имеет структурные аномалии семявыносящего протока	

(врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока) (ВДОСП), важно партнеров обследовать на мутацию гена МВ (57)	
■ Генетическое консультирование является обязательным для пар с выявленными при генетическом или клиническом обследовании генетических аномалий, и пациентов которые являются носителями (потенциально) наследуемых заболеваний (1)	А
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

4.13 Ссылки

1. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil* 2005; 8(1):19-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823847>
2. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70(3):397-411.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757865>
3. vanAssche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 4):1-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147109>
4. Chandley AC. Chromosomes. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. Berlin: Springer-Verlag, 1994, pp. 149-164. UPDATE MARCH 2007 17
5. 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 technologies. *Hum Reprod* 2005; 20(2):437-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875>
6. 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; 20(8):2295-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878922>
7. Martin RH. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. *Hum Reprod* 1996;11(5):924-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671360>
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;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;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. Miharū N. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: oligozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):347-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192714>
12. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975;4(4):399-411.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343>
13. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996;11(8):1644-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921109>
14. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sele B. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996;97(2):171-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566948>
15. 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;11(8):1638-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921108>
16. 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;20(5):1248-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665007>

17. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sele B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994;93(1):32-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270252>
18. 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;99(4):474-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099836>
19. Estop AM, Munne S, Ciepły 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;13(1):124-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512242>
20. 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;83(1):203-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435442>
21. Hennebicq S, Pelletier R, Rousseaux S, Sele B. Segregation of sex chromosomes in a Klinefelter patient (47,XXY). *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999; 14:66.
22. 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; 85(5):1511.e1-e2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616747> 18 UPDATE MARCH 2007
23. Gonsalves J, Turek PJ, Schlegel PN, Hopps CV, Weier JF, Pera RA. Recombination in men with Klinefelter syndrome. *Reproduction* 2005; 130(2):223-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16049160>
24. 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; 353(6344):529-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922361>
25. Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36(1):47-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4404632>
26. 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;173(6):2072-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879837>
27. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod* 1997;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;10(1):42-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705293>
29. Gonialves J, McElreavey K, Carreiro H, et al. An azoospermic man with a submicroscopic interstitial deletion on the Xp pseudoautosomal region. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1996;11:pp. 158-159.
30. Gabriel-Robez O, Rumpler Y, Ratomponirina C, Petit C, Levilliers J, Croquette MF, Couturier J. Deletion of the pseudoautosomal region and lack of sex-chromosome pairing at pachytene in two infertile men carrying an X,Y translocation. *Cytogenet Cell Genet* 1990;54(1-2):38-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249473>
31. MaK, 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;1(1):29-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1301132>
32. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, van Bergen AH, Noltén WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med* 1997; 336(8):534-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023089>
33. 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;5(7):933-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817327>
34. Muslumanoglu MH, Turgut M, Cilingir O, Can C, Ozyurek Y, Artan S. Role of the AZFd locus in spermatogenesis. *Fertil Steril* 2005;84(2):519-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084901>
35. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Noltén W, Meisner L, Chandley A, Gouchy G, Jorgensen L, Havighurst T, Grosch J. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and

- identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999; 53(1):27-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10230814>
36. Hsu CC, Kuo PL, Chuang L, Lin YH, Teng YN, Lin YM. Uniform deletion junctions of complete azoospermia factor region c deletion in infertile men in Taiwan. *Asian J Androl* 2006;8(2):205-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491273>
37. 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;18(8):1660-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871878>
38. Sargent CA, Boucher CA, Kirsch S, Brown G, Weiss B, Trundley A, Burgoyne P, Saut N, Durand C, Levy N, Terriou P, Hargreave T, Cooke H, Mitchell M, Rappold GA, Affara NA. The critical region of overlap defining the AZFa male infertility interval of proximal Yq contains three transcribed sequences. *J Med Genet* 1999;36(9):670-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507722> UPDATE MARCH 2007 19
39. Foresta C, Moro E, Rossi A, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of the AZFa candidate genes in male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23(10):646-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097428>
40. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, Kupker W, Johannisson R, Schulze W, Weidner W, Barros A, Vogt PH. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod* 2001;7(10):987-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574668>
41. Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):319-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890785>
42. Teng YN, Lin YM, Sun HF, Hsu PY, Chung CL, Kuo PL. Association of DAZL haplotypes with spermatogenic failure in infertile men. *Fertil Steril* 2006;86(1):129-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730721>
43. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, Rozen S, Jaffe T, Straus D, Hovatta O et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10(4):383-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7670487>
44. Lynch M, Cram DS, Reilly A, O'Bryan MK, Baker HW, de Kretser DM, McLachlan RI. The Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with male infertility. *Mol Hum Reprod* 2005;11(7):507-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123079>
45. 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;77(6):1034-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380914>
46. Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006;85(2):441-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595224>
47. Kobayashi K, Mizuno K, Hida A, Komaki R, Tomita K, Matsushita I, Namiki M, Iwamoto T, Tamura S, Minowada S, et al. PCR analysis of the Y chromosome long arm in azoospermic patients: evidence for a second locus required for spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994;3(11):1965-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661932>
48. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Blazer S, Itskovitz-Eldor J. Infertility in intracytoplasmic sperm injection-derived sons. *Lancet* 1996;348(9023):332.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709700>
49. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali Franchi P, Morizio E, Bombieri C, Mingarelli R, Sforza V, Frajese G, Tenaglia R, Palka G. A quarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet* 1998;102(5):566-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654206>
50. 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;12(3):503-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9130751>

51. 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;13(12):3332-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886509>
52. 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;14(9):2320-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469702> 20 UPDATE MARCH 2007
53. Lee SH, Ahn SY, Lee KW, Kwack K, Jun HS, Cha KY. Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses. *Fertil Steril* 2006;85(5):1512-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566932>
54. Kent-First M, Muallem A. Development of a large highly diagnostic panel of multiplexed sequence tagged sites (STSS) which cover key regions on human Yq: its application in fertile and infertile zoospermic and oligozoospermic populations. Proceedings of the Second International Workshop on the Y Chromosome. Organized by the National Institutes of Health USA and Human genome organization, Medical Research Council, UK. Asilomar Conference Centre, Pacific Grove, California, Sept 17-20, 1995, pp. 24-25.
55. Simoni M, Nieschlag E. Molecular diagnostics of Y chromosomal microdeletions: the international quality control programme of the European Academy of Andrology. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999;14:92-3.
56. 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;79(1):74-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043501>
57. 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;2(9):669-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239681>
58. 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;332(22):1475-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739684>
59. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996;77(5):756-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131>
60. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, Halle D, Laufer J, Szeinberg A, Dor J, Mashlach S, Gazit E, Madgar I. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994;344(8935):1473-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968122>
61. Paduch DA, Mielnik A, Schlegel PN. Novel mutations in testis-specific ubiquitin protease 26 gene may cause male infertility and hypogonadism. *Reprod Biomed Online* (2005 Jun);10(6):747-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970005>
62. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Van Steirteghem A, Liebaers I. Possible role of USP26 in patients with severely impaired spermatogenesis. *Eur J Hum Genet* 2005;13(3):336-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562280>
63. Aschim EL, Giwercman A, Stahl O, Eberhard J, Cwikiel M, Nordenskjold A, Haugen TB, Grotmol T, Giwercman YL. The Rsal polymorphism in the estrogen receptor-beta gene is associated with male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5343-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998774>
64. Guarducci E, Nuti F, Becherini L, Rotondi M, Balercia G, Forti G, Krausz C. Estrogen receptor alpha promoter polymorphism: stronger estrogen action is coupled with lower sperm count. *Hum Reprod* 2006;21(4):994-1001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16396937>
65. A Z, Zhang S, Yang Y, Ma Y, Lin L, Zhang W. Single nucleotide polymorphisms of the gonadotrophin-regulated testicular helicase (GRTH) gene may be associated with the human spermatogenesis impairment. *Hum Reprod* 2006;21(3):755-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293649>
66. Rohozinski J, Lamb DJ, Bishop CE. UTP14c is a recently acquired retrogene associated with spermatogenesis and fertility in man. *Biol Reprod* 2006;74(4):644-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16354793>
67. Zhang Z, Kostetskii I, Tang W, Haig-Ladewig L, Sapiro R, Wei Z, Patel AM, Bennett J, Gerton GL, Moss SB, Radice GL, Strauss JF 3rd. Deficiency of SPAG16L causes male infertility associated with impaired sperm motility. *Biol Reprod* 2006;74(4):751-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382026>

68. Zheng Y, Zhou ZM, Min X, Li JM, Sha JH. Identification and characterization of the BGR-like gene with a potential role in human testicular development/spermatogenesis. *Asian J Androl* 2005;7(1):21-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685348> UPDATE MARCH 2007 21
69. C arrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006;52(4):269-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728342>
70. Zhoucun A, Zhang S, Yang Y, Ma Y, Zhang W, Lin L. The common variant N372H in BRCA2 gene may be associated with idiopathic male infertility with azoospermia or severe oligozoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(1):61-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257105>
71. Tessari A, Salata E, Ferlin A, Bartoloni L, Slongo ML, Foresta C. Characterization of HSFY, a novel AZFb gene on the Y chromosome with a possible role in human spermatogenesis. *Mol Hum Reprod* 2004;10(4):253-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985478>
72. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L, Tesarik J. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect or oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005;20(9):2590-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15932912>
73. 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;20(12):3476-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123087>
74. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005;20(4):1018-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608026>

5. ОБСТРУКТИВНАЯ АЗОСПЕРМИЯ

5.1 Определение

Обструктивной азоосpermией (ОА) считается отсутствие как сперматозоидов так и клеток сперматогенеза в сперме и в пост эякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семенных каналов. Частота ОА меньше чем НОА и встречается у 15-20% мужчин с азоосpermией. Распространенные причины ОА даны в (таблице 5).

Таблица 5: Классификация ОА на основе протоковой обструкции вследствие врожденных или приобретенных причин.

Условия	Врожденные	Приобретенные
Эпидидимальная обструкция	Идиопатическая эпидидимальная обструкция Послеоперационная (эпидидимальная киста)	Послеинфекционный (эпидидимит)
Обструкция семявыносящих протоков	Врожденное отсутствие семявыносящего протока Послеоперационные (грыжи, операции на мошонке)	После вазэктомии
Обструкция эякуляторного протока	Киста простаты (Мюллерова киста)	После операции (на шейке мочевого пузыря) После инфекции

У мужчин с ОА при наличии нормальных размеров яичка и нормального ФСГ, при осмотре может быть выявлено увеличение придатков яичек. Иногда, наблюдается отсутствие семявыносящего протока в связи с врожденными факторами или по причине ранее проводимой операции в области паха или мошонки. У первично бесплодных мужчин часто обструкция присутствует на эпидидимальном уровне, в других случаях на уровне эякуляторных протоков и семявыносящих протоков. У 25% мужчин с подозрением на обструкцию, не были найдены сперматозоиды в придатке, что указывало на интратестикулярную обструкцию.

5.2 Классификация

5.2.1 Интратестикулярная обструкция

Интратестикулярная обструкция встречается в 15% у ОА (1). Врожденные формы (нарушения между яичками и эфферентными каналами) встречаются реже, чем приобретенные формы (т.е. после воспалительных или посттравматических обструкций). Приобретенные формы часто связаны с обструкцией придатка и семявыносящего протока.

5.2.2 Эпидидимальная обструкция

Эпидидимальная обструкция является наиболее распространенной причиной ОА, и наблюдается у 30-67% с азооспермией, ФСГ менее чем в два раза превышает верхнюю границу нормы (1-4). Врожденная эпидидимальная обструкция обычно проявляется как врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков (ВДОСП) (cBAVd), что связано с мутацией гена MB в 82% случаев (5). Эта форма часто сопровождается отсутствием дистальной части придатка яичка и семенных пузырьков (см. раздел 4). Другие врожденные формы обструкции (нарушения между эфферентными протоками и телом придатка яичка, агенезия/атрезия короткой части придатка яичка) редки. Врожденные формы эпидидимальных обструкций включают хронические легочные инфекции (синдром Юнга) (6), при котором препятствие возникает в результате механической блокировки в проксимальной части придатка. Приобретенные формы острого (например, гонококковой) и субклинического (например, хламидийная) эпидидимита наиболее часты (7, 8) (см. раздел 11) Острые или хронические травмы могут привести к повреждению придатка яичка (9). Азооспермия вызванная хирургическим путем может произойти после удаления эпидидимальной кисты. Необходимо учитывать, что эпидидимальная обструкция вторична по отношению к длительной дистальной обструкции при восстановлении проходимости семенных протоков (10).

5.2.3 Обструкция семявыносящих протоков

Обструкция семявыносящих протоков является наиболее распространенной причиной при вазэктомии, стерилизации с возможными последующими нарушениями герминативных клеток и фиброзом (11, 12). Около 2-6% из этих мужчин просят вернуть прежнее состояние, до вазэктомии. Те 5-10% пациентов, кому сделана вазо-вазостомия, имеют эпидидимальную блокаду как результат разрыва трубочки, делая эпидидимо-вазостомию обязательным (см. раздел 10).

Обструкция может возникать также после герниотомии (13). Ушивание грыжевых ворот полипропиленовой сеткой индуцирует фибробластический ответ, который может завлечь или облитерировать семявыносящие протоки (14). Наиболее распространенная врожденная обструкция семявыносящих протоков это ВДОСП, часто сопровождается мутацией гена MB. Односторонняя агенезия или частичный дефект связан с контралатеральными аномалиями семенных протоков или почечной агенезией в 80% и 26% случаев, соответственно (15) (см. раздел 4). Обструкция дистального отдела семенного протока ВДОСП и случайные повреждения семявыносящего протока во время хирургических манипуляций при грыжах (16).

5.2.4 Обструкция эякуляторного протока

Обструкции эякуляторного протока наблюдаются примерно у 1-3% с ОА. (1). Эти обструкции могут быть классифицированы как кистозные или поствоспалительные.

Кистозные обструкции, обычно врожденные (т.е. киста Мюллера протока или киста уrogenитального синуса/эякуляторного протока) в простате расположены медиально

между эякуляторными протоками. При изменениях уrogenитального синуса или впадении обеих эякуляторных протоков в кисту (17), а при аномалии Мюллерового протока эякуляторный проток расположен латеральнее и компрессирован кистой (18).

Парамедианные или латеральные интрапростатические кисты по происхождению из Вольффовых протоков встречаются редко в клинической практике (19). Поствоспалительная обструкция эякуляторного протока обычно вторична по отношению к острому, не острому или хроническому уретро-простатиту (20).

Врожденная или приобретенная полная обструкция эякуляторного протока обычно связана с низким объемом спермы, сниженным или отсутствием семенной фруктозы, и сниженным кислотным уровнем pH, семенные пузырьки как правило, расширенные (передне-задний диаметр > 15 мм) (20, 21).

5.2.5 Функциональная обструкция дистальных семенных протоков

Функциональная обструкция дистальных семенных протоков может быть свойственна для местной нейропатии (22). Это нарушение часто связано с уродинамическими нарушениями вследствие ампуло-везикулярной атонии или гипертонии эякуляторного протока. Функциональная обструкция дистальных семенных протоков наблюдается при сахарном диабете у детей и поликистозе почек (23); однако в этих случаях никакой сопутствующей патологии обнаружено не было. Результаты анализа спермы варьирует между азооспермией, криптозооспермией и тяжелым синдромом ОАТ.

5.3 Диагностика

5.3.1 История болезни (Анамнез)

Клинический сбор анамнеза должен подтверждать предстоящее обследование бесплодных мужчин (см. раздел 2), следует спросить имелись ли?

- Гематоспермия;
- Постэякуляторные боли;
- Ранее перенесенные уретриты или простатиты (или наличие их в настоящее время);
- Обструктивные или раздражающие мочевые симптомы;
- Ранее имеющиеся расширения мошонки или хирургические вмешательства;
- Ранее перенесенное ушивание паховых грыжевых ворот или травмы;
- Хронические легочные инфекции.

5.3.2 Клиническое обследование

Клинические обследования проводятся для выявления бесплодия у мужчин. Следующие признаки указывают на ОА:

• Менее 15 мл - объем одного яичка (хотя в некоторых случаях могут наблюдаться и меньшие объемы у пациентов с ОА и сопутствующей частичной тестикулярной недостаточностью);

- Увеличение и уплотнение придатка;
- Наличие узла в придатке яичка или семявыносящего протока;
- Отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока;
- Признаки уретрита;
- Изменения простаты.

5.3.3 Спермограмма

По крайней мере, два обследования должны проводиться с интервалом в 2-3 месяца, по рекомендации ВОЗ (см. раздел 2). Азооспермия означает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при $\times 400$ разовом увеличении. Тщательное повторное наблюдение нескольких мазков после разжижения спермы. При отсутствии

сперматозоидов во влажном препарате, порция или весь образец спермы должен быть центрифугированы на 600 об / мин. в течение 15 мин, и повторно рассмотрены сперматозоиды.

Объем эякулята <1,5 мл, с кислотным pH и низким уровнем фруктозы подтверждают обструкцию эякуляторного протока или ВДОСП. Когда объем спермы мал, то следует провести обследование мочи на наличие сперматозоидов, после эякуляции, поскольку это подтверждает эякуляторные нарушения. Отсутствие сперматозоидов и незрелых форм клеток в мазке спермы говорит о полной проксимальной или дистальной обструкции семенных протоков.

5.3.4 Уровни гормонов

Сывороточный уровень ФСГ может быть нормальным, но не исключается тестикулярная причина азооспермии (например: сперматогенный блок). Уровень ФСГ нормальный у 40% мужчин с первичным сперматогенным нарушением. Ингибин В имеет более высокое прогностическое значение для нормального сперматогенеза (4).

5.3.5 УЗИ

С помощью УЗИ мошонки можно найти признаки обструкции (например, расширение сети семенников, увеличение придатков с кистозным поражением и отсутствие семявыносящего протока), а также исключить признаки дисгенезии яичек (например: неоднородность строения яичек и микрокальцификаты).

Для пациентов с низким объемом семенной жидкости и у которых подозревается дистальная обструкция, необходимым является трансуретральное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Если возможно, то ТРУЗИ должно проводиться при высоком разрешении с высокой частотой (7 МГц) преобразователя. Расширение семенных пузырьков (в передне-заднем диаметре 15 мм) (21) и округлые, беззеховые зоны в семенных пузырьках (24) при ТРУЗИ являются аномалиями чаще всего связанными с обструкциями эякуляторного протока, особенно когда объем спермы составляет <1,5 мл.

Другие известные отклонения в случаях с обструктивной азооспермией являются, кисты Мюллерового протока или киста мочепоолового синуса / киста эякуляторного протока и кальцификация эякуляторного протока (25). Трансректальное УЗИ может быть также использовано для аспирации жидкости семенных пузырьков (26).

Инвазивная диагностика, включающая биопсию яичек, обследование мошонки и оценка дистальных семенных протоков, показана больным с ОА у которых подозревается обструкция семенных протоков. Диагностическая и реконструктивная хирургия должны проводиться одновременно.

5.3.6 Биопсия яичка

В отдельных случаях тестикулярная биопсия может быть показана, чтобы исключить сперматогенные нарушения. Биопсию яичек можно также использовать для извлечения тестикулярных сперматозоидов (т.е. TESE) с целью криоконсервации и последующего ИКСИ, когда хирургическая реканализация не может быть осуществлена или безрезультатна. Бальная система для биопсии яичек приведена в (таблице 6) (27).

Таблица 6: Бальная система для биопсии яичек (оценка Йонсена) *

Оценка Гистологических критерий

10 – Полный сперматогенез;

9 – Чуть нарушенный сперматогенез, много поздних сперматид, дезорганизованный эпителий;

8 – Менее чем пять сперматозоидов в канальце, несколько поздних сперматид;

- 7 – Нет сперматозоидов, нет поздних сперматид, много ранних сперматид;
- 6 – Нет сперматозоидов, нет поздних сперматид, несколько ранних сперматид;
- 5 – Нет сперматозоидов или сперматид, много сперматоцитов;
- 4 – Нет сперматозоидов или сперматид, несколько сперматоцитов;
- 3 – Только сперматогонии;
- 2 – Нет зародышевых клеток, только клетки Сертоли;
- 1 – Нет семенного эпителия

* по Йонсену, 1970 (27)

5.4 Лечение

5.4.1 Интратестикулярная обструкция

На этом уровне семенных протоков реканализация невозможна; поэтому рекомендована TESE или тонкоигольная аспирация. Получение сперматозоидов может быть использовано непосредственно для ИКСИ или криоконсервирования. TESE и тонкоигольная аспирация позволят получить сперматозоиды почти у всех пациентов с ОА.

5.4.2 Эпидидимальная обструкция

Микрохирургическая аспирация эпидидимальных сперматозоидов (28), показана мужчинам с ВДОСП. Получение сперматозоидов обычно используют для ИКСИ. MESA процедура обеспечивает достаточный материал для нескольких циклов ИКСИ (29). Имеются ограниченные данные о том, что микропунктура (micropuncture) при стимуляции нерва может быть лучше для восстановления спермы, чем просто метод MESA, поскольку она обеспечивает более высокую частоту беременностей и оплодотворения (30). У пациентов с азооспермией вследствие приобретенных эпидидимальных обструкций, рекомендуется проведение вазостомии «конец в конец» или «конец в бок» с предпочтительным применением микрохирургической техники эпидидимо-вазостомии (31).

Реконструкция может осуществляться односторонне или двусторонне; проходимость и наступление беременности, как правило, выше при двусторонней реконструкции. Перед микрохирургической процедурой, важна проверка полной проходимости нижних протоков придатка. Анатомическая реканализация после операции может потребовать от 3х-18 месяцев. Перед микрохирургической процедурой (и во всех случаях, когда реканализация невозможна), должны аспирироваться эпидидимальные сперматозоиды и криоконсервироваться с целью использования в ИКСИ, в случае хирургической неудачи (29). Частота проходимости колеблется от 60% до 87% (32-34) а совокупный уровень беременности от 10% до 43%. На частоту удачных реканализаций могут негативно повлиять преоперативные и оперативные находки (например: сопутствующие гистологические нарушения яичек, отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости на отрезке малых эпидидимальных канальцев, распространенный фиброз придатка яичка).

5.4.3 Проксимальная обструкция

Проксимальная обструкция после вазэктомии требует микрохирургической обратной вазэктомии (см. раздел 10). Вазо-вазостомия необходима также в редких случаях проксимальной протоковой обструкции (ятрогенной, посттравматической, поствоспалительной). При отсутствии сперматозоидов в интраоперационной протоковой жидкости может присутствовать вторичная эпидидимальная обструкция, особенно если семенная жидкость проксимальных протоков густая в виде зубной пасты. Показана микрохирургическая вазо-эпидидимостомия.

5.4.4 Обструкция дистальных семявыносящих протоков

Обычно невозможно исправить крупные двусторонние дефекты протоков в результате непроизвольного иссечения во время грыжесечения в раннем детстве или ранее проведенной орхидопексии (16). В этих случаях, сперматозоиды проксимальных семявыносящих протоков аспирируются или проводится (35) TESE / MESA для криоконсервации при будущей процедуре ИКСИ. В крупных моно-латеральных дефектах протока сопровождающихся контрлатеральной тестикулярной атрофией, проток из атрофического семенника может быть использован для перекрестной вазо-вазостомии или вазо-эпидидимостомии.

5.4.5 Обструкция эякуляторного протока

Лечение обструкции эякуляторного протока зависит от этиологии. При крупных пост-воспалительных обструкциях и когда один или оба эякуляторных протока впадают в интрапростатическую срединную кисту, проводится трансуретральная резекция эякуляторных протоков (ТУРЭП) (20, 36). При резекции может удалиться часть семенного холмика. При обструкции обусловленной срединной интрапростатической кистой, требуется разрез или удаление свода кисты (20). Интраоперационно проведенное ТРУЗИ делает эту процедуру более безопасной. Если оценка дистального семенного тракта осуществляется во время процедуры, введение метиленового синего красителя в проток может помочь в подтверждении открытия каналов.

Осложнения после ТУРЭП включают: ретроградную эякуляцию из-за травмы шейки мочевого пузыря, а также рефлюкс мочи в семенные протоки, пузырьки (вызывая снижение подвижности сперматозоидов, кислотности pH спермы и эпидидимит).

Альтернативой ТУРЭП являются MESA, TESE, аспирация сперматозоидов проксимального семявыносящего протока, аспирация семенных пузырьков под контролем ультразвука и прямая аспирация кисты.

В случае функциональной обструкции дистальных семенных каналов, ТУРЭП часто не в состоянии улучшить продукцию спермы.

Сперматозоиды могут быть получены путем антеградного промывания семенных путей (36). Сперматозоиды полученные любыми вышеупомянутыми хирургическими методами должны быть криоконсервированы для вспомогательных репродуктивных процедур.

5.5 Выводы

- Обструктивное поражение семенных трактов следует подозревать у мужчин с азооспермией или олигозооспермией при наличии нормальных размеров яичек и нормальных эндокринных показателях.

- Результаты реконструктивной микрохирургии зависят от причины и места возникновения препятствий, а также опыта хирурга. Стандартизированные процедуры включают вазо-вазостомию и эпидидимо-вазостомию.

- Техника получения сперматозоидов таких как MESA, TESE и тонкоигольная аспирационная биопсия яичка (ТИАБЯ) может быть использована дополнительно. Эти методы должны быть использованы только тогда, когда криохранилище (банк-хранения) полученного материала доступен.

5.6 Рекомендации

GR

	GR
■ При азооспермии вызванной эпидидимальной обструкцией, обследование мошонки с применением микрохирургической эпидидимальной аспирации сперматозоидов (MESA) и криоконсервация сперматозоидов должны	В

осуществляться совместно с микрохирургической реконструкцией (37)	
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

5.7 Ссылки.

1. Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-336.
2. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol 1983;55(6):785-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453>
3. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil 1985;3(1):21-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535>
4. 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>
5. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994;15(1):1-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188533>
6. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. New Engl J Med 1984;310(1):3-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6689737>
7. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl 2004;25(6):845-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477352>
8. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. Acta Eur Fertil 1990;21(5):239-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132475>
9. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol 1995;154(6):2070-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460>
10. Jarvi K, Zini A, Buckspan 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;160(4):1410-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751365>
11. 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;81(6):1595-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193483>
12. McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, Clements B, McCullough S, Lewis SEM. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. Hum Reprod 2005;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;159(1):139-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400456>
14. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barme GA, Fuchs EF, Nagler HM, McCallum SW, Niederberger CS, Schoor RA, Brugh VM 3rd, Honig SC. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasa obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg 2005;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;155(5):1644-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627844>
16. Borovikov A. Treatment of large vasa defects. In: Goldstein M (ed). Surgery of Male Infertility. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
17. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. J Urol 1984;132(4):768-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471229>
18. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). J Urol 1978;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;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;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;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;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;13(6):1567-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688393>
24. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, Chinea B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod* 1997;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;59(2):393-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8425637>
26. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996;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;50(3):525-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105>
29. Schroeder-Printzen I, Zumbé 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;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. DOI: 10.1002/14651858.CD002807.pub2. Date of Most Recent Substantive Amendment: 16 May 2006.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002807/frame.html>
31. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005;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;154(6):2070-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460>
33. Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology* 1997;49(4):590-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111630>
34. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2078-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817328>
35. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994;26(2):119-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769>
36. Colpi GM, Negri L, Patrizio P, Pardi G. Fertility restoration by seminal tract washout in ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1995;153(6):1948-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752365>
37. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 1997;158(2):467-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224325>

6. ВАРИКОЦЕЛЕ

6.1 Введение

Варикоцеле является распространенной аномалией (см. раздел 2) с андрологическими последствиями:

- С нарушением роста и развития яичек
- Симптомами боли и дискомфорта
- Бесплодием.

6.2 Классификация

Представленная классификация варикоцеле (1, 2) является наиболее используемой в клинической практике.

- Субклиническая: не ощутима и видима в покое или при тесте Вальсальвы, но выявляемая при специальных обследованиях - тестах (рефлюкс, доплере) (3).
- 1 Степень: ощутимо только во время теста Вальсальвы
- 2 Степень: ощутимая в покое, но не видна
- 3 Степень: видима и ощутима в состоянии покоя.

6.3 Диагностика

Диагноз варикоцеле был определен ВОЗ (2): диагностические процедуры, классификация, в том числе анализы, должны соответствовать следующим критериям (2).

Диагноз варикоцеле производится путем клинического обследования и может быть подтвержден по цветной доплерографии. В центрах, где лечение проводится путем антеградной и ретроградной склеротерапии или эмболизацией, диагноз подтверждается рентгенологическим обследованием.

6.4 Основные обсуждения

Проводились различные эпидемиологические исследования варикоцеле и ее связи с мужским бесплодием, лечение которого улучшало состояние.

- Варикоцеле является физической аномалией встречающейся у 11% взрослых мужчин (4, 5) и у 25% с ненормальными показателями спермы (6).

- Случаи боли и дискомфорта, связанные с варикоцеле наблюдаются у 2-10% (7).

- Точной взаимосвязи между сокращением рождаемости у мужчин с варикоцеле неизвестно, данные ВОЗ (8) ясно указывают, что варикоцеле связано с аномалиями спермы, снижением объема яичек и снижением функции клеток Лейдига.

- Два проспективных рандомизированных исследования показали повышение роста яичек с обеих сторон у подростков, кто лечился по поводу варикоцеле по сравнению с теми, кто лечение не получал (9, 10). Когортное исследование, где проводилось серийное измерение размеров яичек у детей, показало, что варикоцеле приостанавливает развитие яичек. После лечения варикоцеле, происходит рост яичек и достижение ожидаемого уровня (11).

- Ряд исследований, предполагают то, что изменение эндокринных показателей у мужчин с варикоцеле могут предсказывать пользу лечения (12, 13).

- Пять проспективных рандомизированных исследований по лечению варикоцеле у взрослых, дали противоречивые результаты, крупнейшее исследование показало, что лечение было полезно (16, 18). Внешнее, рандомизированное исследование, где приняли участие 10 центров - включали мужчин из бесплодных пар, у которых была умеренная олигозооспермия ($5-20 \times 10^6/\text{mL}$) II или III степени варикоцеле. Немедленная терапия была значительно более эффективной, чем та, где откладывалось лечение на 1 год в связи с достижением беременности и наступлением беременности в менструальный цикл. Тем

не менее, мета-анализ пяти исследований указал на отсутствие пользы (общее соотношение частоты 0,85%, 95% доверительный интервал 0.49-1.45) (19).

Упомянутые выше исследования, были обобщены в недавнем обзоре (20), критикуя Кохрановский мета-анализ, рандомизированных контролируемых исследований по лечению варикоцеле и беременности (21). Авторы заключили, что выводы Кохрановского мета-анализа не должны поддерживать принципы рекомендаций по лечению варикоцеле у субфертильных пациентов.

В рандомизированном контролируемом исследовании лечение варикоцеле у мужчин с субклиническим варикоцеле оказалось неэффективным (22). В недавнем мета-анализе за исключением мужчин с субклиническим варикоцеле, где включалось лечение путем эмболизации, показало преимущество в пользу хирургического лечения с отношением шансов 2,87 (95% CI, 1.33-6.2) со склонением к беременности (23).

6.5 Лечение

Существует несколько доступных методов лечения варикоцеле (таблица 7). Выбор метода лечения в основном зависит от опыта врача. Хотя лапароскопическая варикоцелэктомия доступна, она должна быть оправдана в цене.

Таблица 7: Частота рецидивов и осложнений при различных методах лечения варикоцеле

Лечение	Частота осложнений/персистенции	Осложнения
Антеградная склеротерапия	9%	Частота осложнений 0.3-2.2%; атрофия яичек; мошоночная гематома; эпидиди-миты; левосторонняя эритема.
Ретроградная склеротерапия	9.8% (25)	Реакции на контрастное вещество; боковая (левосторонняя) боль; персистирующий тромбофлебит; сосудистая перфорация (26)
Ретроградная эмболизация	3.8-10% (27,28)	Боль вследствие тромбофлебита (28); кровотечение, гематомы; инфицирование; венозная перфорация; водянка яичка; радиологическое осложнение; реакция на контрастное вещество; перемещение спиралей (29); забрюшинное кровотечение; фиброз; обструкция мочеточника (5).
Операции открытым доступом		
Мошоночная операция	-	Атрофия яичек (5); артериальное повреждение с риском развития нарушения кровоснабжения и гангрены яичек.
Паховый доступ	13.3% (30)	Возможность упущения добавочного сосуда (коллатерали) яичковой вены
Высокое лигирование	29% (30)	5-10% случаев водянки яичка (31).
Микрохирургически	0.8-4% (32,33)	Постоперационная водянка яичка; повреждение артерии; гематома мошонки.
Лапароскопически	3-7% (34-36)	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение кишечника, сосуда и нерва; легочная эмболия; перитонит (36); кровотечения; послеоперационные боли в правом плече (в связи с

	диафрагмальным растяжением во время пневматизации брюшины) (35); пневматизация мошонки; раневое инфицирование (36)
--	--

6.6 Выводы

• Текущие данные подтверждают гипотезу, что у некоторых мужчин, присутствие варикоцеле связано с прогрессивным повреждением яичек с подросткового периода до последующих лет сопровождающееся снижением фертильности. Однако у бесплодной пары это нарушение фертильности потенциально манифестирует, если плодовитость женщин также уменьшена.

• Несмотря на эффективность лечения варикоцеле в подростковом периоде, существует значительный риск рецидива

• Лечение варикоцеле может быть эффективным у мужчин с субнормальными показателями спермы, клиническим варикоцеле и с партнером без очевидных фертильных проблем. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить, что эта подгруппа бесплодных пар будут в выигрыше от лечения.

6.7 Рекомендации

	GR
▪ Лечение варикоцеле рекомендуется подросткам, у которых наблюдается прогрессивное повреждение развития яичек, подтвержденная серийными клиническими обследованиями (9, 10)	B
▪ Нет доказательств указывающих на эффективность лечения варикоцеле у подростков, которые имеют нормальный анализ спермы или у мужчин с субклиническим варикоцеле. В этой ситуации, лечение варикоцеле не может быть рекомендовано. (14,20)	B
▪ Хотя лечение варикоцеле может быть эффективным в отобранных парах, обзор рандомизированных клинических испытаний вызвали сомнения о пользе лечения варикоцеле у бесплодных мужчин. Лечение варикоцеле при бесплодии не должно применяться, если имеется неопределенность лечения после полного обследования бесплодной пары (19, 22, 23)	B
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

6.8 Ссылки.

1. Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility. Fertil Steril 1986;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;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;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, Fischedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod 1995;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;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;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;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;158(3 Pt 2):1128-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258155>
11. Butler GE, Ratcliffe SG. Sero synposia reviews. *Serono Symposia Reviews* 1984 (Suppl 1):244.
12. Hudson RW. Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligozoospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1996;66(2):299-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690120>
13. Kass EJ. Pediatric varicocele. In: O'Donnell B, Koff SA (eds). *Pediatric Urology*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996, pp. 608-617.
14. 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;51(6):591-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/534846>
15. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993;30(3):157-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498867>
16. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995;63(1):120-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7805900> 30 UPDATE MARCH 2007
17. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998;13(8):2147-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756286>
18. Hargreave TB. Varicocele: overview and commentary on the results of the WHO varicocele trial. Waites GM, Frick J, Baker GW (eds). *Current Advances in Andrology. Proceedings of the Vth International Congress of Andrology*, Salzburg, Austria. Bologna: Monduzzi Editore, 1997, pp. 31-44.
19. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9372):1849-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788571>
20. 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;49(2):258-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426727>
21. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000479.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD000479/frame.html>
22. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996;155(5):1636-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841>
23. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Argawal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr. Reassessing the value of varicolectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88(3):639-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434508>
24. World Health Organization. Towards more objectivity in diagnosis and management of male fertility. Results of a World Health Organization multicentre study. *Int J Androl* 1987;(Suppl 7).
25. Sigmund G, Bahren W, Gall H, Lenz M, Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987;164(1):161-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899>
26. Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981;139(2):335-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877>
27. Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, Lindeke A. Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994;15(Suppl):34S-37S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674>
28. Feneley MR, Pal MK, Nockler IB, Hendry WF. Retrograde embolisation and causes of failure in the primary treatment of varicocele. *Br J Urol* 1997;80(4):642-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352706>

29. Lenz M, Hof N, Kersting-Sommerhoff B, Bautz W. Anatomic variants of the spermatic vein: importance for percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele. Radiology 1996;198(2):425-31.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596844>

30. Bassi R, Radice F, Bergami G, De Grazia F, Papa B. [Surgical treatment of varicocele. Our experience in the last 10 years.] Minerva Chir 1996;51(7-8):533-6. [article in Italian]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8975158>

31. Wallijn E, Desmet R. Hydrocele: a frequently overlooked complication after high ligation of the spermatic vein for varicocele. Int J Androl 1978;1:411-5.

32. Goldstein M, Kim FY, Mathews GJ. Mini-incision microsurgical subinguinal varicocelectomy with delivery of the testis. J Urol 1996;155 (Suppl) abstr videotape:305A.

33. Goldstein M. Varicocelectomy: general considerations. In: Goldstein M (ed). Surgery of Male Infertility. Philadelphia, USA, WB Saunders, 1995, pp. 169-172.

34. McDougall E. Minimally invasive therapy. J Urol 1995;153(3 Pt 1):712-3.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861516>

35. Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, Buszello H. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol 1995;76(5):636-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687>

36. Tan SM, Ng FC, Ravintharan T, Lim PH, Chng HC. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol 1995;75(4):523-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264>

7. ГИПОГОНАДИЗМ

7.1 Введение

Гипогонадизм – дефицит секреции андрогенов. Симптомы гипогонадизма зависят от уровня дефицита андрогенов и состояния развития вторичных половых признаков до и после пубертатного развития. Симптомы и признаки дебюта гипогонадизма до и после завершения полового созревания, приведены в (таблице 8).

Таблица 8: Симптомы и признаки дебюта гипогонадизма до и после завершения полового созревания

Подверженный орган/функция	До завершения пубертата	После завершения пубертата
Гортань	Без изменения голоса	Без изменения голоса
Волосы	Горизонтальные лобковые волосы; Невьющиеся прямые волосы; Уменьшение роста бороды	Уменьшение волос на теле
Кожа	Отсутствие продукции сальных желез; Отсутствие акне; Бледность; Складчатость кожи	Снижение продукции сальных желез; Отсутствие акне; Бледность; Складчатость кожи
Кости	Евнухоидный высокий рост; Остеопороз	Остеопороз
Костный мозг	Анемия	Анемия
Мышцы	Недоразвитые	Атрофия
Простата	Недоразвитая	Атрофия
Пенис	Инфантильный	Без изменения размеров
Яички	Возможность неопущения яичек; Малый объем яичек	Уменьшение объема яичек
Сперматогенез	Без начала	Снижен
Либи́до и потенция	Без развития	Потеряно

По этиологии и патогенетическому механизму мужской гипогонадизм может разделиться на три основные категории:

1. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм развивается вследствие тестикулярных изменений.
2. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм вызванных недостаточностью гонадотропного релизинг гормона (ГнРГ) и/или секреции гонадотропинов.
3. Нечувствительность андрогенов (резистентность органа).

Основные условия, в пределах этих трех категорий приведены в Таблице 9.

Таблица 9: Заболевания мужским гипогонадизмом *

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (= недостаточность яичек).

- Анорхия
- Врожденный фактор (тестикулярная дисгенезия)
- Приобретенные факторы (травма, перекрут яичка, опухоль, операции)
- Неопущение яичек
- Синдром Клайнфельтера **
- Другие хромосомные нарушения
- Аплазия герминативных клеток
- Полная или очаговая аплазия герминативных клеток (синдром только клеток Сертоли), врожденное или приобретенное: неопущение яичек, радиация, прием цитостатических препаратов
- Сперматогенная задержка
- После воспалений (орхиты)
- Внешние факторы (медикаменты, токсины, радиация, перегрев)
- Системные нарушения (печеночный цирроз, почечные нарушения)
- Тестикулярная опухоль
- Варикоцеле
- Хирургические манипуляции при которых нарушаются кровоснабжение яичек
- Идиопатический

Вторичный (гипоталамический и гипофизарный источник) (гипогонадотропное состояние с вторичным гипогонадизмом)

- Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (включает синдром Каллманна)
- Задержка пубертата
- Гиперпролактинемия
- Медикаменты/анаболические стероиды

Резистентность целевых органов к андрогенам

- Тестикулярная феминизация
 - Синдром Рейфенштейна
- * Изменен по Nieschlag et al. (1998) (1).
- ** Смотрите раздел 4.

7.2 Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и терапевтическое лечение.

Гипогонадотропный гипогонадизм вызывается гипоталамическими или гипофизарными заболеваниями. Нарушение гормональной регуляции может быть легко определено (2). Эндокринная недостаточность приводит к отсутствию сперматогенеза и

секреции тестостерона, в результате снижения секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Выбор терапии зависит от цели: обеспечение нормального уровня андрогенов или достижение фертильности. Нормальные уровни андрогенов и последующее развитие вторичных половых признаков (в случае начала гипогонадизма до полового созревания) и эугонадальное состояние может быть достигнуто путем замены андрогенов в отдельности. Тем не менее, стимулирование продукции спермы требует лечения человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ) в сочетании с рекомбинантным ФСГ. В редких случаях у «фертильных евнухов», имеющих достаточный уровень ФСГ но не ЛГ, лечение чХГ само по себе может быть достаточным, чтобы стимулировать продукцию спермы и добиться нормального уровня тестостерона (3). Если гипогонадотропный гипогонадизм гипоталамического происхождения, то вместо лечения чХГ применяют пульсирующую терапию ГнРГ (4). Пациенты с развившимся гипогонадизмом до полового созревания, лечатся гонадотропинами или ГнРГ, 1-2 года терапии могут быть необходимы для достижения сперматогенеза. После достижения беременности пациенты могут вернуться к заместительной терапии тестостероном. Вторичный гипогонадотропный гипогонадизм может быть вызван некоторыми лекарственными препаратами, гормонами и анаболическими стероидами.

7.3 Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и терапевтическое лечение

Наиболее частые причины, связанные с гипергонадотропным гипогонадизмом включают повреждение и удаление тестикул (например: при двустороннем раке яичек) (таб. 9). У мужчин с синдромом Клайнфельтера риск гипогонадизма связан с возрастом (5). Мужчины с проблемами бесплодия имеют высокий риск развития гипогонадизма (6). Мужчины подвергшиеся экстенсивной тестикулярной биопсии по поводу ЭКО/ИКСИ несомненно подвергаются риску развития гипогонадизма (7).

Гипергонадотропный гипогонадизм может появиться спонтанно с возрастом у мужчин, и у пациентов с эректильной дисфункцией (8), после лечения ЛГРг или хирургической кастрации по поводу рака простаты (9). Гипогонадизм может вызвать остеопороз (10).

Лабораторная диагностика гипергонадотропного гипогонадизма основана на снижении уровня тестостерона и повышении уровня ЛГ (2). Уровень тестостерона должен быть оценен в соотношении с уровнем секс стероидсвязывающего глобулина (СССГ). На основе уровней общего тестостерона и СССР, свободный тестостерон и биодоступный тестостерон можно рассчитать на сайте (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Кровь на измерение тестостерона должна быть взята до 10.00 утра. Заместительная терапия андрогенами главным образом основывается по уровню общего тестостерона, и дополнительные показатели тестостерона показаны мужчинам с показателями ниже нормальных ($< 12 \text{ nmol/L}$ [300 ng/dL]). Инъекционные, оральные и трансдермальные препараты часто используются в клинике (2). Наиболее лучшим препаратом считается тот, который более близко подводит к физиологической концентрации уровня тестостерона плазмы (11).

7.4 Выводы

Общепринято, что пациенты с первичным и вторичным гипогонадизмом должны принимать заместительную терапию.

7.5 Рекомендации

	GR
■ Эффективна лекарственная терапия в достижении фертильности у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом (4)	A
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

7.6 Ссылки.

1. Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edn. Berlin: Springer Verlag, 1998.
2. World Health Organization. WHO manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. 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;66(6):1144-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3372679>
4. 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;56(6):1143-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743335>
5. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004;364(9430):273-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
6. 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;89(7):3161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240588>
7. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet 1998;352(9121):37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800753>
8. Gray A, Jackson DN, McKinlay JB. The relation between dominance, anger, and hormones in normally aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. Psychosom Med 1991;53(4):375-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924650>
9. D'Aniello HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol 1997;157(2):439-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996327>
10. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1998, pp. 187-207.
11. 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 является наиболее распространенной врожденной патологией мужских половых органов и наблюдается у 2-5% новорожденных мальчиков, зависит от гестационного возраста (частота крипторхизма выше у недоношенных мальчиков), и возраста после рождения. В возрасте 3 месяцев, частота крипторхизма спонтанно падает до 1-2%. Приблизительно у 20% неопущенные яички не пальпируются, и могут быть расположены в брюшной полости. Этиология крипторхизма является многофакторной, могут быть вовлечены эндокринные нарушения и несколько генных дефектов. Для нормального опускания яичек необходима нормальная гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось. Эндокринные нарушения в ранние сроки беременности могут потенциально повлиять на развитие половых желез и нормальное опускание яичек, однако большинство мальчиков с неопущенными яичками не проявляют эндокринных нарушений после рождения. Было предположено, что крипторхизм может быть следствием тестикулярной дисгенезии, нарушение развития гонад в результате экологических и/или генетических факторов в начале беременности. Синдром дисгенезии яичек может привести к не опущению яичек, гипоспадии, снижению фертильности и повышению риска малигнизации (1).

8.2 Распространенность крипторхизма

В Кавказской популяции, распространенность крипторхизма в три раза выше по сравнению с афро-американской популяцией. Даже между выходцами из Кавказа, существуют значительные различия в риске развития этой патологии. Крипторхизм диагностируется значительно чаще, среди Датских новорожденных чем среди Финских (2). У недоношенных детей больше случаев крипторхизма, чем у детей родившихся с полным сроком беременности. В Великобритании, обследовалась распространенность крипторхизма более чем у 3000 детей, мальчики родившиеся с весом >2500 гр. составили 2,7%, недоношенные весом менее 2500 гр. - 21%. В возрасте 3х месяцев, у большинства мальчиков наблюдалось спонтанное опущение яичек, и показатели распространенности крипторхизма падали до 0,9 и 1,7%, в группах с > 2500 гр., и с <2500 гр. соответственно (3).

8.3 Опущение и неопущение яичек.

Процесс опущения яичек проходит два различных этапа: а) трансабдоминальный и б) паховый. В процессе трансабдоминального опущения, развитие направляющей и генитопаровой связки играют важную роль. Анти - Мюллеровый гормон регулирует процесс трансабдоминального опущения яичек. Индукция направляющей связки зависит от функционального *Ins13* гена у мышей (4). Этот ген экспрессирует в клетки Лейдига, и устраняет причины двустороннего крипторхизма посредством свободного перемещения яичек в паховых каналах (5). Другие семейства генов (например, *NOX* гены, *GREAT* гены), имеют значение в развитии половых органов, и могут быть связаны с неопущением яичек (6, 7).

8.4 Гормональный контроль опущения яичек

Неопущение может быть вызвано двумя факторами: гипогонадизмом и нечувствительностью к андрогенам. Повышение случаев репродуктивных нарушений у мужчин, можно объяснить повышением влияния эстрогенов в гестационный период (8). Некоторые пестициды и химикаты воздействуют как гормональные модуляторы, часто обладают эстрогенной активностью (ксено-эстрогены) (9). Эстрогенные и анти-эстрогенные свойства этих веществ могут вызвать гипоспадию, крипторхизм, снижение плотности спермы, и повышают случаи опухолей яичек на моделях животных рецептор – опосредованных или прямым токсическим эффектом (10).

8.5 Патологические изменения в неопущенных яичках

8.5.1. Дегенерация герминативных (зародышевых) клеток

Дегенерация герминативных клеток в неопущенных яичках видна после одного года. Дегенеративные изменения различны, и зависят от позиции яичек (11). В течение второго года жизни, количество герминативных клеток снижается. У 10-45% пациентов может определяться полное поражение герминативных клеток. Рекомендуется раннее лечение для сохранения сперматогенеза, особенно при двусторонних случаях. Хирургическое лечение самый эффективный и надежный метод опущения яичек в мошонку, но гормональное лечение *чХГ* или аналогом *ГнРГ* можно рассмотреть, особенно в случаях, высоко- мошоночного расположения. (12).

8.5.2 Взаимосвязь с бесплодием

Параметры спермы часто изменены у мужчин имеющих в анамнезе крипторхизм (13). Хирургическое лечение в период первого или второго года жизни может иметь положительное влияние на дальнейшее состояние фертильности (14). Однако,

окончательно еще не доказан протективный эффект ранней орхидопексии. Мужчины с наличием в анамнезе одностороннего крипторхизма, отцами становятся (89.7 %), мужчины без крипторхизма (93.7 %).

У мужчин с односторонним крипторхизмом отцовство не зависит от возраста, когда проведена орхидопексия, дооперационным расположением яичка и размерами яичка (15). Однако односторонний крипторхизм может привести к уменьшению потенциала фертильности (то есть удлиняется период достижения беременности).

У мужчин с двусторонним крипторхизмом олигозооспермия может быть выявлена в 31 % и азооспермия в 42 % случаев.

В случаях двустороннего крипторхизма частота отцовства составляет только 35-53 %.

8.5.3 Опухоли зародышевых (герминативных) клеток

Крипторхизм - фактор риска развития рака яичка и связан с микрокальцификацией и карциномой яичка. Приблизительно у 5-10 % раковых образований яичка, в анамнезе отмечался крипторхизм (16). Риск опухоли зародышевых клеток в 3.6-7.4 раза выше по отношению к общей популяции, у 2-6 % мужчин с наличием в анамнезе крипторхизма развиваются опухоли яичка (16). Нет никакого доказательства протективного эффекта ранней орхидопексии (17).

8.6 Лечение неопущенных яичек

8.6.1 Гормональное лечение

В рандомизированных, контролируемых исследованиях, исследовавших эффективность и безопасность лечения чХГ и ГнРГ, показаны широкие вариации положительного эффекта. Соответствующие показатели в рандомизированном мультицентровом исследовании были: 21 %, 19 % и 4 % - ГнРГ, чХГ и плацебо, соответственно (12). Мета-анализ 33 исследований показал, что положительный эффект был высок при пре-мошоночном и высоко мошоночном расположении яичек (18). Не пальпируемые яички редко спускаются при гормональном лечении.

По текущему гормональному протоколу, при высоких мошоночных яичках, применяются трехкратные инъекции чХГ в неделю. Дозировка - 1500 МЕ для детей в возрасте 1-3 лет, 3000 МЕ в 4-6 года, и 5000 МЕ в 6-15 лет. Рекомендательный возраст лечения чХГ составляет 12-18 месяцев. У пациентов с двусторонними не пальпируемыми яичками, может быть использован стимуляционный тест; повышение уровня тестостерона подтверждает наличие яичек. Ингибин В синтезируемый клетками Сертоли яичка может быть хорошим индикатором функции яичек у детей (19).

Гормональное лечение в общем считают безопасным, с небольшими побочными эффектами. Однако, некоторые исследования показывают увеличение риска интерстициального фиброза и апоптоз зародышевых клеток после лечения чХГ (20). Ранние отрицательные эффекты включают рост полового члена, боль в паховой области, боль в области инъекции и психологические изменения в результате эффекта андрогенов.

8.6.2 Хирургическое лечение

Положительный эффект хирургического лечения не опущенных яичек составляет 70-90 % (21). Когда семенной канатик или сосудистая ножка слишком коротки, невозможно провести надлежащую мобилизацию яичка в мошонку, то тогда может быть использована поэтапная орхидопексия по Фовлеру-Стивенсону. Применяемые методы - открытая хирургия, лапароскопия, или микрохирургия.

Биопсия во время орхидопексии (см. 12.1-12.2) может выявить карциному, которая может быть удалена, таким образом предотвращая развитие злокачественной опухоли. Если во взрослом состоянии лечение не проводилось, неопущенные яички не удаляются.

Повреждение сосудов во время орхидопексии – считается самым серьезным осложнением и может вызвать атрофию яичка в 1-2 % случаев. При не пальпируемых яичках, в случаях где сосудистые ножки были достаточной длины для низведения в мошонку, пост-оперативная атрофия составляет 12%. Более 40% пост-оперативных атрофий были описаны в случаях поэтапной орхидопексии.

8.7 Выводы

- Причина развития крипторхизма многофакторная, может быть вызвана генетическими факторами и эндокринными нарушениями в раннем периоде беременности.
- Крипторхизм может быть связан с тестикулярной дисгенезией, и считается фактором риска развития бесплодия и опухоли зародышевых (герминативных) клеток.
- Отцовство мужчин с односторонним крипторхизмом, почти равно отцовству у мужчин без крипторхизма.
- Двусторонний крипторхизм, значительно уменьшает вероятность отцовства.

8.8 Рекомендации

	GR
▪ Раннее хирургическое лечение не опущенного яичка может предотвратить потери зародышевых клеток	C
▪ Если неопущенные яички опущены во взрослом периоде жизни, проводится биопсия во время орхидопексии с целью выявления карциномы яичка (16)	B
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

8.9 Ссылки.

1. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;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;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;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;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 orchiopexy on congenitally cryptorchid insulin-3 knockout mice. J Urol 2002;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;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;11(19):2309-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12217959> 36 UPDATE MARCH 2007
8. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. J Urol 2000;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;10(5):304-9.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194541>
10. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 4):741-803.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8880001>
11. Garcia J, Gonzalez N, Gomez ME, Plaza L, Sanchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol* 1995(6);75:697-701.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821>
12. Christiansen P, Muller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, Jorgensen PH, Kastrup KW, Nielsen K, Nielsen LB. Hormonal treatment of cryptorchidism - hCG or GnRH - a multicentre study. *Acta Paediatr* 1992;81(8):605-8.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356527>
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;24(5):293-97.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318>
14. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intraabdominal 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, 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 ;142(4):998-1001.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738>
17. Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. *Lancet* 1986;1(8492):1246-8.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2872394>
18. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2795-9.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7673426>
19. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(3):389-97.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517906>
20. Kaleva M, Arsalo A, Louhimo I, Rapola J, Perheentupa J, Henriksen K, Toppari J. Treatment with human chorionic gonadotrophin for cryptorchidism: clinical and histological effects. *Int J Androl* 1996;19(5):293-8.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985778>
21. Jones PF. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol* 1995;75(6):693-6.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613820>

9. ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

9.1 Введение

Мужское бесплодие без ясной причины, помимо идиопатического синдрома ОАТ, наблюдается по крайней мере у 44% бесплодных мужчин (1).

9.2 Эмпирическое лечение

Ранее были использованы разнообразные эмпирические подходы лекарственной терапии идиопатического мужского бесплодия; однако, существует мало научных доказательств эмпирического подхода (2).

Андрогены, чХГ/МЧГ, бромкриптин, а-блокаторы, кортикостероиды и магнeзия не эффективны в лечении синдрома ОАТ. ФСГ (3) и анти-эстрогены в комбинации с тестостероном (4) могут быть полезны для отдельных пациентов; однако необходима дальнейшая оценка этих веществ в мультицентровых исследованиях (3, 4).

9.3 Рекомендации

	GR
▪ Медицинское лечение мужского бесплодия рекомендуется только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма (1)	A
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

9.4 Ссылки.

1. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. The advantages of standardized evaluation of male infertility. Int J Androl 2000 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;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;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;80(4):914-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556812>

10. МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

10.1 Введение

«Мужское содействие в контрацепции» более точная фраза чем «мужская контрацепция», так как мужчины не могут забеременеть. Развитие методов мужской контрацепции важно, потому что до 40% женщин нуждаются в планировании семьи, и примерно 80 миллионов женщин ежегодно подвергаются непредвиденной или нежелательной беременности (1).

Три из четырех методов мужской контрацепции использовались на протяжении столетий (презервативы, периодическое воздержание и прерывание полового акта). В первый год коэффициенты отказа от традиционных методов мужской контрацепции высоки (прерывание полового акта 19%, периодическое воздержание 20%, презервативы - между 3-14%), по сравнению с частотой 0.1-3% несостоятельности современных обратимых женских методов (2).

Для мужчин, берущих на себя большую ответственность в области планирования семьи, методы мужской контрацепции должны быть приемлемыми, дешевыми, имеющие обратимый характер и эффективными.

В проводимых исследованиях пытаются(3):

- предотвратить продукцию спермы, с помощью андрогенов, прогестagens и ГнРГ в различных сочетаниях;
- повлиять на способность созревания и оплодотворения спермы, используя протоки придатков яичек с созданием неблагоприятных условий для сперматозоидов;
- произвести более эффективные барьерные методы; полиуретановые презервативы могут быть использованы теми, кто имеет аллергию на латекс, хотя они часто рвутся (4);
- создать антиспермальные противозачаточные вакцины (5);
- ингибировать взаимодействие яички – сперма;

Эти подходы остаются экспериментальными. Ближайший метод, который может быть клинически общедоступным является гормональная мужская контрацепция, которая основана на подавлении гонадотропинов и применение заместительной гормональной

терапии тестостероном для поддержания мужской половой функции, минерализации костей и предотвращения атрофии мышц (6). Были разработаны и протестированы различные противозачаточные схемы, в том числе монотерапия тестостероном, комбинация андроген/прогестина, тестостерон с аналогами ГнРГ, и селективными андроген- и прогестин-модуляторами.

Есть расовые различия на ответную реакцию на андрогены. Тем не менее, сочетание тестостерона с прогестином дало результаты полной супрессии сперматогенеза у всех рас, и эквивалент эффективности был равен женской гормональной контрацепции (7). III фаза клинических исследований создание препаратов с комбинацией андроген/прогестин на стадии разработки.

10.2 Вазэктомия

Вазэктомия является эффективным методом постоянной хирургической стерилизации мужчин (8). Перед вазэктомией, паре следует получить подробную информации о преимуществах и рисках. Австралийский телефонный опрос показал, что 9,2% опрошенных мужчин сожалеют, что сделали вазэктомию (9).

10.2.1 Хирургические методы

Для вазэктомии доступны различные методы. Наименее инвазивным подходом является вазэктомия без скальпеля (10); что связано с низким уровнем осложнений (11). Наиболее эффективная техника окклюзии это прижигание просвета сосуда и через фасциальное вмешательство (12-14). Большинство методов может безопасно осуществляться в амбулаторной клинике с применением местной анестезии.

10.2.2 Осложнения

Вазэктомия существенно не изменяет сперматогенез и функцию клеток Лейдига. Объем эякулята остается неизменным. Потенциальных системных эффектов вазэктомии, в том числе в отношении развития атеросклероза не были доказаны, и нет никаких доказательств значительного увеличения любого системного заболевания после вазэктомии. Увеличение скорости рака предстательной железы у мужчин, перенесших вазэктомию не было обнаружено (17).

Острые местные осложнения, связанные с вазэктомией включают гематомы, инфицирование раны и эпидидимит почти в 5% случаев (15). Потенциальные долгосрочные осложнения (например: хронические боли яичка) (16), должны быть обсуждены с пациентом перед процедурой. Повреждение эпидидимальных протоков проявляется часто, и связано с последующим развитием гранулемы спермы и временной обструкций придатка яичка, которые ограничивают проведение «вазэктомии обратно».

10.2.3 Неудачная вазэктомия

Если используется эффективный метод окклюзии, то риск развития реканализации после вазэктомии должен составлять <1% (12). Тем не менее, пациенты должны быть проинформированы до операции, что хотя и редко, может произойти поздняя реканализация (19). Неподвижные сперматозоиды должно выявляться через 3 месяца после вазэктомии. Стойкая подвижность является признаком неудачной вазэктомии, и процедура должна быть повторена. «Специальное разрешение» могут быть предоставлены мужчинам, продолжающим продуцировать неподвижные сперматозоиды до 1 года после вазэктомии (18).

10.2.4 Консультации

Консультации в связи с вазэктомией должна быть направлена на следующие аспекты:

- вазэктомию следует считать необратимой;

- вазэктомия связана с низким уровнем осложнений, однако, так как это выборочная операция, даже небольшие риски должны быть объяснены, как мужчине и его партнеру до дачи согласия;
- вазэктомия может потерпеть неудачу, хотя её частота низка;
- паре должно быть рекомендовано продолжить другую эффективную контрацепцию до подтверждения оформления;
- все имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вазэктомия не связана с каким-либо серьезным, долгосрочным осложнением (15);
- чрезфасциальная вазэктомия путем прижигания, представляется, наиболее эффективным методом (12-14).

10.3 «Вазэктомия обратно»

Данные частоты успешных хирургических операций обратной вазэктомии имеют широкий диапазон (до 90%), все это зависит от момента вазэктомии, типа вазэктомии (например, открытые или закрытые), типа обратной вазэктомии (вазо-вазостомия или вазо-эпидидимостомия) и является ли обратная вазэктомия односторонней или двусторонней. Хотя не было рандомизированных контролируемых исследований сравнивающих макро-хирургию (петли) и микрохирургию, микрохирургическую технику с помощью увеличения и использование малых материалов для наложения швов (20).

10.3.1 Длительность с момента вазэктомии

Результаты вазо-вазостомии показали, что частота проходимости составила до 90%. При обратной вазэктомии, чем больше интервал с момента вазэктомии, тем ниже показатель наступления беременности. В ходе исследования 1469 мужчин, перенесших микрохирургическую обратную вазэктомию, частота проходимости и беременность составили 97% и 76% соответственно, при интервале до 3 лет после вазэктомии, 88% и 53% при 3-8 лет, 79% и 44% при 9-14 лет, 71% и 30% в течение ≥ 15 лет (21).

10.3.2 Эпидидимовазостомия

Со временем после вазэктомии увеличивается возможность развития вторичной обструкции придатка яичка. Если образуется вторичная обструкция придатка яичка, эпидидимовазостомия необходима с целью обратной вазэктомии (см. раздел 5).

10.3.3 Микрохирургическая обратная вазэктомия по сравнению с извлечением сперматозоидов из придатка яичка и ИКСИ

Расчет затрат на обратную вазэктомию по сравнению с извлечением сперматозоидов-ИКСИ. Первоначальные предположения ясно показывают, что обратная вазэктомия связана со значительно меньшими затратами и высокой частотой рождаемости (живорождений) (22, 23).

10.4 Выводы

- Все имеющиеся данные свидетельствуют, что вазэктомия не связана с какими-либо серьезными, длительными осложнениями (15).
- Наиболее экономически эффективный подход к лечению бесплодия после вазэктомии, это микрохирургическая обратная операция.
- Эта процедура связана также с высокой вероятностью беременности.
- Беременность все еще является достижимой после успешной обратной вазэктомии.
- MESA / TESE и ИКСИ должны быть зарезервированы, при неуспешной обратной вазэктомии

10.5 Рекомендации

	GR
▪ Чрезфасциальное прижигание, представляет собой наиболее эффективный метод (12-14)	В
▪ Пациентам, нуждающимся в консультации относительно вазэктомии должна быть предоставлена информация: о хирургических методах, рисках неудач, необратимости, необходимости в постпроцедурной контрацепции, а также рисках осложнений	С
▪ Методы мужской контрацепции, кроме вазэктомии связаны с высокой частотой нарушений и до настоящего времени находятся на экспериментальной стадии разработки (например, гормональные подходы)	В
▪ Микрохирургическая обратная вазэктомия, с низким уровнем риска и (стоимости) является эффективным методом восстановления фертильности	В
▪ Для пар желающих забеременеть, аспирация спермы вместе с интрацитоплазматической спермальной инъекцией является вторым методом выбора, в случае неудачной вазо-вазостомии	В
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

10.6 Ссылки.

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. 122-124.
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)(1):CD003550.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437459>
5. Naz RK. Antisperm immunity for contraception. J Androl 2006;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;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. 520-524.
8. Schwinger PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril 2000;73(5):923-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785217> 40 UPDATE MARCH 2007
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; 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;145(2):341-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727>
11. Nirapathpongporn A, Huber D, Krieger N. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet 1990;335(8694):894.
<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 31;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;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;27;4(1):12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509302>
15. Schwinger PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000;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;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;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;66(2):211-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2390708>
19. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int* 1999;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 Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991;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;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;37(5):609-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102>

11. ИНФЕКЦИИ ПРИДАТОЧНЫХ МУЖСКИХ ЖЕЛЕЗ

11.1 Введение

Инфекции мужского урогенитального тракта считаются излечимой причиной мужского бесплодия (1-3). ВОЗ считает что уретриты, простатиты, орхиты и эпидидимиты являются инфекциями придаточных мужских желез (2). Однако нет данных подтверждающих что эти заболевания негативно влияют на качество спермы и на мужское бесплодие в общем.

11.2 Уретриты

Инфекционные, сексуально-приобретенные уретриты могут быть вызваны различными патогенными микроорганизмами, чаще всего *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, и *Neisseria gonorrhoea* (4). Неинфекционные причины уретрита включают раздражения в результате аллергической реакции, травмы и манипуляций. Выделения из мочеиспускательного канала и проблемы мочеиспускания, являются преобладающими симптомами острого уретрита.

11.2.1 Диагностика и лечение

Диагноз ставится на основе анализа мазка уретры и первой порции мочи. Наличие ≥ 4 лейкоцитов в микроскопическом поле высокой мощности ($\times 1000$) уретральных мазков, или 15 лейкоцитов в микроскопическом поле зрения ($\times 400$), в мазке 3 мл осадка первичной мочи, является патогномичным (4). При уретритах, воспалительного характера, анализ спермы на нарушение мужской фертильности невозможен, так как передняя часть уретры полная инфекциями и воспалительными веществами, искажают значение анализа (5).

Воздействие уретрита на качество спермы и плодовитость не было доказано, как воздействие на эякулят воспалительных материалов из мочеиспускательного канала. Негативное влияние, микроорганизмов передаваемых половым путем на функцию сперматозоидов остается дискуссионным (1, 6, 7). Мужская фертильность может быть снижена при стриктурах мочеиспускательного канала, нарушениях эякуляции (2) или развитиях обструкций (8). Обструкция может развиваться либо в качестве нормальной стриктуры уретры или повреждения в задней уретре, области семенного холмика, каждый из которых может привести к центральному нарушению эякуляции и обструкции семенных путей (2). Центры Контроля и Профилактики Заболеваний в Атланте (Джорджия, США) опубликовали руководства стандартизации лечения венерических заболеваний (9). Так как этиология острых уретритов, как правило, неизвестна во время диагностики, предложена эмпирическая терапия, направленная против потенциальных патогенов. Единые дозы фторхинолонов даются после 2-недельного режима доксициклина. Лечение является эффективным как для гонококковой и (совместно существующих) уреоплазмы/ хламидийной инфекций.

11.3 Простатит

Простатит является самым распространенным урологическим диагнозом у мужчин <50 лет (10).

Традиционно, простатит был классифицирован в четырех клинических формах: (таблица. 11).

Таблица 11. Новая классификация синдрома простатита NIH/NIDDK.

Новая NIH категория	Клиническая форма	Описание
I	ОБП	Острая инфекция предстательной железы
II	ХБП	Рецидивирующая (периодическая) инфекция простаты
III	Хронический абактериальный простатит/СХТБ	Отсутствие инфекции
III А	Воспалительный СХТБ	Лейкоциты в семенной жидкости, отражаемые в секрете простаты, или после массажа простаты в моче
III В	Не воспалительный СХТБ	Нет лейкоцитов в семенной жидкости, отражаемые в секрете простаты, или после массажа простаты в моче
IV	Асимптоматический воспалительный простатит	Никаких субъективных симптомов. Воспаление обнаруживается либо при биопсии простаты или наличие лейкоцитов в секрете простаты или сперме во время оценки других расстройств

* Адаптировано Wgenlehner et al (10).

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

- острый бактериальный простатит (ОБП) и абсцесс предстательной железы как осложнение/осложнения ОБП
- хронический бактериальный простатит (ХБП)
- не бактериальный или асептический простатит (НБП)
- простатодиния

Чтобы улучшить определение и понимание простатита, была предложена система классификации Национального института здоровья (НИН) и Национального института диабета, пищеварительных и почечных болезней (NIDDK), (Вашингтон, округ Колумбия, США) (10)

11.3.1 Микробиология

Острый бактериальный простатит (ОБП), ХБП (НИН II), и абсцесс простаты являются клинически значимыми, но редкими, болезнями. Наиболее частыми причинами бактериального простатита являются грамотрицательные бактерии, в основном штаммы кишечной палочки *Escherichia coli* (11). Роль грамположительных бактерий при бактериальном простатите является спорным. Хотя энтерококки могут вызвать бактериальный простатит и связанные с ними регулярные инфекции мочевых путей (ИМП), значение других грамположительных бактерий при хроническом простатите является сомнительным (11), таких как *C. Trachomatis*, *Mycoplasma*, особенно *U. urealyticum*, (11-15). Скрытые бактерии могут быть этиологически вовлечены у больных с хроническим идиопатическим простатитом после исключения типичной бактериальной инфекции (16).

11.3.2 Диагностика

Симптомы должны быть оценены с использованием стандартизированных оценок, особенно оценка симптомов по НИН (17). Другие процедуры диагностики ХБП включают, использование 4х образцовое исследование проб для определения бактериальной локализации (10, 11), которое измеряет последовательное количество бактериологических культур уретры, мочевого пузыря, выделений предстательной железы, вместе с экспрессией простатического секрета (ЭПС) и мочи после массажа простаты (12). Упрощенные методы, сравнения бактерий и лейкоцитов в моче до и после массажа простаты (18). Скрининг опорожнения мочевого пузыря и визуализированный анализ предстательной железы должны быть объединены. Ключом диагностики является определение лейкоцитов в ЭПС, мочи после массажа предстательной железы и/или эякулята для отличия воспалительного и не воспалительного СХТБ.

11.3.3 Анализ эякулята

Анализ эякулята (см. раздел 2) позволяет выяснить, является ли предстательная железа частью обобщенной инфекции придаточных половых желез мужчин (ИППЖМ) и предоставляет информацию о качестве спермы. Кроме того, анализ лейкоцитов позволяет дифференцировать воспалительный и невоспалительный СХТБ (НИН IIIa от НИН IIIb).

11.3.4 Микробиологические данные

После исключения уретрита и инфекции мочевого пузыря $\geq 10^6$ пероксидазы-положительных лейкоцитов в мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В этих случаях, культуры патогенных микроорганизмов должны быть исследованы из общих мочевых путей, в частности на грам-отрицательные бактерии. Концентрации $\geq 10^3$ кое/мл в мочевом тракте возбудителей в эякуляте указывает о бактериоспермии. Найдены

различные микроорганизмы в половых путях мужчин с бесплодием, в большинстве случаев наличие более одного штамма бактерий (1). Время забора может повлиять на повышенный уровень микроорганизмов в сперме и частоте выделения различных штаммов (19). Идеальный диагностический тест для *C. Trachomatis* в сперме до сих пор не создан (14). В отличие от результатов серологических исследований женщин, тесты определения антител на *C. Trachomatis* в семенной плазме, отнюдь не показательны, если не использованы типоспецифические методы (14). *Ureaplasma urealyticum* является патогенным только в высоких концентрациях ($\geq 10^3$ кое/мл эякулята). Не более чем 10% образцов, проанализированных на уреоплазму превышают эту концентрацию (20). Нормальная колонизация уретры затрудняет уточнение микоплазменно связанных урогенитальных инфекций с использованием образцов, таких как эякулят. (15).

11.3.5 Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте является спорным (21). На инфекцию указывает только повышение уровня лейкоцитов (в частности полиморфноядерных лейкоцитов), и их продуктов (например, лейкоцитарной эластазы), которые секретируются в семенную жидкость. Большинство лейкоцитов являются нейтрофильными гранулоцитами, которые подтверждаются специфическим окрашиванием реакции пероксидазы (2). Хотя лейкоцитоспермия является признаком воспаления, она не обязательно должна быть связана с бактериальной или вирусной инфекцией (7). Ранее проведенные исследования показали, что повышенные количества лейкоцитов не являются естественной причиной мужского бесплодия (22). В соответствии с классификацией ВОЗ, $> 1 \times 10^6$ лейкоцитов/мл определяется как лейкоспермия. Только в двух исследованиях были проанализированы изменения лейкоцитов в эякуляте больных с подтвержденным простатитом (23, 24), в обоих исследованиях было установлено большее количество лейкоцитов у мужчин с простатитом по сравнению с мужчинами без воспаления (СХТБ, тип IIIb).

11.3.6 Качество спермы

Отрицательное воздействие хронического простатита на плотность спермы, подвижность и морфологию на нынешний период дискутируется (1). Все исследования дали противоречивые результаты, и не подтвердили, что хронический простатит имеет решающую роль в изменении обычных параметров спермы (25-27).

11.3.7 Изменения семенной плазмы

Эластаза спермоплазмы - это биохимический показатель активности полиморфноядерных лимфоцитов в эякуляте (1, 28, 29), с предложенным пороговым уровнем ~ 600 нг / мл (1). Различные виды цитокинов принимают участие в воспалительном процессе, которые могут повлиять на функцию сперматозоидов. В ряде исследований, изучавших взаимосвязь между концентрациями интерлейкинов, лейкоцитами и функцией спермы (30-32): не была обнаружена корреляция. Простата является основным местом происхождения интерлейкина-6 (IL-6) семенной плазмы. Цитокины, особенно IL-6, должны играть важную роль в воспалительных процессах придаточных половых желез (33). Тем не менее, повышение уровня цитокинов, не зависит от количества лейкоцитов в ЭПС (34).

11.3.8 Нарушение железистой секреции.

Инфекции половых желез могут нанести вред их выделительной функции. Снижение количества лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и альфа-глутамил-трансферазы являются индикаторами нарушения секреторной функции простаты (1).

Сокращение концентрации фруктозы указывает на нарушение везикулярной функции (20, 35).

11.3.9 Спермальные антитела

Сывороточные антитела к антигенам сперматозоидов не используются для диагностики иммунного бесплодия. Первые сообщения установили, взаимосвязь между повышенным уровнем антиспермальных антител в сыворотке крови и не - бактериальным простатитом (НБП) (36, 37). Однако, за исключением подозреваемой хламидийной инфекции (38), при наличии в истории вазектомии, предполагается образование спермальных антител (39).

11.3.10 Реактивные формы кислорода

Активные формы кислорода могут быть повышены при хронических урогенитальных инфекциях, связанных с повышением количества лейкоцитов (40). Тем не менее, биологическое значение их при простатитах остается неясным (1).

11.3.11 Лечение

Лечение хронического простатита, как правило, направлено на симптоматическую терапию (10, 41). Андрологически, терапия измененного состава спермы у мужчин с аднекситами (острые и хронические инфекции урогенитального тракта мужчин) нацелена на:

- уменьшение или устранение микроорганизмов в выделениях простаты и спермы;
- нормализация воспалительных (например, лейкоциты) и секреторных параметров;
- улучшение параметров спермы (42).

Лечение включает антибиотики, противовоспалительные препараты, хирургические процедуры, нормализация мочеиспускания, физиотерапия и изменения в целом сексуального поведения.

Только антибиотикотерапия ХБП (III В) обеспечивает смягчение симптомов, устранение микроорганизмов и снижение клеточных и гуморальных воспалительных параметров урогенитальных выделений. Использование альфа-блокаторов для снятия симптоматики является спорным. Хотя антибиотики могут улучшить качество спермы (42), но не доказано, что лечение хронического простатита увеличивает вероятность зачатия (1, 43).

11.4 Орхиты и эпидидимо-орхиты

11.4.1 Введение.

Орхит это воспалительное поражение яичка, связанное преимущественно лейкоцитарной экссудацией внутри, так и вне семенных канальцев, что потенциально может привести к канальцевому (тубулярному) склерозу. Воспаление приводит к боли и припухлости. Хронические воспалительные изменения семенных канальцев нарушают нормальный процесс сперматогенеза и приводят к изменениям количества и качества сперматозоидов (44). Орхиты также могут быть важной причиной ареста (приостановки) сперматогенеза (45), который может быть обратимым в большинстве случаев. Атрофия яичек может развиваться в результате тубулярного склероза (45).

11.4.2 Диагностика

Орхоэпидидимит обычно проявляется односторонними болями в мошонке (46). Диагноз ставят на основании анамнеза заболевания и пальпации. УЗИ обычно указывает

на опухание и увеличение яичка. УЗИ особенность ткани, не позволяет дифференциальной диагностике (47).

11.4.3 Анализ эякулята

Анализ эякулята, включает анализ лейкоцитов, показывающий сохранение активности воспалительного процесса. Во многих случаях, особенно при остром орхоэпидидимите, временно снижается количество сперматозоидов и уменьшается активная подвижность (44, 46). Обструктивная азооспермия из-за полного блокирования - это редкое осложнение. Свинка может привести к двусторонней атрофии яичек (45) и азооспермии. Когда появляются спермо-связанные антитела, то подозревают гранулематозный орхит.

11.4.4 Терапия

Только терапия острого бактериального орхоэпидидимита и специфического гранулематозного орхита стандартизирована (45) (таблица 12). Некоторые схемы улучшают воспалительные нарушения. К сожалению, лечение с использованием кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных веществ (например, диклофенак, индометацин и ацетилсалициловая кислота), не были оценены по их андрологическим результатам (47). При паротите, системная терапия альфа-2b интерфероном предотвращает атрофию яичек и азооспермию (48). При идиопатическом гранулематозном орхите, хирургическое удаление яичка является терапией выбора.

Таблица 12: Лечение эпидидимо-орхитов.

Условия и патогены	Лечение
Острый эпидидимо-орхит	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Тетрациклин
<i>C. trachomatis</i>	Тетрациклин
<i>E. coli</i> , Enterobacteriaceae	Фторхинолоны
Свинка	Интерферон альфа-2b
Неспецифический хронический эпидидимо-орхит	НПВС, СПВС
Гранулематозный (идиопатический) орхит	Гемикастрация
Специфический орхит	Терапия основной патологии

11.5 Эпидидимиты

11.5.1 Введение

При воспалении придатка наблюдается односторонняя боль и отек, как правило, с острым началом. Среди сексуально активных мужчин <35 лет, эпидидимит чаще всего вызывает *C. trachomatis* или *N. Gonorrhoea* (таблица 11) (49, 50). Передаваемый половым путем эпидидимит обычно сопровождается уретритом. Не передаваемый половым путем эпидидимит связан с инфекцией мочевыводящих путей и чаще встречается у мужчин в возрасте старше 35 лет, у тех, кто в последнее время подвергся хирургическим или инструментальным манипуляциям на мочевыводящих путях, и те, кто имеет анатомические аномалии (50).

11.5.2 Диагностика

При остром эпидидимите, воспаление и отек обычно начинаются в хвостовой части придатка, и могут распространяться с привлечением остальных частей придатка и ткани яичка (46). Хотя у мужчин с эпидидимитом вызванными микроорганизмами передающимися половым путем, всегда в анамнезе имеется сексуальная активность, то выявить их можно за несколько месяцев до начала заболевания. Микробную этиологию эпидидимита обычно легко определить по тесту Gramstained - мазок из уретры на уретрит

и средняя порция мочи на грамотрицательную бактериурию (49, 50). Внутриклеточные грамотрицательные диплококки мазка указывают на присутствие *N.gonorrhoea*. Только лейкоциты уретрального мазка указывает на не-гонорейный уретрит; *C. Trachomatis* выделяются у 2/3 из этих пациентов (51).

11.5.3 Анализ эякулята

Анализ эякулята по критериям ВОЗ, включает анализ лейкоцитов, который может указывать на сохранение активности воспалительного процесса. Во многих случаях наблюдается временное снижение количества и активной подвижности сперматозоидов (46, 49, 52). Односторонний низкоуровневый орхит (53, 54) может быть причиной небольшого ухудшения качества спермы (таблица 13) (55).

Таблица 13: Острый эпидидимит и влияния на параметры спермы

Автор	Негативное влияние на:			
	Плотность	Подвижность	Морфология	Комментарий
Ludwig & Haselberger (56)	+	+	+	Пиоспермия в 19 из 22 случаев
Berger et al. (49)		+		
Weidner et al. (47)	+	+	+	Азооспермия у 3 из 70 мужчин
Haidl (57)		+		С хронической инфекцией; повышением макрофагов
Cooper et al. (58)				Снижение в придатке яичка маркеров: альфа-глюкозидазы, L-карнитина

Развитие стеноза протока придатка яичка, снижение количества сперматозоидов и азооспермия развиваются в последующем после двустороннего эпидидимита (см. раздел 5). Степень азооспермии после перенесенного эпидидимита остается неясной.

11.5.4 Лечение

Антибиотикотерапия показана до результатов бактериальных культур (табл. 11). Результаты лечения эпидидимита следующие:

- микробиологическое излечение инфекции
- улучшение клинических признаков и симптомов
- предотвращение потенциального повреждения яичка
- профилактика передачи
- снижение возможных осложнений (например, бесплодия или хронической боли).

Пациенты с эпидидимитом, и у которых известно или подозревается наличие гонореи и хламидийной инфекции должны сообщить их сексуальным партнерам о прохождении обследования и лечения (59).

11.6 Выводы.

- Не ясна взаимосвязь уретрита и простатита с мужским бесплодием.

• Антибактериальное лечение зачастую только уничтожает микроорганизмы, и оно не оказывает положительного влияния на воспалительные изменения и/или не может преодолеть дефицит функциональных и анатомических нарушений.

11.7 Рекомендации

Рекомендации	(GR)
В большинстве случаев этиология острого уретрита неизвестна на момент постановки диагноза; поэтому предлагается эмпирическая терапия с помощью одной дозы фторхинолонов, затем с 2-недельным режимом доксициклина. Лечение является эффективным как для гонококковой и (сосуществующей) хламидийной инфекции/уреоплазмы	B
Пациенты с эпидидимитом, и у которых известно или подозревается наличие гонореи и хламидийной инфекции должны сообщить их сексуальным партнерам о прохождении обследования и лечения (59).	B

GR = Оценка рекомендации

11.8 Ссылки

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;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;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. 283-296.
6. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. Fertil Steril 1997;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;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;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;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;46(2):157-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10933636> 46 UPDATE MARCH 2007
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(3): S119-S125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055646>
13. Bruce AW, Reid G. Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients. J Urol 1989;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;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;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;34(12):3120-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8940458>

17. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, 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;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;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;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;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;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;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;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;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;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;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;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;63(6):1143-57.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580> UPDATE MARCH 2007 47

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;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;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;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;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;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;3(1):32-45.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409893>

36. Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology* 1990;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;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;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;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;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;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;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;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. 546-556.
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;75(Suppl 1): S51-S53.
<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;29(5):277-80. [article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2120839>
48. Ruther U, Stitz 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>
49. 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/7744163>
50. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
51. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34(Suppl 1):111-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3481311>
52. Weidner W, Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction*. Vol. 3. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 92-95.
53. Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis. *Fertil Steril* 1968;19:748-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5676481>
54. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 1991;19(3):204-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855525>
55. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999;5(5):421-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781>

56. Ludwig G, Haselberger J. [Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.] Fortschr Med 1977;95(7):397-9. [article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/849851>
57. 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>
58. 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;13(5):329-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2283178>
59. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol 1990;66(6):642-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265337>

12 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ ЗАРОДЫШЕВЫХ (ГЕРМИНАТИВНЫХ) КЛЕТОК И ТЕСТИКУЛЯРНАЯ МИКРОКАЛЬЦИФИКАЦИЯ.

12.1 Злокачественные опухоли герминативных клеток и мужское бесплодие.

Опухоли герминативных клеток яичек является наиболее частым видом злокачественных опухолей у кавказских мужчин в возрасте 15-40 лет и затрагивает примерно 1% субфертильных мужчин. Пожизненный риск опухоли герминативных клеток яичек (ОГКЯ) колеблется между этническими группами, и странами. Высокий показатель заболеваемости ОГКЯ наблюдается у кавказцев, и варьирует от 10/100000 (например, в Дании и Норвегии) до 2/100000 (например, в Финляндии и странах Балтии). Вообще семинома и несеминома всегда предшествует карциноме, а также не леченная карцинома в конечном итоге прогрессирует в инвазивный рак (1,2). Наиболее убедительные доказательства общего снижения репродуктивного здоровья мужчин и увеличение рака яичек отмечены в Западных странах (3). Почти во всех странах, которые имеют надежные регистры рака, заболеваемость раком яичка возросла (4). Крипторхизм и гипоспадия, связаны с повышенным риском рака яичек, мужчины с крипторхизмом и/или гипоспадией, в большей численности представлены среди пациентов с раком яичек. У мужчин с дисгенезией яичек повышен риск развития рака яичек в зрелом возрасте. Этот рак возникает из пре-зловых клеток гонацитов и карциномы (5). Микролитиаз яичек может быть связан с опухолями зародышевых клеток и карциномой яичка.

12.2 Рак зародышевых клеток яичек и репродуктивная функция.

У мужчин с ОГКЯ снижается качество спермы, даже прежде, чем диагностируется рак (6). Орхидэктомия предполагает риск азооспермии у этих мужчин, при определении сперматозоидов в эякуляте до удаления опухоли яичка. Нужно планировать криоконсервацию семени до орхидэктомии (см. раздел 14). Лечение ОГКЯ может привести к дополнительным ухудшениям качества спермы (7). В дополнение к сперматогенной недостаточности, больные с ОГКЯ имеют дисфункцию клеток Лейдига, даже в противоположном яичке (8). Риск гипогонадизма следовательно, может быть увеличен, у мужчин лечившихся по поводу ОГКЯ. Получение до лечения уровней тестостерона, СССГ, ЛГ и эстрадиола, могут помочь предвидеть гипогонадизм после лечения. Мужчины, которые перенесли ОГКЯ и имеющие нижние показатели нормального уровня андрогенов, должны наблюдаться, поскольку они находятся в риске развития гипогонадизма, связанного с возрастным снижением тестостерона (9).

12.3 Микролитиаз яичек

Микроотложения (микрокальцификаты) внутри паренхимы яичка, можно найти у 0.6-9% мужчин направленных на УЗИ яичек (10-13). Хотя истинная заболеваемость

микроотложений в общей популяции неизвестна, вероятно она редка. Однако, ультразвуковое выявление микролитиаза яичек наиболее чаще у мужчин с ОГКЯ, крипторхизмом, дистенезией яичка, мужским бесплодием, перекрутом яичка, атрофией, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, мужским псевдо-гермафродитизмом, варикоцеле, кистами придатка яичка, микролитиазом легких, не Ходжкинской лимфомой. Выше выявляемость, при проведении ультразвуковых исследований на высокочастотном УЗД аппарате (14). Взаимосвязь между микролитиазом яичка (МЯ) и бесплодием не ясна, возможно, это связано с дистенезией яичка, дегенирированные клетки отторгаются внутри обструктивных семенных канальцев и нарушается фагоцитоз отторжения клетками Сертоли. Впоследствии, происходит кальцификация.

Тестикулярная микрокальцификация является условием к риску развития озлокачествления. Сообщения о случаях МЯ у мужчин с ОГКЯ в пределах 6-46% (15-17); Поэтому МЯ следует рассматривать как предраковое состояние. Однако, не было доказано присутствие МЯ до развития инвазивного ОГКЯ, или МЯ которое может быть показателем преинвазивной стадией ОКГЯ (т.е. карциномы). При биопсии яичка у мужчин с МЯ, выявлена большая распространенность карцином, особенно у мужчин с двусторонним микролитиазом (18). Тем не менее, МЯ наиболее часто встречается у мужчин с доброкачественными состояниями яичек, и микроотложения сами не являются злокачественными.

Дальнейшее изучение связи между МЯ и карциномой требует проведения биопсии яичка у большого количества мужчин, без признаков ОГКЯ. Имеющиеся данные свидетельствуют о высоком риске у больных (например у пациентов с бесплодием и/или крипторхизмом), при выявлении МЯ, нужно повторить УЗД и/или биопсию яичка с целью выявления карциномы.

12.4 Рекомендации

	GR
▪ У мужчин с микролитиазом яичка (МЯ) и в анамнезе имеющие мужское бесплодие, крипторхизм или рак яичек, и у мужчин с атрофическими яичками, рекомендуется проведение биопсии яичка, и УЗИ мошонки с целью исключения карциномы яичка (17, 18)	B
▪ Важно, поддерживать и обучать самообследованию таких пациентов, так как это поможет раннему выявлению опухолей герминативных (зародышевых) клеток яичка (ОГКЯ)	B
▪ Если есть подозрительные результаты при медицинском осмотре или ультразвуковом исследовании у больных с МЯ и связанных с ними поражениями необходимо рассмотреть проведение хирургического обследования с тестикулярной биопсией или орхидэктомией	B
▪ Биопсия яичка, с последующей УЗИ мошонки или рутинного использования биохимических опухолевых маркеров, компьютерной томографии брюшного и тазового отделов у мужчин с изолированными МЯ без факторов риска (например, мужского бесплодия, крипторхизма, рака яичка, атрофии яичка) не оправдано (11)	B
▪ Мужчины с ОГКЯ подвергаются повышенному риску развития гипогонадизма и, следует принимать соответствующие меры (9)	B
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

12.5 ССЫЛКИ

1. Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978;2(3):157-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2744250>
2. von der Maase H, Rorth M, Walborn-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;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;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;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;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;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;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;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;44(3):322-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930>
10. Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, Eastham JA. Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology* 1996;48(5):797-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911532>
11. 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;166(6):2061-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696707>
12. 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;22(5):818-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545295>
13. 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;73(869):494-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884745>
14. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999;162(5):1618-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524881>
15. D'Ercole 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;57(6):1133-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377326>
16. Miller FN, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002;57(10):883-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911>
17. 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;145(1):77-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984105>
18. 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;171(1):158-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665866>

13. НАРУШЕНИЕ ЭЯКУЛЯЦИИ

13.1 Определение

Нарушение эякуляции не является распространенным нарушением, но считается важным в развитии мужского бесплодия. Эта группа включает в себя несколько гетерогенных расстройств, которые могут быть органическими или функциональными.

13.2 Классификация и этиология

13.2.1 Анэякуляция

Анэякуляция включает полное отсутствие антеградной или ретроградной эякуляции, и вызвано отсутствием выброса спермы из семенных пузырьков, предстательной железы и эякуляторных протоков в уретру (1). Правда, анэякуляция обычно связано с нормальным ощущением оргазма. Иногда (например: при неполной травме спинного мозга), это ощущение может быть изменено или уменьшено. Анэякуляция всегда связана с дисфункциями центральной или периферической нервной системы или с лекарственными препаратами (таблица 14) (2)

Таблица 14: Этиология анэякуляции

Нейрогенные причины	Лекарственные причины
Травмы спинного мозга	Антигипертензивные
Поражение конского хвоста	Антипсихотические
Ретропеританеальная лимфаденэктомия	Антидепрессанты
Аортоподвздошная или подковообразно-почечная хирургия	Алкоголь
Колоректальные операции	
Рассеянный склероз	
Болезнь Паркинсона	
Автономная нейропатия (сахарный диабет)	

13.2.2 Аноргазмия.

Аноргазмией считается – неспособность достижения оргазма, который может привести к анэякуляции. Аноргазмия часто имеет первичную причину, как правило психологического характера. Некоторые пациенты сообщают о спорадических случаях ночного выброса или эякуляции происходящей во время сильного эмоционального волнения связанного с сексуальной активностью (3)

13.2.3 Запоздалая эякуляция

При запоздалой эякуляции, необходима ненормальная стимуляция пениса для достижения оргазма с эякуляцией (1). Запоздалую эякуляцию можно считать легкой формой аноргазмии, оба нарушения могут быть найдены поочередно у одного и того же пациента. Причина запоздалой эякуляции может быть психологическая или органическая, например, неполное поражение спинного мозга (3), ятрогенные повреждения полового нерва (4) или фармакологические (антидепрессанты, антигипертензивные средства, нейролептики) (5).

13.2.4 Ретроградная эякуляция

Ретроградная эякуляция бывает общей, в некоторых случаях частичной, отсутствие антеградной эякуляции в результате прохождения спермы назад через шейку мочевого пузыря в мочевой пузырь. Пациенты испытывают нормальное или пониженное ощущение оргазма, за исключением параплегии. Частичную антеградную эякуляцию не следует

путать с секрецией бульбо-мочеточниковых желез. Причины ретроградной эякуляции можно разделить на нейрогенную, фармакологическую, уретральную, или некомпетентности шейки мочевого пузыря (табл. 15).

Таблица 15: Этиология ретроградной эякуляции

Нейрогенные причины	Фармакологические причины
Травмы спинного мозга	Антигипертензивные средства
Поражение конского хвоста	Антагонисты альфа 1 адренорецепторов
Рассеянный склероз	Антипсихотические препараты
Автономная нейропатия (сахарный диабет 1 типа)	Антидепрессанты
Ретропеританеальная лимфаденэктомия	
Симпатэктомия	
Колоректальная или анальная хирургия	
Уретральные причины	Некомпетентность шейки мочевого пузыря
Эктопированное уретроцеле	Врожденные дефекты
Уретральные стриктуры	Экстрофия мочевого пузыря
Уретральные клапаны или гиперплазия предстательного бугорка (verumontanum)	Резекция шейки мочевого пузыря
Врожденный недостаток дофамин β -гидроксилазы	Простатэктомия

13.2.5 Астеническая эякуляция

Астеническая эякуляция, также определяется как частичная эякуляторная неспособность, или «эякуляция Бавьюз» (6), характеризуется изменением пропульсивной (двигательной) фазы с нормальной фазой извержения. Ощущение оргазма сокращается и ритмическое сокращение связано с недостатком эякуляции, в тоже время астеническое семяизвержение из-за препятствий уретры, присутствует. Астеническая эякуляция, как правило, из-за нейрогенной патологии уретры перечислена в таблице 14. Астеническая эякуляция как правило, не изменяет качества спермы.

13.2.6 Преждевременная эякуляция

Преждевременной эякуляцией считается неспособность контролировать семяизвержением на "достаточном" периоде времени во время вагинального проникновения. Хотя общепринятого определения понятия "достаточной" протяженности времени не существует, некоторые больные не в состоянии задержать эякуляцию, после нескольких коитальных движений, или даже после вагинального проникновения. Преждевременная эякуляция может быть органической (например, связанной с простатитом) или психогенной (т.е. на нейробиологической основе), первичной или приобретенной, связанной с партнером или не выборочной, а также может быть связана с эректильной дисфункцией.

Преждевременная эякуляция не ухудшает фертильность, при условии интравагинальной эякуляции. Для более широкой дискуссии по этой теме, можно с ЕАУ по мужской сексуальной дисфункции. (<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>).

13.2.7 Болезненная эякуляция

Болезненная эякуляция, как правило, приобретенное состояние, зачастую связанное с симптомами нижних мочевых путей (7). Это иногда приводит к умеренной сексуальной

дисфункции. Болезненные ощущения могут ощущаться в промежности, или уретре и в отверстии мочеиспускательного канала (8). Это может быть вызвано обструкцией эякуляторного протока, при всех видах хронического простатита /синдроме хронической тазовой боли, уретрите, уретроцеле, приеме антидепрессантов и при психологических проблемах.

13.3 Диагностика

Диагностика включает в себя следующие рекомендованные процедуры.

13.3.1 История заболевания (анамнез)

Пациент должен быть тщательно обследован по поводу диабета, невропатии, травмы, урогенитальной инфекции, проведенных операций и приеме лекарственных средств. Особое внимание должно быть уделено характеристикам мочеиспускания и эякуляции (наличие ночных выделений, возможность эякуляции при определенных условиях, первичные или приобретенные расстройства), а также психосексуальным аспектам (образование, особенностей аффективных отношений, существовавшие ранее психологические травмы, ранее психологическая терапия).

13.3.2 Физикальное обследование

Генитальное исследование и обследование прямой кишки проводятся, в том числе для оценки предстательной железы, бульбо-кавернозных рефлексов и тонуса анального сфинктера.

Минимальная неврологические тесты включают:

- чувствительность мошонки, яичек и промежности
- кремастерный и брюшные кожные рефлексы
- костно-сухожильные рефлексы ног и подошвенные рефлексы.

13.3.3 Анализ мочи после эякуляции

Пост-эякуляторный анализ мочи помогает определять наличие полной или частичной ретроградной эякуляции.

13.3.4 Микробиологические тесты

Первоначально, среднюю порцию мочи, простатического секрета и/или мочи после массажа простаты культивируют с целью выявления инфекции предстательной железы. В случае повышения количества лейкоцитов в сперме, предложено также культивировать сперму (9).

13.3.5 Дополнительные диагностические процедуры

Эти диагностические процедуры включают:

- нейрофизиологические тесты (бульбокавернозные тесты и соматосенсорные тесты спинного нерва)
- тесты на автономную нейропатию (т.е. оценка регулирования температуры в ногах)
- психосексуальная оценка
- видео-цистометрия
- цистоскопия
- трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ)
- урофлоуметрии
- вибрационная стимуляция полового члена

13.4 Лечение

Нарушение эякуляции, вызвавшее бесплодие редко лечится как основная причина бесплодия. Лечение обычно включает получение сперматозоидов для использования в вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ). Следует учитывать следующие аспекты при выборе лечения:

- возраст пациента и его партнеров
- психологические проблемы пациента и его партнеров
- готовность пары и принятие различных процедур по поводу фертильности
- сопутствующая патология
- психосексуальные консультации.

13.5 Этиологическое лечение

Если это возможно, прекратить любые фармакологические методы лечения, которые мешают эякуляции. Тамсулозин (Tamsulosin) может быть назначен в течение терапии антидепрессантом (10). Следует проведение лечения урогенитальной инфекции (например, в случаях болезненной эякуляции) (9). Ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) следует принимать при преждевременной эякуляции, которые связаны с уровнем серотонина (11). Если возможно, должны быть пролечены какие-либо другие основополагающие патологии уретры или нарушения обмена веществ (например, диабет). Психотерапия как правило, не очень эффективна.

13.6 Симптоматическое лечение

13.6.1 Преждевременная эякуляция

Можно лечить местными анестетиками с целью увеличения интравагинального латентного времени эякуляции или использование ИОЗС (например, пароксетин, флуоксетин), поведенческой терапии и/или психотерапии.

13.6.2 Ретроградная эякуляция

При отсутствии повреждения спинного мозга, анатомических аномалий уретры или фармакологических агентов, должно использоваться лекарственная терапия, чтобы вызвать антеградную эякуляцию (табл. 15). Кроме того, пациент может вызвать эякуляцию, когда его мочевого пузыря полный, при этом усиливается закрытие шейки мочевого пузыря (12).

Таблица 16: Лекарственная терапия ретроградной эякуляции

- Эфедрин сульфат, 10-15 мг x 4 раза в день (13)
- Мидодрин, 5 мг x 3 раза в день (14)
- Бромфенирамин малеат, 8 мг x 2 раза в день (15)
- Имипрамин, 25-75 мг x 3 раза в день (16)
- Десипрамин 50 мг через день (17)

Сбор спермы с пост-оргазмической мочи для использования в ВРТ рекомендуется, если:

- лекарственная терапия неэффективна или наблюдается непереносимость побочных эффектов
- пациент имеет повреждения спинного мозга
- лекарственная терапия вызывающая ретроградную эякуляцию не может быть прервана.

Забор сперматозоидов должен быть приурочен к овуляции партнера. Моча должна быть щелочной среды ($pH = 7.2-7.8$) и осмолярность должна быть 200-300 мОсмоль/кг. Пациента просят, заняться сексом или мастурбацией. В течении 10 минут после эякуляции, выделенная моча должна быть центрифугирована и гранулы ресуспендированы в 0,5 мл средах Тироде или Хэма Ф-10 и сразу провести оплодотворение (18). Кроме того, может быть применен катетер мочевого пузыря и в мочевой пузырь вводится 10-50 мл среды Тироде или Хэма Ф -10. Пациент должен эякулировать, и немедленно производится вторая катетеризация чтобы получить сперматозоиды. Последнее сводит к минимуму контакт сперматозоидов и мочи (19). Если биологический спермальный препарат не достаточного качества для внутриутробного оплодотворения, пара должна пройти *in vitro* репродуктивные процедуры (например, ИКСИ) свежими или криоконсервированными сперматозоидами.

13.6.3 Анэякуляция

Медикаментозное лечение анэякуляции вызванной лимфаденэктомией и невропатией, или психосексуальная терапия у мужчин с аноргазмией, не очень эффективна. Во всех этих случаях и у мужчин с повреждением спинного мозга, вибро-стимуляция (т.е. применение вибратора пениса) является первой линией терапии. При анэякуляции, вибро-стимуляция вызывает рефлекс семяизвержения (20), при котором пояснично-крестцовый сегмент спинного мозга должен быть интактным. Полное повреждение спинного мозга и травмы выше Th 10 показывают лучший ответ на вибро-стимуляцию. Эта процедура оценивается как: безопасная и эффективная, пациенты могут управлять процессом у себя дома. Может быть осуществлена интравагинальная инсеминация 10 мл шприцом во время овуляции. Если качество спермы плохое, или ретроградная эякуляция, пара может провести программу ЭКО. Если вибро-стимуляция не удалась, электро-эякуляция является терапией выбора (21). Электро-эякуляция включает электрическую стимуляцию нервов около предстательной железы через зонд вставляемый в прямую кишку, которая как представляется не затрагивает целостность рефлекторной дуги. Требуется обезболивание, за исключением случаев полного повреждения спинного мозга. У 90% пациентов, электро-стимуляция индуцирует эякуляцию, которая является ретроградной в одной трети случаев. Часто качество спермы плохое, и большинство пар нуждаются в прохождении программы ЭКО (22). Когда электро-эякуляции не эффективна или не может быть осуществлена, сперма может быть получена из семенных канальцев путем аспирации (23) (см. раздел 5) или промывом семенных путей (24). Если сперма не может быть получена, должно подозреваться обструкция придатка яичка или тестикулярная недостаточность. С последующим использованием TESE (9, 25). Анэякуляция после оперативного лечения рака яичек или полного мезоректального удаления может быть предупреждена монолатеральной лимфаденэктомией или аутосомным сохранением нервов (25).

13.7 Выводы

- Нарушения эякуляции можно лечить, используя широкий спектр лекарственных препаратов и физическими стимуляциями с высоким уровнем эффективности.

13.8 Рекомендации

	GR
▪ Этиологическое лечение расстройства эякуляции должно быть предложено до сбора спермы и выполнения ВРТ	
▪ Преждевременная эякуляция может быть успешно вылечена любым местным обезболивающим кремом или препаратами группы ИОЗС (23).	
▪ У мужчин с повреждениями спинного мозга, вибро-стимуляция и электро-эякуляция являются эффективным способом забора сперматозоидов	
GR (grade of recommendation) - степени рекомендации	

13.9 Ссылки

1. Buvat J, Glossaire. [Ejaculation and its Disruptions] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [L'éjaculation et ses Perturbations.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9. [Book in French]
2. Wang R, Monga M, Hellstrom WJG. Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment. London: Chapman Hall, 1996, pp. 205-221.
3. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-336.
4. Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. J Androl 1994;15(Suppl):63S-68S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721682>
5. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev. 2004 18;(4):CD003382.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050>
6. Chapelle PA. [[Sequelles genito-sexuelles du paraplegique] 2-Neuro-physiologie. Tempo Medical 1982;103:67-70. [article in French]
7. 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;169(6):2257-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771764>
8. 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, pp. 129-134. [book in French]
9. 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;13(1):41-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>
10. 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>
11. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12(4):337-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126873>
12. 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;30(5):572-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720646>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. Brooks ME, Berezin M, Braf Z. Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. Urology 1980;15(4):353-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7190335>
17. Hendry WF. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. Br J Urol 1998;82(3):331-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867>

18. 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, pp. 599-617.
19. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1954;6(1):37-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13220644>
20. Brindley GS. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia* 1981;19(5):299-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433>
21. Elliott S, Rainsbury PA. Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). *Treating Male Infertility: New Possibilities*. Basel: Karger AG, 1994, pp. 240-254.
22. 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>
23. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168(6):2359-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
24. Jankowicz E, Drozdowski W, Pogumirski J. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35(3):439-52. [article in Polish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267>
25. 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;88(11):1501-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683749>

14. КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМЫ

14.1 Определение

Криоконсервацией считается хранение биологического материала при отрицательных температурах (например, -80°C или -196°C [точки кипения жидкого азота], при котором биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прерываются. При -196°C , биохимические реакции которые приводят клетку к гибели, эффективно приостанавливаются.

14.2 Введение

Криоконсервация была впервые разработана в 1940 году ветеринарами и адаптирована к человеческой сперме в 1950-х. Первая беременность, связанная с использованием методов криоконсервации была проведена в 1954 году (1). В практике, по клиническим показаниям криоконсервация включает хранение спермы, яичка, ткани яичников и ранних эмбрионов.

14.3 Показания к хранению

Хранение спермы проводится во многих клиниках по следующим показаниям:

- перед потенциальной стерилизацией при химиотерапии или лучевой терапии по поводу рака (2) и не раковых заболеваний (болезни Бехчета)
- до операции, которые могут воздействовать на фертильность (например: хирургия шейки мочевого пузыря у молодого мужчины или удаление второго яичка у мужчины с двусторонним раком яичек).
- при прогрессирующем снижении качества спермы в результате заболеваний связанных с последующим риском развития азооспермии (т.е. макрогипофизарной аденоме, краниофарингиоме, синдроме пустого турецкого седла, хронической нефропатии, неконтролируемом сахарном диабете, рассеянном склерозе).
- у мужчин с параличами, когда сперму получают электро-эякуляцией.
- у мужчин с психогенной анэякуляцией, после получения спермы либо электро-эякуляцией или процедурами получения спермы.
- у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом, после лечения гонадотропином который индуцировал сперматогенез

- у мужчин с НОА, вероятность нахождения сперматозоидов с помощью микро-TESE составляет около 60-70%; криоконсервация может быть использована для раздельного сбора спермы от ИКСИ, что позволяет избежать ненужной гиперстимуляции женщиной партнера. Она также может быть использована для избегания повторных процедур получения сперматозоидов

- в любой другой ситуации, когда сперматозоиды могут быть получены вышеописанными процедурами (например, после неудачной обратной вазэктомии, или в некоторых случаях эпидидимальной обструкции которые не поддаются хирургической операции).

- сохранение спермы до вазэктомии; эту услугу предлагают несколько клиник, как страховка от изменения решений или различных обстоятельств

- для хранения донорской спермы; криоконсервации и 3-6 месячный карантинный период снижает риск передачи инфекции от доноров спермы, в большинстве стран свежая сперма не используется.

14.4 Меры предосторожности и техника

14.4.1 Замораживание и процесс размораживания

Используемые методы криоконсервации еще не оптимальны, так как происходит повреждение клеток во время криоконсервации, и во время длительного хранения. Большинство повреждений происходит во время замораживания и размораживания. Главные причины повреждения во время замораживания – образование ледяных кристаллов и обезвоживание клетки, приводящие к изменению клеточной стенки и внутриклеточных органелл. Морфология, подвижность и живучесть сперматозоидов значительно уменьшаются после размораживания, криоконсервация увеличивает повреждение ДНК сперматозоида (3-5, 6). Дальнейшее повреждение может быть нанесено посредством загрязнения образцов микроорганизмами и высокими уровнями супероксидных радикалов (7, 8). Для уменьшения образования ледяных кристаллов, перед замораживанием добавляется криоконсервационный раствор. Доступны различные коммерческие растворы для криоконсервации, большинство которых содержит различные пропорции глицерина и альбумина. После замораживания, ткани погружаются в жидкий азот.

Разработаны несколько методов, которые уменьшают повреждения наносимые замораживанием и оттаиванием.

- Быстрый метод (9, 10): образец держится в фазе пара в течение 10 минут прежде, чем погружается в жидкий азот.

- Медленный метод (11): образец постепенно охлаждается в фазе пара приблизительно до 40 мин.

- Используется программируемый автоматический морозильник, в котором задана частота охлаждения 1-10°C/min.

Доступность метода зависит от ресурсов лаборатории. Какая бы замораживающая техника не использовалась, она должна быть проверена, на сперме донора, и проверяться после разморозки, также должна регулярно подвергаться программе контроля качества.

Вероятность выживания спермы уменьшается с увеличением времени хранения и повторным замораживанием и размораживанием. Максимальное жизнеспособное время хранения для человеческой спермы не известно. Многие лаборатории ограничиваются сроком хранения до 10 лет (12); Однако, иногда необходимы более длительные периоды хранения (например, как у 17-летнего мужчины, который подвергнется химиотерапии по поводу рака яичка).

14.4.2 Криоконсервация небольшого количества спермы

Стандартная криоконсервация в соломинке - эффективный способ сохранить большое количество спермы (например, для донора в программе оплодотворения). Однако, при микро-TESE, может быть получено небольшое количество спермы, поэтому замораживается тестикулярная ткань с дальнейшим выделением сперматозоидов из ткани после разморозки, или замораживается небольшое количество спермы. Если сперма заморожена в соломинке, могут возникнуть трудности в нахождении сперматозоидов после разморозки. Вместо этого сперма должна быть заморожена в форме шарика (13) или в контейнере (14).

14.4.3 Тестирование на инфекции и предотвращение перекрестного заражения.

Хранение спермы в трубочке используется широко. Большое количество трубочек хранятся в канистрах, трубочки погружаются в бассейн жидкого азота. Заражение микроорганизмами резервуара жидкого азота приводит к заражению внешней среды трубочки. Наиболее широко в целях безопасности используется метод, где принимаются образцы для хранения, только от пациентов сперма которых была проверена на инфекцию, и подтверждена как безопасная. Образцы донора должны быть проверены на вирусный гепатит В и С, ВИЧ, и передаваемые половым путём инфекции (с. trachomatis, гонорею, сифилис).

До выхода результатов обследования, образцы должны храниться в отдельном карантинном сосуде (15) (<http://www.hfea.gov.uk/cps/rde/xchg/SId-3F57d79B-1F88B22E/hfea/hs.xsl/576.html>). Некоторые лаборатории в целях безопасности дополнительно обертывают трубочку перед замораживанием, хотя это является более дорогостоящим методом и может воздействовать на процесс замораживания, уменьшая качество образца после размораживания. Некоторые центры проводят тест на ЦМВ, и сохраняют ЦМВ-отрицательные и ЦМВ-положительные образцы отдельно.

Значительные этические проблемы возникают вокруг хранения образцов перед химиотерапией рака, у мужчин с гепатитом или ВИЧ. У некоторых клиник есть отдельные услуги хранения для ВИЧ-положительных образцов.

Однако успех антиретровирусного лечения увеличивает число ВИЧ-положительных мужчин, которые желают сдать сперму на хранение. Огорчает возможность передачи ВИЧ детям, запланированным используя ВИЧ-положительную сперму, так как методики очистки спермы приблизительно в 5 % случаев не эффективны.

14.4.4 Предохранительные меры, предотвращения потери сохраненных материалов

У любой лаборатории, занимающейся длительным хранением человеческих биологических материалов, должны быть процедуры предотвращения случаев случайной потери материала, вызванного повреждением сосуда. Это особенно важно для спермы сохраненной перед потенциальным стерилизованием химиотерапией рака, потому что у этих пациентов, может быть в дальнейшем, невозможно будет получить сперму. Уровень предосторожности будет зависеть от стоимости и ресурсов, доступных для лаборатории, но при возможности следующие гарантии должны быть.

- Все используемые сосуды для хранения должны быть оснащены сигнальной системой, активизирующейся при возрастании температуры или утечке жидкого азота

- Сигнальная система должна предупреждать лабораторного сотрудника, согласно 24-часовому, 365-дневному расписанию дежурств.

- В идеале, должен быть запасной контейнер для хранения, в который могут быть перемещены образцы при повреждении сосуда.

14.4.5 «Сиротские» образцы

При злокачественности и некоторых других ситуациях, могут пройти годы прежде, чем потребуются сохраненные образцы. Неизбежно, что в течении этого времени владельцы некоторых образцов могут куда либо уехать или умереть, оставляя за собой «сиротские» образцы, это те владельцы которых невозможно найти.

Учитывая обязанность лаборатории, и юридическое право касающихся этих образцов могут возникнуть значительные проблемы.

Лучше получить инструкции от владельца образца во время, или вскоре после сдачи на хранение образца о том, что сделать с образцом в случае смерти или потери связи лаборатории с владельцем. В некоторых странах, владельцы юридически обязаны получить инструкции и дать согласие.

Условия, которые может запросить владелец образца, зависят от соответствующих законов страны и могут включать следующие пункты:

- запрос, об уничтожении образа
- использование образца женой или партнером
- использование образца в исследовании
- донорство образца, чтобы помочь другой бесплодной паре.

14.5 Биологические аспекты

Криоконсервация приводит к ухудшению качества спермы. После размораживания образца, подвижность (16) и морфология (17, 18) ухудшаются, включая митохондриальное акросомальное и хвостовое повреждение (19). Замораживание спермы снижает подвижность на 31%, морфологию на 37%, и митохондриальную активность спермы на 36% (9). Подвижность лучше всего коррелировать с объемом ЭКО размороженного образца. Дальнейшее усовершенствование может быть достигнуто, путем отбора субпопуляций сперматозоидов с лучшей подвижностью и целостностью ДНК, и замораживанием этих сперматозоидов в семенной плазме.

14.6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Цель криоконсервации спермы состоит в обеспечении достижения беременности, путем использования ВРТ.
- Методы криоконсервации не оптимальны, и последующие усилия необходимы, для улучшения результатов хранения спермы

14.7 Выводы

- Криоконсервация спермы должна быть предложена всем мужчинам, которые являются кандидатами на химиотерапию, радиацию или хирургические вмешательства, которые могли бы вызвать нарушения сперматогенеза и эякуляторные процессы.
- Если криоконсервация не доступна в данной местности, пациентам нужно посоветовать о возможности посещения ими ближайшего отделения криоконсервации до начала терапии.
- Предосторожности должны быть предприняты, чтобы предотвратить передачу вирусной инфекции, инфекции передающейся половым путем или любой другой инфекции через криоконсервированный материал от донора к реципиенту, также предотвратить инфицирование сохраненных образцов.

14.8 Ссылки

1. Bunge RG, Keettel WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen; report of four cases. Fertil Steril. 1954;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;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;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;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;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;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;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;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;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;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;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;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;17(12):3157-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617>
14. Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol* 1998;159(4):1217-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838>
15. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod* 1999;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;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;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;76(5):892-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107>

15. УРОВНИ ДОКАЗАННОСТИ И СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ РУКОВОДСТВА

Таблица 17: Уровни доказанности *

Уровень	Тип доказанности
1a	Доказательство получено из мета-анализа рандомизированных испытаний
1b	Доказательство получено по крайней мере из одного рандомизированного испытания
2a	Доказательство получено из одного, хорошо разработанного контролируемого исследования без рандомизации
2b	Доказательство получено по крайней мере из одного другого типа хорошо разработанного квази-экспериментального исследования
3	Доказательства, полученные из хорошо разработанных неэкспериментальных исследований (например, сравнительные исследования, корреляция исследований и историй болезни)
4	Свидетельства, полученные из сообщений или мнений экспертного комитета, или клинического опыта уважаемых авторов

* Измененный Sacket и др. (1).

Таблица 18: Степень рекомендаций *

Степень	Рекомендации
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества и последовательности, обращающаяся к определенным рекомендациям и включающая, по крайней мере, одно рандомизированное исследование
B	Основана на тактичных клинических исследованиях, но без рандомизации
C	Сделана, несмотря на отсутствие, непосредственно применимых клинических исследований хорошего качества

* Измененный Sacket и др. (1).

15.1 Ссылки

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx=1025> [access date Oct 24, 2008].60

16. АББРЕВИАТУРА ИСПОЛЬЗУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

ВАСАТ	выявление антиспермальных антител
ВДОСП	врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	гонадотропин – рилизинг гормон
ИППЖМ	инфекции придаточных половых желез мужчин
ИЛ -6 (IL-6)	интерлейкин 6.
ИГТ	иммуногранулотест
KIS	карцинома in situ
Л (WBC)	лейкоциты
ЛГ	лютенизирующий гормон
МВ	муковисцидоз
МФГС (FISH)	многоцветная флуоресцентная гибридизация спермы in situ
МЭАС (MESA)	микрохирургическая эпидидимальная аспирация сперма-тозоидов
МЯ	микролитиаз яичек
НБП	не бактериальный или асептический простатит
НИДППБ (NIDDK)	национальный Институт диабета, пищеварительных и почечных болезней
НИЗ (NIH)	Национальный Институт Здоровья
НОА	не обструктивная азооспермия
ОА	обструктивная азооспермия
ОАТ	олиго-астено-тератозооспермия
ОБП	острый бактериальный простатит
ОГКЯ	опухоль герминативных клеток яичек
OIV	оплодотворение in vitro
ПШМ	первая порция мочи
РТПГ	регулятор трансмембранно проводимого гена
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СССГ	секс стероид связывающий глобулин
СХТБ	синдром хронической тазовой боли
НИДППБ (NIDDK)	национальный Институт диабета, пищеварительных и почечных болезней
ТИАБЯ	тонкоигольная аспирационная биопсия яичек
ТРУЗИ	трансуретральное ультразвуковое исследование
ТУРЭП	трансуретральная резекция эукуляторных протоков
ТЭС (TESE)	тестикулярная экстракция сперматозоидов
ФСГ	фолликуло стимулирующий гормон
ФГИС	флюорисцентная гибридизация in situ
ХБП	хронический бактериальный простатит
ЦМВ	цитомегаловирус
чХГ	человеческий хорионический гонадотропин
чМГ	человеческий менопаузальный гонадотропин
ЭПС	экспрессия простатического секрета
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭПС	экспрессия простатического секрета

Отпечатано в ДП "Endokrine Print"
Заказ №13. Подписано в печать 07/05/2012
Тираж 200 экз.