

Список основных сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Мужское бесплодие	12
1.1. Определение, коды МКБ-10	12
1.2. Эпидемиология мужского бесплодия	12
1.3. Этиология и патогенез мужского бесплодия	13
Глава 2. Этапы обследования мужчины при отсутствии беременности в паре	20
2.1. Первый этап обследования бесплодного мужчины	21
2.1.1. Спермограмма: правила выполнения, терминология и интерпретация результатов	21
2.2. Второй этап обследования бесплодного мужчины	26
2.2.1. Гормональное обследование	26
2.2.2. Медико-генетическое обследование	30
2.2.3. Биохимическое исследование эякулята	33
2.2.4. Микробиологическое исследование эякулята	33
2.2.5. Определение антиспермальных антител	34
2.2.6. Исследование посторгазменной мочи	35
2.2.7. УЗИ (ТРУЗИ) и УЗ-доплерография органов малого таза и органов мошонки	35
2.2.8. Тестикулярная биопсия	35
2.2.9. Выявление и компенсация хронических системных заболеваний, оказывающих негативное воздействие на синтез андрогенов и сперматогенез	35
2.2.10. Тест на фрагментацию ДНК в сперматозоидах	36
2.2.11. Варикоцеле	37
2.2.12. Обследование пациентов с азооспермией	38

Глава 3. Примеры формулировки диагноза мужского бесплодия	44
Глава 4. Рациональная фармакотерапия мужского бесплодия	46
4.1. Факторы, которые надо принять во внимание до начала терапии	46
4.2. Правильность назначения препарата (введения)	48
4.3. Режим дозирования и длительность терапии	48
4.4. Режимы дозирования терапии различных видов мужского бесплодия	49
Заключение	64
Список литературы	66

Глава 2

**ЭТАПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ
МУЖЧИНЫ
ПРИ ОТСУТСТВИИ
БЕРЕМЕННОСТИ В ПАРЕ**

Обследование мужчины при отсутствии беременностей в супружеской паре должно проводиться планомерно и последовательно, чтобы не упустить ни одной потенциальной причины патоспермии.

Обследование мужчины в случае бесплодного брака должно включать:

- сбор данных анамнеза;
- общий физикальный и специальный осмотр;
- спермограмму;
- в случае выявления нарушений необходим еще один анализ эякулята, сданный не ранее, чем через 2 нед. после предыдущего.

Качество спермы зависит от большого количества внешних факторов, а концентрация сперматозоидов постоянно колеблется, причем интервал колебаний может составлять десятки миллионов сперматозоидов. Это одна из причин, по которой анализ эякулята следует пересдавать как в случае тяжелых нарушений сперматогенеза, так и в случае субфертильных изменений спермы. Даже в случае выявления гипогонадизма или других нарушений можно проводить терапию самих нарушений, но они необязательно будут сказываться на созревании сперматозоидов и приводить к бесплодию. В случае выявления тяжелых нарушений сперматогенеза, таких как азооспермия, пересдавать сперму важно, т. к. при повторной сдаче могут быть выявлены, к примеру, единичные сперматозоиды, что уже будет говорить против классической формы обструкции как причины азооспермии. Наличие единичных сперматозоидов может говорить о возможности проведения криоконсервации и исключить необходимость проведения биопсии яичка у пациента. В ряде случаев для назначения дальнейшего плана обследования важной является концентрация сперматозоидов, к примеру, для назначения генетического анализа крови, и в такой ситуации нельзя ориентироваться только на однократно сданный анализ эякулята;

- данные гормонального обследования [абсолютно обязательно определение общего тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, ГСПС (СССГ) и витамина D у всех пациентов с бесплодием];
- результатов дополнительных методов исследования, которые назначаются по показаниям в зависимости от

предполагаемой причины нарушения бесплодия, выявленной на предшествующих этапах диагностики (рис. 2). Сегодня доступно определение антиоксидантного статуса, отражающего наличие или отсутствие окислительного стресса, который вносит важный вклад в развитие мужского бесплодия.

2.1. Первый этап обследования бесплодного мужчины

В рамках первого этапа постановки диагноза используются следующие методы обследования:

Клинические методы обследования

- Первичный опрос (сбор анамнеза и жалоб).
- Общее медицинское обследование.
- Урогенитальное обследование.
- Обследование эндокринологом, урологом, генетиком (по показаниям), сексопатологом (по показаниям).

Лабораторно-диагностические методы обследования

- Спермограмма (не менее 2 образцов в случае выявления патологии).
- Определение ФСГ (при повышении ФСГ рекомендована криоконсервация эякулята даже в случае нормозооспермии).

Основной критерий диагноза «мужское бесплодие» — патологические изменения в показателях спермограммы или в дополнительных анализах эякулята в сочетании с невозможностью зачатия в браке в течение 12 мес. и более при условии репродуктивного здоровья супруги (изолированный мужской фактор).

При получении нормальных результатов по всем анализам эякулята данный диагноз не выставляется. При одновременном наличии проблем репродукции у мужа и жены говорят о сочетанном бесплодии (частота его в бесплодном браке достигает 20 %) [2, 3].

2.1.1. Спермограмма: правила выполнения, терминология и интерпретация результатов

Основным первичным исследованием мужчины с бесплодием является правильно полученная и технически выполненная спермограмма и MAR-тест (смешанная антиглобулиновая реак-

Анамнез, осмотр, анализ эякулята



Рис. 2. Примерный алгоритм диагностических мероприятий при мужском бесплодии (по [2, 3])

ния, подробнее см. ниже). При выявлении патологических изменений в спермограмме рекомендуется выполнить повторное исследование с интервалом от 2 до 10 нед. (72 дня) при условии полового воздержания не менее 2 дней и не более 7 дней [2, 47].

Условия получения эякулята

- Мужчинам перед сдачей спермы для анализа рекомендовано воздержание от половой жизни и мастурбации в течение 2–5 дней.
- Этот период рекомендован для стандартизации условий проведения анализа, чтобы можно было сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях.
- Рекомендуется за 2–5 дней избегать чрезмерного употребления крепких спиртных напитков (хотя влияние умеренного количества алкоголя на качество спермы в этот период не показано).
- Также в течение нескольких дней до анализа следует избегать посещения саун, парных, термальных ванн и прочих помещений с очень высокой температурой, т. к. высокая температура снижает подвижность сперматозоидов.
- Для курящих — отказ от курения в течение 12 ч перед исследованием.

Наиболее распространенным способом получения эякулята для анализа является мастурбация. Этот метод рекомендован ВОЗ. Иные методы имеют недостатки. К ним относятся: прерванный половой акт и использование специального медицинского презерватива без смазки. Эякулят получают в посуду, предложенную соответствующим медицинским учреждением. Как правило, используют специальные стерильные стаканчики для сбора жидких биологических жидкостей.

В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не только внесла новые изменения в референсные значения показателей эякулята, но и изменила методику его обработки и исследования. Изменена классификация подвижных сперматозоидов: по группам a, b, c, d. Теперь предлагается классификация сперматозоидов с прогрессивным движением (a + b), подвижных сперматозоидов (a + b + c) и неподвижных (d) [47].

Европейская ассоциация урологов [2] рекомендует использование для оценки мужской фертильности только методику и



Рис. 3. Строение сперматозоида: а — схематическое строение; б — окраска препарата азур-эозином, иммерсия, увеличение $\times 1000$ (по [47])

референсные нормативы ВОЗ последнего 5-го пересмотра [47]. Невозможно использовать новые референсные нормативы, если лаборатория, проводившая анализ эякулята, пользуется устаревшей методикой его оценки.

Анализ семенной жидкости — важнейший первичный метод оценки состояния сперматогенеза у мужчины (рис. 3).

Если показатели спермограммы находятся в пределах нормативных значений, достаточно ограничиться одним подобным исследованием. При патоспермии анализ эякулята должен быть повторен минимум дважды. Новые референсные значения показателей спермограммы здоровых мужчин представлены в табл. 3 [47].

Терминология. Эякулят, соответствующий принятым нормативным (референсным) значениям, называют нормальным, и состояние этого эякулята обозначают термином «нормоспермия», или «нормозооспермия».

ВОЗ (2010) предлагает следующие термины для описания патологических состояний эякулята.

- Олигозооспермия — концентрация сперматозоидов ниже нормативного значения.
- Астенозооспермия — подвижность сперматозоидов ниже нормативного значения.

Таблица 3. Референсные показатели спермограммы у здоровых мужчин [47]

Показатель	Нормальная характеристика
Объем, мл	$\geq 1,5$
pH	$\geq 7,2$
Концентрация сперматозоидов в 1 мл	≥ 15
Общее количество сперматозоидов в образце, млн	≥ 39
Общая подвижность	≥ 40 % (быстрое и медленное прогрессивное движение + непрогрессивное движение сперматозоидов)
Прогрессивная подвижность	≥ 32 % (быстрое и медленное прогрессивное поступательное движение сперматозоидов)
Морфология	≥ 4 %
Вязкостепособность	≥ 58 %
Агглютинация	Отсутствует
НАВ-тест	< 50 % сперматозоидов, покрытых антителами
Лейкоциты, млн/мл	≤ 1
Содержание цинка, мкмоль/мл	$\geq 2,4$
Содержание лимонной кислоты, ммоль/мл	$\geq 13,0$
Содержание нейтральной глюкозидазы, мЕД/мл	$\geq 20,0$

- Тератозооспермия — морфология сперматозоидов ниже нормативного значения.
- Азооспермия — отсутствие сперматозоидов в эякуляте.
- Аспермия — отсутствие эякулята (может быть признаком ретроградной эякуляции)

Термины «олигозооспермия», «астенозооспермия» и «тератозооспермия» при наличии соответствующих отклонений в эякуляте могут быть объединены в одно слово, например: «олигоастенотератозооспермия», «астенотератозооспермия» и т. п.

Кроме того, распространены следующие термины.

- Олигоспермия — объем эякулята ниже нормативного значения.

- Лейкоцитоспермия, также лейкоспермия, также пиоспермия — концентрация лейкоцитов выше нормативного значения (> 1 млн на 1 мл).

Иногда можно встретить следующие термины.

- Акиноспермия (акинозооспермия) — полная неподвижность сперматозоидов.
- Некроспермия (некрозооспермия) — снижение процента живых сперматозоидов в эякуляте.
- Криоспермия (криптозооспермия) — сперматозоиды отсутствуют в нативном эякуляте, однако обнаружены после центрифугирования.
- Гемоспермия (гематоспермия) — присутствие крови (эритроцитов) в эякуляте.

При получении аномальных показателей эякулята дальнейшего обследования мужчины с бесплодием строится по индивидуальному плану в зависимости от результатов спермограммы и данных физикального обследования. Однако в любом случае *диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной и эндокринной систем и проводится в определенной последовательности, в ходе которой необходимо выявить все потенциально возможные причины наступления беременности в паре и вклад каждой из них.*

На основании данных анамнеза, жалоб на отсутствие зачатия в данном браке, результатов физикального (общего и специального урологического) обследования выставляется диагноз «мужское бесплодие», далее следует уточняющий этап диагностики, направленный на максимально возможное выявление этиологии бесплодия в конкретной супружеской паре.

2.2. Второй этап обследования бесплодного мужчины

В рамках второго, уточняющего, этапа постановки диагноза «мужское бесплодие» должны быть проведены следующие основные методы диагностики причин мужского бесплодия.

2.2.1. Гормональное обследование

Гормональное обследование [общий тестостерон, ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, СССГ (ГСПС), витамин D] необходимо проводить у всех пациентов с бесплодием. Прогностическим при-

знаком нурабельности выявленных нарушений спермограммы является уровень ФСГ, который также позволяет провести дифференциальную диагностику между обструктивной (эскреторной) и необструктивной (секреторной) формами бесплодия.

Нормальный уровень ФСГ является критерием сохранности сперматогенной функции яичек.

Высокий уровень ФСГ крови свидетельствует о необратимых нарушениях репродуктивной функции.

Повышенный уровень ФСГ может сопровождаться повышением уровня ЛГ, и в таком случае говорят о **гипергонадном гипогонадизме**. Во всех случаях повышения уровня ФСГ выше референсных значений медикаментозное лечение бесплодия бесперспективно.

Одним из важных показателей сперматогенеза у мужчин является **ингибин Б** — ростовой фактор, участвующий в местной регуляции сперматогенеза. Уровень ингибина Б отражает целостность клеток зародышевого эпителия и клеток Сертоли [28]. Рутинное определение уровня ингибина Б не показано — только у мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза, с уровнем ФСГ ближе к верхней границе нормы. Поскольку ингибин Б является более чувствительным показателем, отражающим сперматогенез, нежели ФСГ, его измерение в ряде случаев позволяет верно оценить ситуацию и назначить соответствующее лечение. К примеру, в случае наличия у пациента уровня ФСГ ближе к верхней границе нормальных значений, нарушения созревания сперматозоидов низкий уровень ингибина Б будет свидетельствовать о плохом прогнозе, необходимости криоконсервации эякулята и достижении беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Наиболее частыми причинами **гипергонадного гипогонадизма** являются следующие.

- *Врожденные заболевания* — синдром Клайнфельтера, анорхизм, крипторхизм.
- *Приобретенные нарушения сперматогенеза*, обусловленные перенесенными воспалительными и травматическими повреждениями яичка (орхит, перекрут яичка, кастрации), а также токсическими воздействиями (цитостатическая терапия).

Гипогонадотропный гипогонадизм характеризуется пониженными уровнями ФСГ/ЛГ и низким уровнем тестостерона.