



Научный Центр урологии
имени Б.У. Джарбусынова

Европейские рекомендации по диагностике и лечению мужского бесплодия.

*Подготовил: Абдимажит А.М.
Куратор: проф. Кусымжанов С.М.*

Введение

▶ Мужское бесплодие является актуальной проблемой во всех странах мира. Согласно мировым данным репродуктивный потенциал мужского населения снижается, а число бесплодных пар имеет тенденцию к увеличению. Ежегодные съезды Европейской ассоциации урологов выделяют сессии для обсуждения вопросов фертильности, а принятые обновления прилагаются к базовым руководствам, которые обновляются 1 раз в 10 лет. Последнее руководство по мужскому бесплодию Европейской ассоциации урологов вышло в свет в 2010 году, а наиболее подробные и значимые обновления были опубликованы в мае 2012 года.

Определение

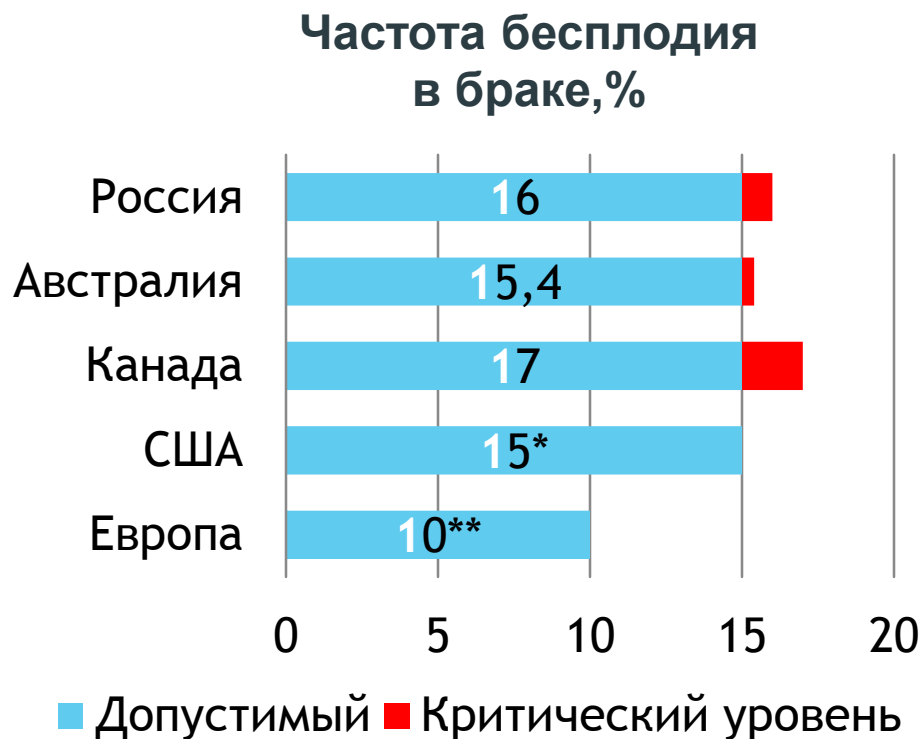
Бесплодие - отсутствие наступления беременности у женщины в течение 1 года и более в сексуально активной паре, не использующей методы контрацепции. *(определение по ВОЗ)*



Эпидемиология

- ▶ Согласно общеизвестным данным ВОЗ, около 15% пар, не применяющих контрацептивы, не удается достичь беременности в течение года, почти 50% из них – достигают беременности в последующий год, а еще 14% – на третий год. Однако около 5% пар остаются бесплодными, при этом у 10-15% из них причина остается невыясненной, несмотря на проведенное полное медицинское обследование. «Мужской фактор» у 45-50% бесплодных пар проявляется отклонениями в параметрах эякулята.
- ▶ В 30-45% случаев бесплодия не выявляют отклонений в параметрах эякулята и относят к идиопатическому мужскому бесплодию.

Доля мужского фактора в структуре бесплодия супружеских пар достигает **50 %**, **нет тенденции к снижению.**



* - Индианаполис (США) -34%

** - Германия 7%, Югославия 24%

Мужской репродуктивный потенциал может снижаться ввиду следующих факторов:

Фактор	Частота встречаемости (%)
<u>Бесплодие известной (возможной) причины</u>	
варикоцеле	14,8%
крипторхизм	8,4%
наличие антиспермальных антител	3,9%
новообразования яичек	1,2%
<u>Бесплодие идиопатическое</u>	30,0 %
<u>Гипогонадизм</u>	10,1 %
<u>При злокачественных заболеваниях</u>	7,8 %
<u>Нарушение эрекции/эякуляции</u>	2,4%
Системные заболевания	2,2 %
Обструктивные факторы	2,2 %
Делеция Y-хромосомы	0,3 %

Обследование

- ▶ Обследование мужчины для выявления причины возможного бесплодия должно включать в себя полный медицинский анамнез и физикальное обследование по стандартной схеме.

Анализ эякулята.

В последнем, 5 издании от 2010 года рекомендаций ВОЗ, изменены нормы количества и подвижности сперматозоидов, количества нормальных форм сперматозоидов.

Упразднена классификация подвижных спермиев: по группам a, b, c, d. Вместо этого предлагается классификация сперматозоидов с прогрессивным движением, непрогрессивным движением и неподвижные.

Показатель	Значение
Объем эякулята, мл	1,5 и более
Общее количество сперматозоидов, млн	39 и более
Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл	15 и более
Общая подвижность сперматозоидов, %	40 и более
Сперматозоидов с прогрессивным движением, %	32 и более
Жизнеспособность, %	58 и более
Морфология: нормальных форм, %	4 и более

Референсные значения спермограммы от 2010 года

Варианты изменений спермограммы

- ▶ **Нормоспермия** - все характеристики эякулята в норме, нормальная сперма.
- ▶ **Олигоспермия** - недостаточный объем эякулята.
- ▶ **Олигозооспермия** - малая концентрация сперматозоидов.
- ▶ **Астенозооспермия** - недостаточная подвижность сперматозоидов.
- ▶ **Акинозооспермия** - полная неподвижность сперматозоидов.
- ▶ **Тератозооспермия** - повышенное содержание патологических форм сперматозоидов.
- ▶ **Некροзооспермия** - отсутствие живых сперматозоидов.
- ▶ **Лейкоцитоспермия** - повышенное содержание лейкоцитов (более 1 млн/мл).
- ▶ **Гемоспермия** - присутствие эритроцитов в эякуляте.
- ▶ **Азооспермия** - отсутствие сперматозоидов в эякуляте.
- ▶ **Криптозооспермия** - отсутствие сперматозоидов в эякуляте, но выявление единичных сперматозоидов при центрифугировании.
- ▶ **Глобозооспермия** – редкая форма тератозооспермии, при которой обнаруживаются до 99% генетически измененных сперматозоидов с округлой головкой без акросомы и акросомальных ферментов, с патологическими изменениями тела и хвоста

Исследование уровня гормонов крови

▶ Исследование гормонального статуса включает в себя: определение уровня ФСГ, ЛГ и уровня тестостерона. При исследовании гормонального статуса мужчины обычно выявляют гипергонадотропный гипогонадизм иногда с низким уровнем тестостерона. К сожалению, в некоторых случаях по уровню ФСГ в настоящее время нельзя точно прогнозировать состояние сперматогенеза. Ряд исследований за последние годы показал высокую корреляцию между низким уровнем ингибина В и поражением сперматогенной ткани. В случае выявления азооспермии, нормальный уровень ФСГ, консистенция и размер яичек, могут указать на обструктивный характер патологии. Однако у 29% мужчин с нормальным уровнем ФСГ выявляют нарушения сперматогенеза

Референсные значения гормональных показателей, исследуемых при мужском бесплодии

Параметр	N
ФСГ	0,7-12 мМЕ/мл
Общ. Тестостерон	11 – 35,0 нмоль/л
Ингибин В	147 - 364 пг/мл
ЛГ	0,8 -8 мМЕ/мл
Пролактин	2,64 – 13,13 мМЕ/мл

Микробиологическое исследование

- ▶ Показанием для микробиологического исследования при бесплодии является - изменения в анализе мочи - инфекция мочевых путей - простатит, эпидидимит, инфекция мужских добавочных желез - инфекции, передающиеся половым путем. В целом, микробиологическое обследование не играет ведущей роли в проблеме бесплодия, однако при наличии активной инфекции предстательной железы или семенных пузырьков не исключена ее роль, в том числе частичная, при сочетании с низким объемом эякулята

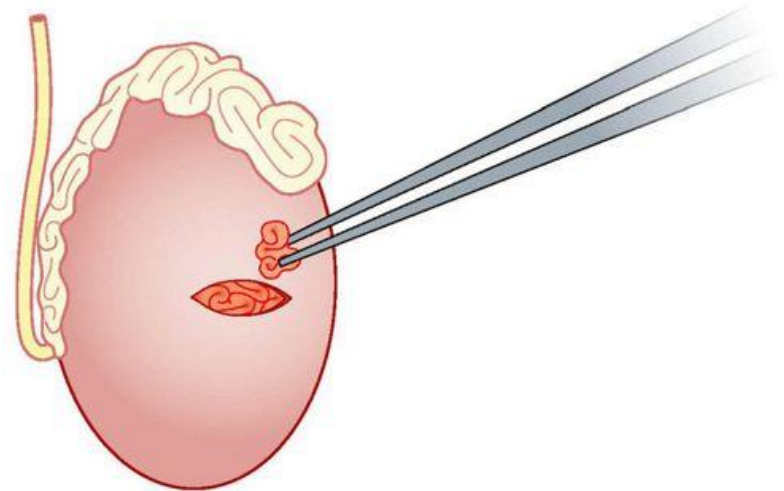
Ультразвуковое исследование органов мошонки

выполняется в обязательном порядке для оценки размеров яичек, признаков обструкции: расширения внутрияичковой сети, увеличения придатка с кистозными изменениями, отсутствие семявыносящего протока.

УЗИ яичек может также выявить тестикулярный микролитиаз (ТМ), который может указывать на Carcinoma in situ. Мужчинам с ТМ и сочетанием таких факторов риска по раку яичка, как атрофия яичек, крипторхизм в анамнезе, олигоспермия, двусторонний ТМ, анамнестически рак второго яичка следует рекомендовать проведение биопсии яичка для раннего выявления Carcinoma in situ

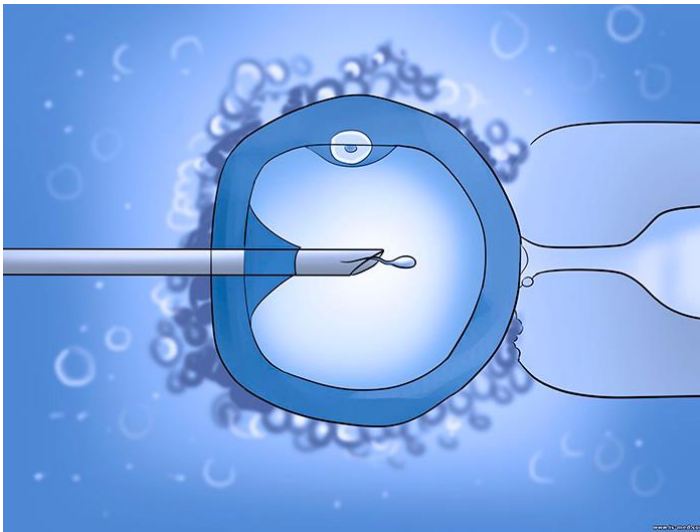
Биопсия яичек

Биопсия яичка может быть как диагностической процедурой, так и частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). Сперматогенез может быть фокальным. Примерно у 50-60% мужчин обнаруживают сперматозоиды, которые могут быть использованы для ИКСИ. Диагностическая биопсия яичка применяется у мужчин с азооспермией, нормальным объемом яичек и гормональными показателями для дифференциальной диагностики обструктивного и необструктивного типа азооспермии, а также для диагностики Carcinoma in situ



Результаты ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида)

- ▶ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с необструктивной азооспермией (НОА) по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА)
- рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19% против 28%)
- уровень фертильности и имплантации значительно ниже
- частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5% против 2,5%)



Причины мужского бесплодия.

- ▶ Тестикулярная недостаточность (необструктивная азооспермия).

является самой частой формой снижения фертильности у мужчин и вызывается любыми причинами, кроме обструктивных нарушений и заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы.



Этиология тестикулярной недостаточности

Врожденная патология

- анорхия - врожденные факторы (дисгенезия яичек, крипторхизм)
- генетические аномалии - опухоли яичек

Приобретенная патология

- последствия воспалительного процесса(часто после эпидимического паротита, осложнённого орхитом) - травмы - перекрут яичка - действие экзогенных факторов - системные заболевания (цирроз печени, ХПН) - варикоцеле - хирургические операции

Идиопатические факторы

Неизвестная этиология

*Первичный
(гипергонадотропный
) гипогонадизм:*

*Крипторхизм • Синдром
Клайнфельтера • Другие
хромосомные aberrации •
Микроделеции Y-хромосомы
• Количественные и
структурные аномалии
хромосом • Травма, перекрут
яичка, орхит • Действие
экзогенных факторов
(токсины, вредное
производство, тепловое
воздействие)
• Системные заболевания
(цирроз печени, почечная
недостаточность) • Опухоли
яичек • Варикоцеле •
Анорхия •*

*Идиопатический
Вторичный
(гипогонадотропный)
гипогонадизм*

*Опухоли следующих
локализаций: - промежуточный
мозг (краниофарингиомы,
менингиомы) - гипоталамус или
гипофиз • Синдром «пустого»
турецкого седла •*

*Гранулематозные
заболевания • Переломы
основания черепа •*

*Ишемическое или
геморрагическое поражение в
области гипоталамуса •*

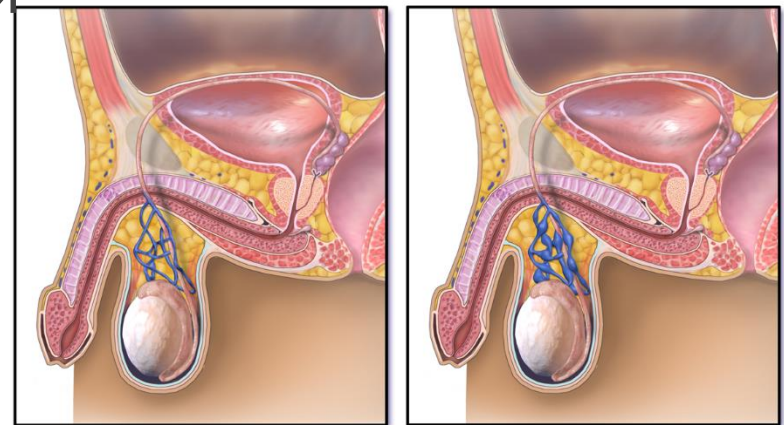
*Гиперпролактинемия •
Лекарственные
препараты/анаболические
стероиды, лучевая терапия*

Генетические нарушения и бесплодие

- ▶ Хромосомные аномалии включают в себя: - хромосомные aberrации сперматозоидов; - нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм)); - нарушения в аутосомных хромосомах; - транслокации;
- ▶ Генетические дефекты: - Синдром Каллмана; - Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие; - Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА).

Варикоцеле

- ▶ Варикоцеле - расширение вен гроздьевидного сплетения семенного канатика, это распространенная патология со следующими признаками, связанными с андрологическими изменениями:
 - нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
 - клинические симптомы: боль и дискомфорт в мошонке;
 - снижение фертильности.



Normal

Varicocele

Идиопатическое мужское бесплодие

- ▶ Мужское бесплодие при отсутствии достоверных причин его возникновения обнаруживается у 44% мужчин с бесплодием. Хотя и имеется большой выбор препаратов для лечения идиопатического мужского бесплодия, научная доказательность эмпирического подхода в терапии невелика. Андрогены, ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин, бромкриптин, альфаблокаторы, системные кортикостероиды и восполнение дефицита магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. Препараты ФСГ и антиэстрогены в комбинации с тестостероном могут оказывать положительное воздействие на определенных пациентов. Тем не менее, требуется дальнейшая оценка использования этих препаратов в многоцентровых исследованиях

Крипторхизм

- ▶ наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, обнаруживается у 2-5% новорожденных мальчиков, зависит от внутриутробного возраста плода (частота крипторхизма выше у недоношенных детей) и возраста после рождения



В настоящее время достигнуты следующие соглашения по данной патологии:

- ▶ - крипторхизм - мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия как генетических факторов, так и гормональных нарушений в I триместре беременности;
- ▶ - крипторхизм часто ассоциирован с дисгенезией гонад и является фактором риска бесплодия и развития герминогенных опухолей;
- ▶ - по-прежнему обсуждается, может ли ранняя хирургическая коррекция предотвратить потерю герминогенных клеток или нет, однако анализ данных ретроспективных клинических исследований показал улучшение роста яичек у мальчиков, которым была проведена операция в возрасте 9 месяцев, по сравнению с теми, которых оперировали в 3 года.

Лечение крипторхизма.

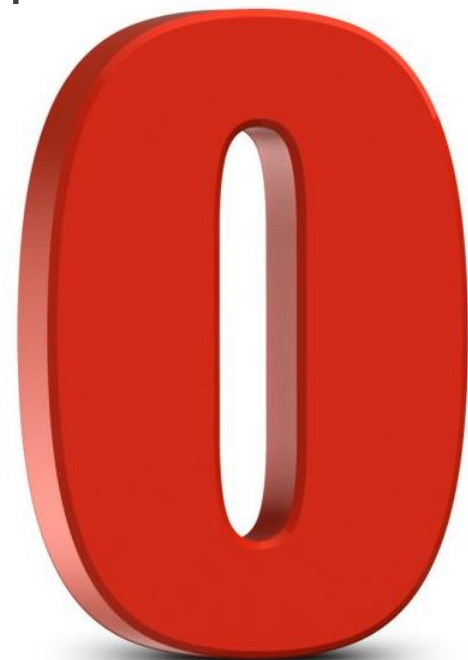
- ▶ Необходимо избегать гормонального лечения крипторхизма из-за риска апоптоза герминогенных клеток и последующего снижения выработки сперматозоидов.
- ▶ Ранняя орхипексия (в возрасте 6-12 мес) может оказывать положительное влияние на развитие яичек.
- ▶ Если орхипексия выполняется в период половой зрелости, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения наличия неинвазивной Carcinoma in situ

Инфекции добавочных мужских половых желез

- ▶ Инфекции урогенитального тракта у мужчин относятся к числу потенциально курабельных заболеваний при мужском бесплодии [30]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [1]. Все они объединены общим понятием - инфекции добавочных мужских половых желез (MAGIs). Однако не существует прямых данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин

Обструктивная азооспермия

- ▶ Обструктивная азооспермия - отсутствие как сперматозоидов, так и сперматогенных клеток в эякуляте и осадке мочи после эякуляции ввиду двусторонней обструкции придатков яичек или протоков, либо поражение семявыносящих протоков.



Этиология обструктивной азооспермии

Врожденная патология

- *патология придатка яичка - врожденная обструкция придатка, его агенезия*
- *обструкция протоков придатка , кисты - синдром Юнга*

Приобретенная патология

- *интратестикулярная обструкция,*
- *обструкция придатка*
- *обструкция семявыносящего протока*
- *обструкция эякуляторного протока*

Обструкция на уровне придатка яичка. Лечение.

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

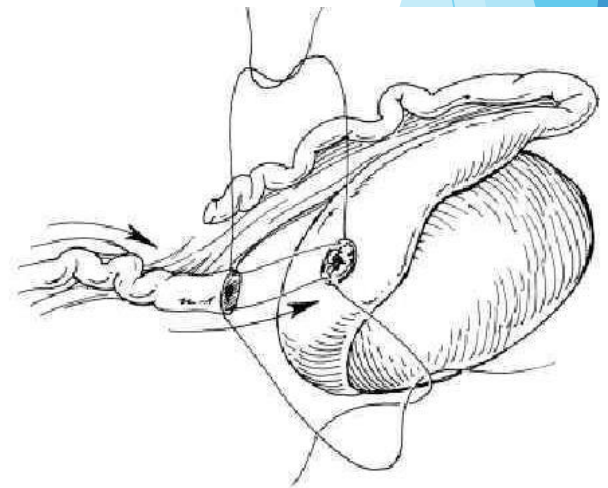
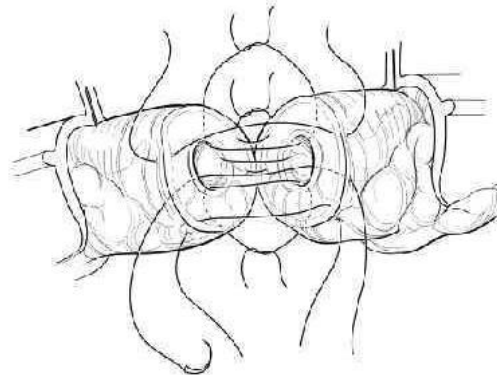


Лечение.

- ▶ Реконструкция может быть как односторонней, так и двусторонней процедурой; восстановление проходимости и частота беременностей обычно выше при двустороннем вмешательстве. До микрохирургического этапа операции необходимо удостовериться в сохранности проходимости семенных канальцев ниже придатка яичка. Анатомическая реканализация после операции может занять 3-18 мес.
- ▶ Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) спермато-зоиды придатка яичка должны быть аспирированы и подвергнуты криоконсервации для последующего ИКСИ, если хирургическая реканализация окажется неэффективной
- ▶ Прогнозируемая проходимость восстанавливается в 60-87% случаев, а общая частота наступления беременностей составляет 10-43%.

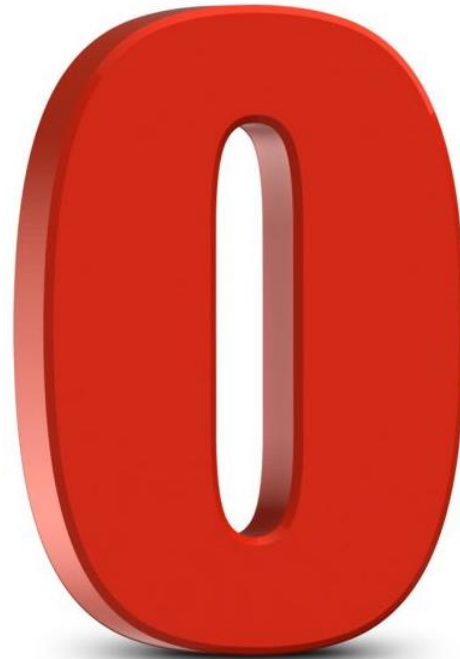
Вазовазостомия

- Эпидидимовазостомия



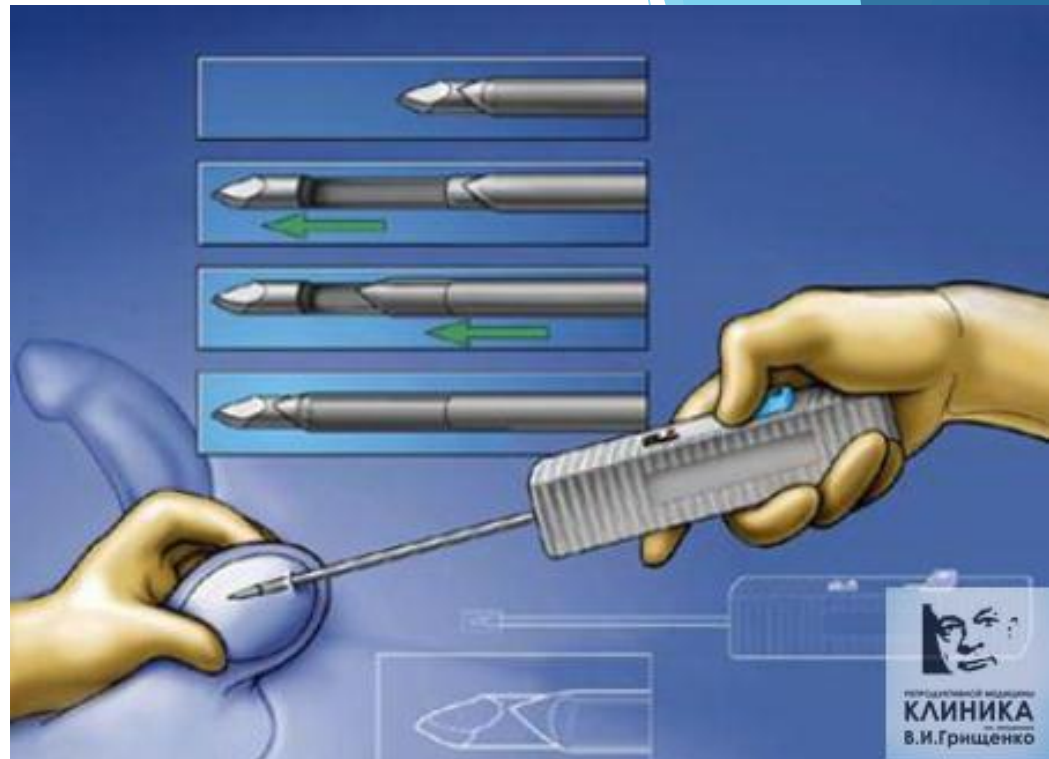
Инtratестикулярная обструкция

- ▶ На интратестикулярном уровне устранение обструкции невозможно, выполнение реканализации семявыносящего протока не даст результатов; поэтому рекомендуется выполнение TESE или пункционной биопсии. Выделенные сперматозоиды могут быть сразу же использованы для ИКСИ или подвергнуты криоконсервации. Оба метода - TESE и пункционная биопсия (TEFNA, TESA) - позволяют выделить сперматозоиды практически у всех пациентов с ОА.



▶ TESA. При таком способе мужские половые клетки извлекаются с помощью пункции яичка, которая проводится специальной иглой под контролем УЗИ.

▶ TESE. Более инвазивная техника, при которой проводится извлечение сперматозоидов из ткани яичка. На коже мошонки производится небольшой надрез, после чего берется часть ткани с разных участков яичка. Полученный биоматериал в лабораторных условиях помещается в специальную питательную среду и под микроскопом специалист отбирает зрелые сперматозоиды.



Заключение

- ▶ За последние десятилетия многие проблемы мужского бесплодия были решены с совершенствованием как диагностических, так и лечебных подходов к данной проблеме. Сохраняющийся высокий процент бесплодия среди населения развитых стран говорит в пользу актуальности проблемы и необходимости ее дальнейшего изучения и приложения научных результатов в клиническую практику.

Спасибо

за

ВНИМАНИЕ!