**Бесплодие андрологические аспекты**

Одной из ключевых проблем урологии является мужское бесплодие. За последние годы нарушение репродуктивной функции мужчин, состоящих в бесплодном браке, приобрело особую медицинскую и социальную значимость. Демографические показатели в России и многих странах мира свидетельствуют об увеличении частоты инфертильного состояния мужчин, достигающей 30-50%.. Причины мужского бесплодия — разнообразные патологические процессы в организме, оказывающие отрицательное воздействие на эндокринные органы и непосредственно на половые железы, приводя к дистрофическим изменениям в семенных канальцах, интерстициальной ткани яичка и способствуя патозооспермии. Полиэтиологичность мужского бесплодия, сложность его развития, функциональная взаимосвязь мужских половых желез со всеми системами и органами создают большие трудности в разработке адекватных методов лечения нарушений сперматогенеза. Низкая эффективность терапии обусловлена также недостатком знаний о репродуктивной функции мужчин и отсутствием достаточного количества квалифицированных врачей-урологов, занимающихся проблемой мужского бесплодия.

В связи с этим, вопросы раннего выявления, качественной диагностики, комплексного лечения и профилактики заболеваний мужских половых органов стали актуальной медицинской темой.

Мужское бесплодие — это болезнь, обусловленная нарушением репродуктивной системы мужчин, а том числе генеративной и копулятивной функций. В МКБ-10 мужское бесплодие включено в класс XIV под № 46.

**Причины мужского бесплодия**

Анализ литературы показал, что причины, приводящие к нарушению сперматогенеза, целесообразно разделять на основные, встречающиеся наиболее часто, и дополнительные, имеющие самостоятельное значение или сочетающиеся с основными.

Основными причинами мужского бесплодия являются:

варикоцеле;

инфекционно-воспалительные заболевания половых органов;

патозооспермия неустановленной этиологии;

изолированные патологические изменения семенной жидкости;

иммунологические нарушения;

врожденные аномалии (крипторхизм, монорхизм, гипоспадия, эписпадия и др.);

системные заболевания (туберкулез, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет, эпидемический паротит, осложненный орхитом, и др.);

хирургические вмешательства по поводу паховой грыжи, гидроцеле, стриктуры уретры, операции на мочевом пузыре, симпатэктомия и др.;

отдельные виды лечения: противоопухолевая лучевая, гормоно- и химиотерапия, применение некоторых психотропных средств, гипотензивных препаратов, антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов и др.;

сексуально-эякуляторные нарушения;

обструктивная азооспермия;

некрозооспермия;

эндокринные заболевания и расстройства (гипогонадизм, гиперпролактинемия, тестостерондефицитные состояния).

К дополнительным причинам мужского бесплодия относятся:

привычные интоксикации (злоупотребление алкоголем и никотином);

профессиональные вредности (контакт с органическими и неорганическими веществами, воздействие ионизирующей радиации);

тепловой фактор (работа в условиях высоких и низких температур, длительное лихорадочное состояние с повышением температуры тела больше 38°С);

травмы мошонки;

психологические травмы;

алиментарный фактор.

Проведенный в НЦАГиП РАМН анализ структуры мужского бесплодия (п=2785) показал, что основными его причинами являются инфекции половых органов (22,1%), варикоцеле (14,9%), эндокринная патология (14,8%) и идиопатиче-ская олиго-, астено- и тератозооспермия (22,8%). Другие факторы, такие как обструктивная азооспермия, генетические и ятрогенные, встречались относительно редко (2,9%, 2,8% и 1,9% соответственно). Сочетание двух и более факторов бесплодия выявлено в 31,7% случаев.

Многообразие причин мужского бесплодия и разнообразие клинических проявлений обусловливают трудности его классификации. Большинство клиницистов различают:

секреторное бесплодие, обусловленное врожденной и приобретенной патологией;

экскреторное бесплодие, связанное с нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям;

сочетанное бесплодие, когда секреторная недостаточность половых желез сочетается с обструктивными процессами, иммунологическими нарушениями или воспалением;

иммунологическое бесплодие;

относительное бесплодие.

Имеются работы, в которых для удобства ориентации в причинах мужского бесплодия по отношению к основному органу репродуктивной системы — яичку — причины систематезированы как претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные.

**Диагностика**

Высокая частота и разнообразие причин мужского бесплодия требуют проведения диагностики у каждого пациента по специально разработанному протоколу (алгоритму), независимо от показателей его репродуктивной функции в анамнезе. Клиническое обследование:

первичный опрос (сбор анамнеза);

общемедицинское обследование;

урогенитальное обследование;

консультирование терапевтом, генетиком, сексопатологом (по показаниям).

Лабораторно-инструментальные исследования:

спермограмма;

определение антиспермальных антител (АсАт);

MAR-тест;

определение уровня генерации свободных радикалов;

цитологическое исследование секрета предстательной железы и семенных пузырьков;

исследование на наличие инфекционных заболеваний: хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, простого герпеса;

бактериологический анализ спермы;

УЗИ органов малого таза;

УЗИ щитовидной железы;

термография органов мошонки (дистанционная или контактная);

определение гормонального профиля: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона, тестостерона, пролактина, эстрадиола, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин), а также антител к пероксидазе тиреоцитов и тиреоглобулину;

медико-генетическое исследование;

рентгенологические исследования (исследование черепа, почечная флебография);

компьютерная томография;

тестикулярная биопсия.

Среди лабораторных методов диагностики важнейшим для определения функционального состояния половых желез и плодовитости мужчин является исследование спермы. Нормальные показатели для ее оценки приведены в таблице 1 [27].

Подвижность сперматозоидов оценивают по четырем категориям:

а — быстрое линейное прогрессивное движение;

b — медленное линейное и нелинейное прогрессивное движение;

с — отсутствие прогрессивного движения или движение на месте;

d — сперматозоиды неподвижны.

Особого внимания среди инвазивных методов диагностики заслуживает тестикулярная биопсия. Она является завершающим исследованием и выполняется при идиопатической азооспермии.

Диагностика, лечение, профилактика

Таблица 1. Нормальные показатели фертильности спермы

|  |  |
| --- | --- |
| Характеристика сперматозоидов | Концентрация >20,0106/мл |
| Подвижность | >25% категории «а» или >50% категории «а» + «Ь» |
| Морфология | >30% нормальных форм |
| Жизнеспособность | >50% живых сперматозоидов |
| Агглютинация | отсутствует |
| MAR-тест | <50% подвижных сперматозоидов, покрытых антителами |
| Характеристика | плазмы семенной жидкости |
| Объем | >2,0 мл |
| рН | 7,2-7,8 |
| Вид и вязкость | нормальные |
| Время разжижения | <60 мин |
| Число лейкоцитов | <1,0Х 106/мл |
| Микрофлора | отсутствует или <103 КОЕ/мл |

Когда величина яичек и концентрация ФСГ в плазме крови нормальные. Применяется закрытая (пункционная, чрескожная) и открытая биопсия. Последняя считается более информативной в связи с получением большего количества материала и делается гораздо чаще.

Возможны следующие гистологические диагнозы:

нормосперматогенез — наличие полного набора сперматозоидов (10 и более в поле зрения при микроскопии) в семявыносящих канальцах;

гипосперматогенез — наличие неполного набора сперматозоидов в семенных канальцах;

асперматогенез — отсутствие сперматозоидов в семенных канальцах вследствие нарушения или прекращения их созревания на стадии сперматогоний, сперматоцитов или сперматид.

В некоторых случаях для окончательного решения вопроса о выборе тактики лечения и, в частности, об использовании метода инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) те-стикулярная биопсия может выполняться при неадекватных значениях концентрации гормонов крови и гипогонадизме.

Лечение

В зависимости от выявленных причин мужского бесплодия и его форм применяют разные виды его лечения: консервативное, хирургическое и альтернативное — вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Эффективность терапии мужского бесплодия не всегда достижима и определяется возможностью улучшения сперматогенной функции. В настоящее время определены группы пациентов, у которых применение консервативных и хирургических методов с целью улучшения показателей сперматогенеза бесперспективно:

олигозооспермия с концентрацией сперматозоидов < 5,0 х 106/мл;

астенозооспермия с количеством сперматозоидов категории «а» + «в» < 20%;

тератозооспермия с количеством нормальных форм сперматозоидов < 10% и некрозооспермия.

Любое лечение бесплодия начинается с общих организационных мероприятий, направленных на устранение его причины. К ним относятся ликвидация бытовых и профессиональных вредностей, нормализация режима труда, отдыха и питания пациента. Соблюдение этих условий в некоторых случаях может приводить к нормализации сперматогенеза без какого-либо лечения.

Консервативные методы лечения мужского бесплодия в основном применяются при инфекциях половых органов, патозооспермии (олиго-, астенозооспермия), эндокринном бесплодии и сексуально-эякуляторных нарушениях.

Показанием для хирургического вмешательства являются варикоцеле, обструктивная азооспермия и врожденные аномалии (крипторхизм, эписпадия и др.).

При безуспешном консервативном и хирургическом лечении используют ВРТ, к которым относятся искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ), искусственная инсеминация спермой до нора (ИИСД) и ИКСИ. Данные литературы свидетельствуют, что к помощи данных методов вынуждены обращаться в среднем 3-4 супружеские пары на 1000 заключенных браков, а вероятность рождения детей составляет 20-35%.

Накопленный опыт лечения бесплодия у мужчин позволяет выделить основные группы лекарственных средств, используемые при разных его формах

Главные из них — гормональные препараты, назначаемые с целью заместительной, блокирующей и стимулирующей терапии: андрогены, гона-дотропины, антиэстрогены и агонисты дофаминовых рецепторов.

Андрогены. В последние 20 лет большое значение придается клиническому использованию ан-дрогенов класса тестостерона: местеролона (150 мг/сут) и тестостерона (120-160 мг/сут). Механизм действия этих препаратов хорошо изучен и состоит в создании более высоких концентраций тестостерона в плазме крови и тканях яичка, которые улучшают функцию половых желез и анрогеновых рецепторов, не влияя при этом на продукцию собственных гонадотропинов и тестостерона. В отличие от андрогенов, применяемых парентерально, данные лекарственные средства не оказывают гепатотоксического и другого побочного действия. Это позволяет использовать их достаточно длительно — от 3 до 6-9 мес. Клиническое изучение применения препаратов класса тестостерона в лечении патозооспермии (олиго- и астенозооспермия), по данным работ, выполненных под эгидой ВОЗ по специальным протоколам в различных центрах репродукции, в том числе в НЦАГиП РАМН, свидетельствует о значительном улучшении параметров спермы, позволяющем достичь наступления беременности у 20-25% супружеских пар.

Гонадотропины. Из этой группы лекарственных средств используют урофоллитропин (75 МЕ/сут или по 150 ME 3 раза в неделю), фоллитропин бета (по 150 ME 3 раза в неделю), гонадотропин хорионический (1500-2000 ME 3 раза в неделю) и менотропины (75 МЕ/сут).

Данные препараты назначают в качестве средств монотерапии или в комбинации между собой и с другими препаратами в зависимости от характера заболевания. По данным литературы, наиболее эффективны фоллитропины (урофоллитропин и фоллитропин бета), которые назначают с целью стимулирующей терапии для улучшения количественных и качественных показателей сперматогенеза, а также при нормозооспермии для увеличения частоты наступления беременности при использовании ВРТ — экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ) и ИКСИ.

Антиэстрогены. Лекарственными средствами этой группы являются кломифен и тамоксифен. Механизм их действия заключается в способности конкурентно связываться с эстрогеновыми рецепторами в органахмишенях, препятствуя тем самым образованию эстрогенов и усиливая секрецию гонадотропинов. По данным литературы и исследования, выполненного под эгидой ВОЗ по специальному протоколу в различных центрах репродукции, кломифен эффективен в лечении олигозооспермии в дозе 25 мг/сут. Лечение в течение 3-6 мес позволяет улучшить показатели спермы на 20-35% с частотой наступления беременности партнерши до 26%.

Агонисты дофаминовых рецепторов. Терапия гиперпролактинемии у мужчин направлена на восстановление нормальной концентрации про-лактина в плазме крови, что позволяет улучшить показатели фертильности и сексуальной функции, а при наличии пролактиномы — уменьшить массу опухоли.

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является медикаментозный, который конкурирует с хирургической, лучевой и комбинированной терапией.

К агонистам дофаминовых рецепторов относятся бромокриптин и каберголин. Лечение бромокриптином начинают, как правило, с низких доз, увеличивая их каждые 3-4 дня, пока не будет достигнуто общее количество препарата 2,5-7,5 мг/сут. Дозу лекарственного средства подбирают индивидуально и обязательно под контролем уровня пролактина в плазме крови и артериального давления, учитывая, что одним из его побочных действий является ортостатическая гипотензия. Терапевтическая доза каберголина соответствует в среднем 0,5-1,0 мг/нед с колебаниями от 0,25 мг/нед до 4,5 мг/нед. При отмене препарата устойчивое подавление гиперпролактинемии продолжается от 3 до 6 мес, чем и обусловлена высокая эффективность препарата.

Из препаратов других групп применяют ангиопротекторы (пентоксифиллин), ферментные препараты (вобэнзим), стимуляторы половой функции (йохимбин, варденафил, тентекс и др.).

Внедрение в клиническую практику ВРТ, как уже указывалось, позволяет реализовать функцию деторождения при различных заболеваниях, которые ранее считались абсолютно бесперспективными [1, 5, 25]. Однако при их применении возможны и осложнения беременности. Риск неблагоприятного исхода беременности в этих случаях обусловлен нарушениями в состоянии здоровья пациенток, отсутствием тщательного обследования и своевременной коррекции имеющихся расстройств в репродуктивной системе, увеличением числа вариантов используемых новых технологий и переносом нескольких эмбрионов с целью повышения эффективности терапии; при этом высока частота спонтанных абортов (40%), внематочной (10%) и многоплодной (10%) беременности. Тем не менее, уже целое поколение детей, родившихся с помощью ВРТ, достигло репродуктивного возраста, и получены данные, свидетельствующие об их нормальном физическом развитии; при этом частота врожденных генетических нарушений не превышает таковую у детей, рожденных естественным путем.

Выбор метода искусственной инсеминации основан на имеющихся медицинских показаниях и качестве спермы (табл. 2).

Показаниями к ИИСМ являются:

субфертильные значения спермы;

анатомо-функциональные нарушения репродуктивной системы (вагинизм, гипоспадия, сексуально-эякуляторная дисфункция)

иммунологические нарушения;

изолированные изменения семенной жидкости при нормальном количестве и качестве сперматозоидов;

ретроградная эякуляция при нормальных сперматозоидах.

Показания к ИИСД включают:

патозооспермию, не поддающуюся коррекции;

идиопатическую азооспермию;

резус-конфликт между супругами;

наследственные заболевания;

отсутствие положительных результатов применения ИКСИ.

Показаниями к ИКСИ служат:

обструктивная азооспермия;

патозооспермия с критическими показателями качества спермы;

нарушения акросомальной реакции сперматозоидов;

сексуально-эякуляторные расстройства;

неудачные попытки ЭКО и ПЭ без микроманипуляций.

Таблица 2 Оценка качества спермы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры спермограммы | Нормальные | Пограничные | Субфертильные |
| Объем эякулята, мл | 2-4 | 1-2 | 1 |
| Концентрация сперматозоидов млн\мл | > 20  | 10-20 | 10 |
| Концентрация сперматозоидов млн\мл | > 20  | 10-20 | 10 |
| Число подвижных форм % >50  | > 50  | 40-50 | 40 |
| Скорость прямолинейного движения при t=20 С мкм\с | > 25 | 20-25 | 20 |
| Число морфологически нормальных сперматозоидов, % | > 30 | 25-30 | 20 |

При обструктивной азооспермии и других тяжелых органических поражениях репродуктивной системы мужчин возможно применение в программе ИКСИ сперматозоидов из ткани придатка яичка (МЕЗА) и ткани яичка (ТЕЗА), а также сперматид поздней стадии дифференцировки [10]. Метод ИКСИ стал в последние годы более предпочтительным, чем другие виды терапии мужского бесплодия, а в некоторых случаях — единственным. Однако несмотря на доказанную эффективность данного метода, приведшего к рождению нескольких тысяч детей во всем мире, данные об его абсолютной безопасности и величине риска пороков развития противоречивы [2].

Таким образом, с помощью ВРТ могут быть эффективно преодолены практически все известные формы мужского и женского бесплодия. Кроме того, благодаря успехам применения этих методов удалось достичь значительных результатов в фундаментальных исследованиях человеческих гамет и эмбрионов.

В заключение следует отметить, что успех терапии бесплодия в браке зависит от тщательности обследования супругов и точности установленного диагноза, при этом важна совместная работа врачей, обследующих каждого из супругов. Стимуляцию сперматогенеза и овуляции рекомендуется выполнять с учетом времени действия препаратов и оптимальных сроков совпадения улучшения сперматогенеза и овуляции. При отсутствии эффекта от консервативного и хирургического лечения альтернативой служит применение ВРТ.

Профилактика мужского бесплодия заключается в раннем выявлении аномалий развития половой системы, в лечении и предупреждении заболеваний, влияющих на фертильность.

Статью подготовил врач уролог-андролог, сексопатолог Давидъян Валерий Арцикович.