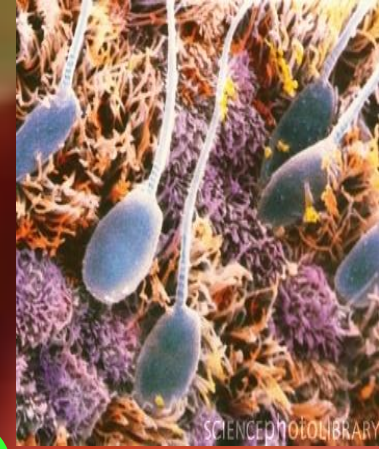


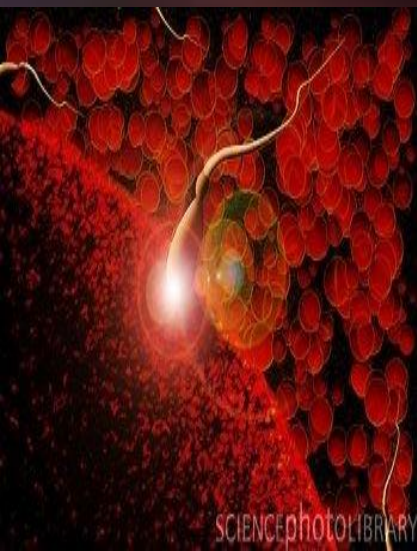


SCIENCEPHOTOLIBRARY



SCIENCEPHOTOLIBRARY

Мужское Бесплодие



SCIENCEPHOTOLIBRARY



SCIENCEPHOTOLIBRARY

В основе мужского бесплодия

1. Нарушение качества спермограммы:

- инфекции – через поражение герминативного эпителия
- эндокринные механизмы - через снижение выработки тестостерона или снижение чувствительности к нему герминативного эпителия
- генетические дефекты
- иммунологические механизмы

2. При наличии нормоспермии –
невозможность её доставки в половые пути женщины из-за непроходимости семявыносящих протоков

Классификации мужского бесплодия

1. По уровню поражения репродуктивной системы

- 1. Претестикулярные нарушения- гипогонадотропный гипогонадизм (т.е. патология гипоталамуса и гипофиза)**
- 2. Тестикулярные нарушения – гипергонадотропный гипогонадизм**
- 3. Посттестикулярные нарушения**

2. С учётом причинных факторов

- Инфекции** (инфекционное бесплодие)
- Эндокринопатии** (эндокринное бесплодие)
- Генетическое бесплодие**, связанное с дефектным сперматогенезом и сперматозоидами
- Иммунное бесплодие**
- Вторичное (в том числе метаболическое) бесплодие** (на фоне нарушения в других органах и системах)
- Сочетанное** (сочетание выше указанных причин).

Инфекционное бесплодие у мужчин

Репродуктивно значимые экзогенные половые инфекции (СТЗ) у мужчин

Название заболевания	Возбудитель
Урогенитальный хламидиоз	<i>Chlamydia trachomatis</i> (15 сероваров: А-К)
Урогенитальный микоплазмоз	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma species</i> (<i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i>)
Урогенитальный трихомониаз	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Гонорея (нейссерияльная инфекция)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Эндогенная микробиота у мужчин

Предположительно:

- облигатной (резидентной, автохтонной) микробиотой уретры у мужчин могут быть:
 - эпидермальные стафилококки (частота выделения 74-89%)
 - коринебактерии (частота выделения 36-69 %).

Все остальные микроорганизмы составляют

- факультативную (транзиторную, непостоянную, аллохтонную) микробиоту.
 - При этом анаэробные микроорганизмы в уретре здоровых мужчин выделяются реже и относятся к следующим таксонам: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* [Stein, 1994].

Условно-патогенные микроорганизмы	Абс. число	%	Более 10 ⁴ ГЭ/мл	
			Абс. число	%
<i>Corynebacterium spp./Mobiluncus spp.</i>	164	97,6	149	88,7
<i>Eubacterium spp.</i>	158	94,5	119	70,8
<i>BPP-группа</i>	144	85,7	104	61,9
<i>Anaerococcus spp.</i>	155	92,3	96	57,1
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.</i>	123	73,2	87	51,8
<i>Streptococcus spp.</i>	101	60,1	83	49,4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	145	86,4	76	45,3
<i>Staphylococcus spp.</i>	101	60,1	74	44
<i>Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.</i>	123	73,2	70	41,6
<i>Enterobacterium spp.</i>	165	98,2	58	34,5
<i>Haemophilus spp.</i>	91	54,2	52	30,9
<i>Gardnerella vaginalis</i>	87	51,8	43	25,6
<i>Lactobacillus spp.</i>	87	51,8	39	23,2
<i>Atopobium cluster</i>	146	86,9	35	20,8
<i>Candida spp.</i>	153	91,1	30	17,8
<i>Fusobacterium spp.</i>	51	30,4	28	16,6
<i>Lachnobac. spp./Clostridium spp.</i>	134	79,8	27	16,1
<i>Ralstonia и Burkholderia spp.</i>	37	22,1	27	16,1
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	45	26,8	22	13,1
<i>Aerococcus spp.</i>	55	32,8	21	12,5
<i>Leptotrihia spp./Sneathia spp./Fusobacterium spp.</i>	81	48,2	19	11,3
<i>Actinomicetes spp.</i>	98	58,3	16	9,5
<i>Enterococcus spp.</i>	36	21,5	12	7,1
<i>Atopobium spp.</i>	42	25	10	5,9
<i>Mycoplasma hominis</i>	13	7,7	6	3,6
<i>Neiseria spp.</i>	60	35,7	5	2,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	7,7	4	2,4

**Частота выявления
условно-
патогенных
микроорганизмов
уретры у мужчин,
n=168 (100%)**

**Липова Е.В.,
Болдырева М.Н.,
Чекмарев А.С.
Качественный и
количественный
состав условно-
патогенных
микроорганизмов
уретры у мужчин
//TERRA MEDICA.
2016. №1-2. С.11-16**

**Кафедра дерматовенерологии
и косметологии ФГБУ ДПО
«Центральная государственная
медицинская академия» УДП
РФ, Москва**

Хронизация экзогенной инфекции



Экзогенная инфекция

- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Herpes simplex 1* и *2* типа
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma species*

- Эндогенная микробиота
- постоянная
- (резидентная)
- **Облигатная**

- **Факультативная**



Результат взаимодействия возбудителей половой экзоинфекции с эндогенной микробиотой

- ❑ Формирование дисбиоза в урогенитальном тракте у мужчин
- ❑ Формирование характерных **воспалительных очагов**, которое зависит от:
 - ❖ вида патогена и его тропности к тканям
 - ❖ участия представителей «модифицированной» факультативной микробиоты (вариант смешанной инфекции)
- ❑ Возникновение осложнений (бесплодия)

Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
Chlamydia trachomatis	Уретрит, цистит, везикулит, эпидидимит, орхит, простатит, проктит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма	Нарушение фертильности, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, синдром Fitz-Hugh-Curtis

Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
Mycoplasma hominis	Уретрит (?), простатит (?), пиелонефрит (острый), орхит, эпидидимит, цистит	Нарушение фертильности, реактивный артрит
Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum)	Уретрит, простатит, цистит, орхит, эпидидимит, МКБ	Нарушение фертильности, реактивный артрит

Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

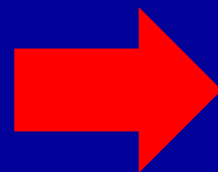
Патоген	Характерные очаги	Осложнения
Mycoplasma genitalium	Уретрит, эпидидимит	Нарушение фертильности, реактивный артрит
Trichomonas vaginalis	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит	Нарушение фертильности, множественные стриктуры уретры и семявыносящих протоков

Характерная патология органов мочеполовой системы при СТЗ у мужчин

Патоген	Характерные очаги	Осложнения
Neisseria gonorrhoeae	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит, деферентит, фуникулит, проктит	Нарушение фертильности, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

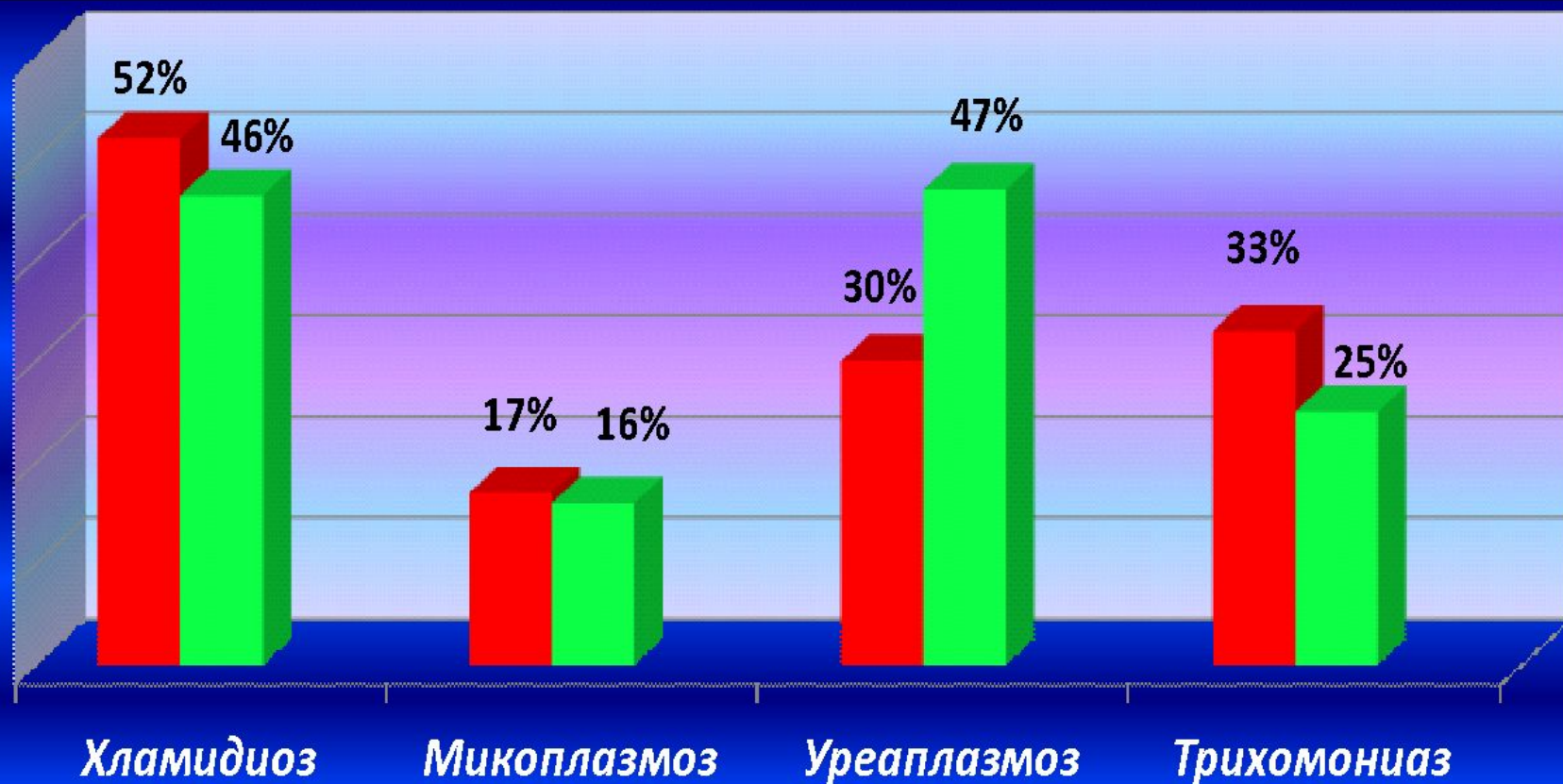
Эффекты возбудителей урогенитальных инфекций и их антигенов у мужчин

**Иммунопатологические
эффекты
Хромосомные
абerrации
Антиапоптозный
эффект**



**Аутоиммунные реакции
Присоединение
вторичной инфекции
Опухолевая
трансформация**

Частота выявления репродуктивно значимых инфекций у женщин и мужчин (после оптимизации)



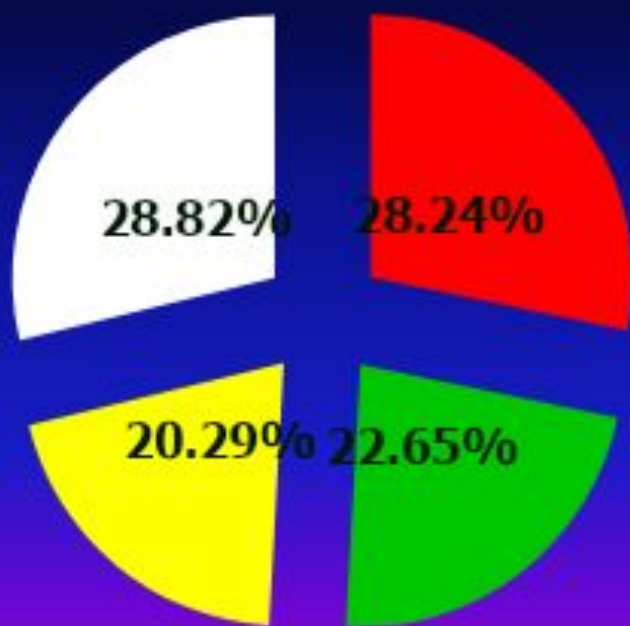
■ Мужчины

■ Женщины

Особенности выявления экзогенных патогенов у половых партнёров

Различные сочетания хламидийной инфекции в парах (n=340)

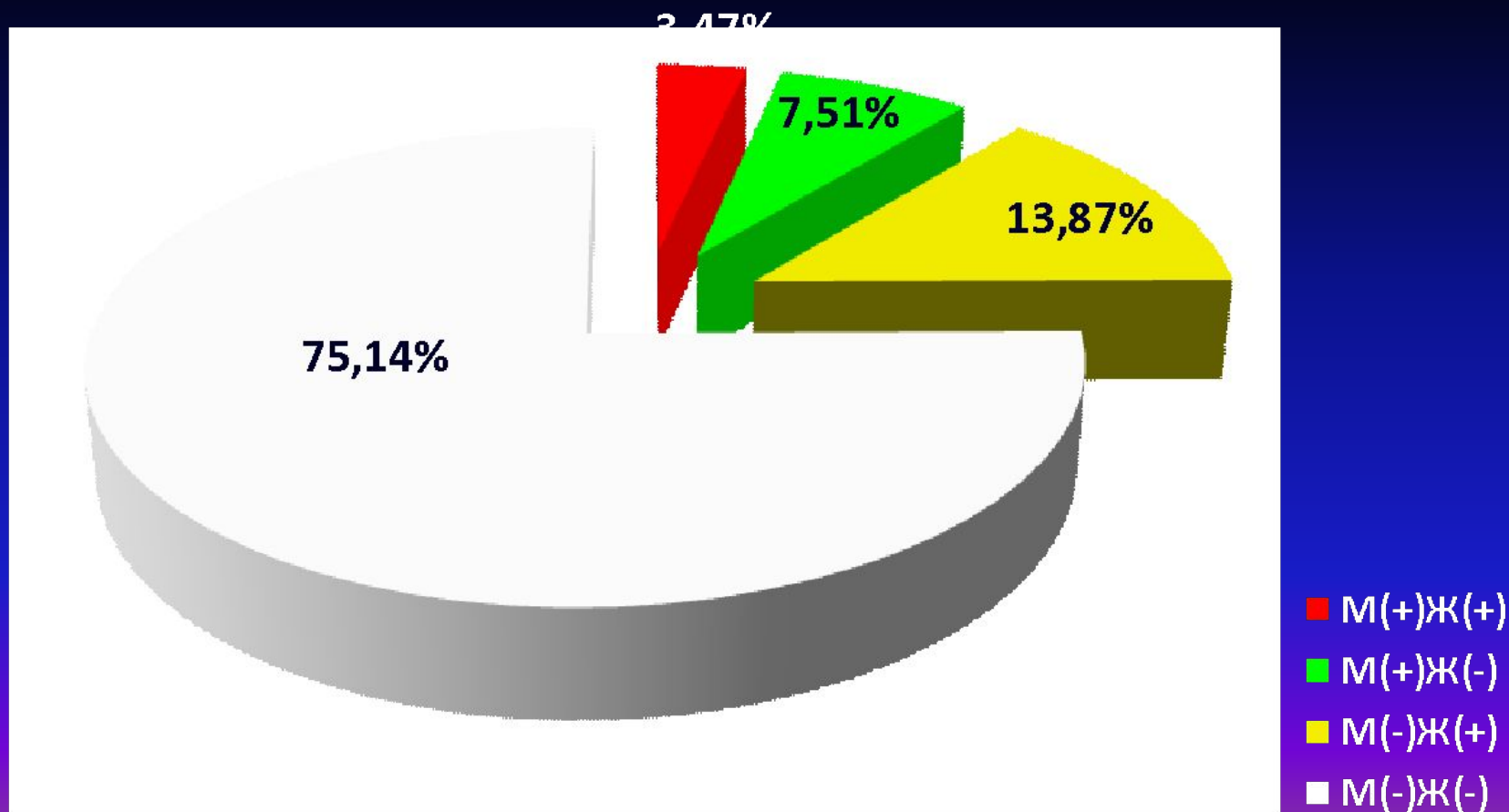
Ch.trachomatis



- М(+), Ж(+)
- М(+), Ж(-)
- М(-), Ж(+)
- М(-), Ж(-)

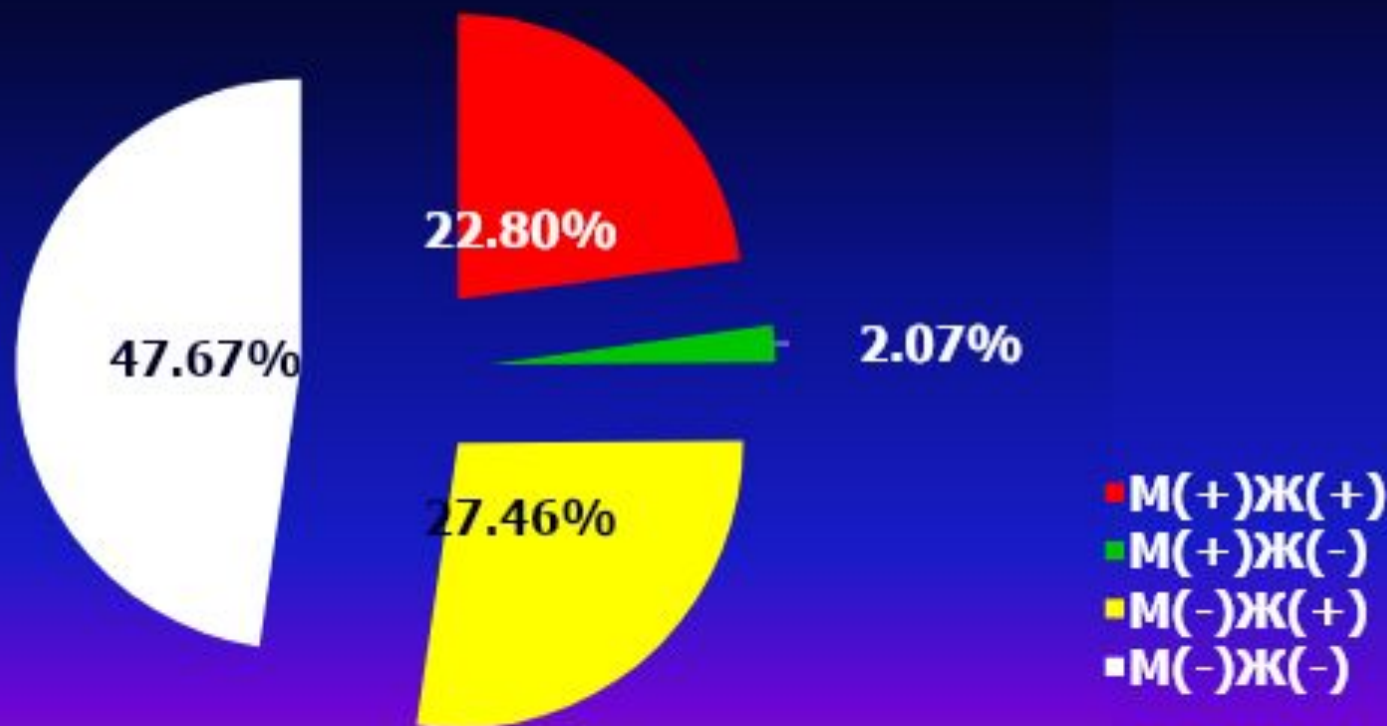
Различные сочетания микоплазменной инфекции в парах (n=173)

M.hominis, *M.genitalium*



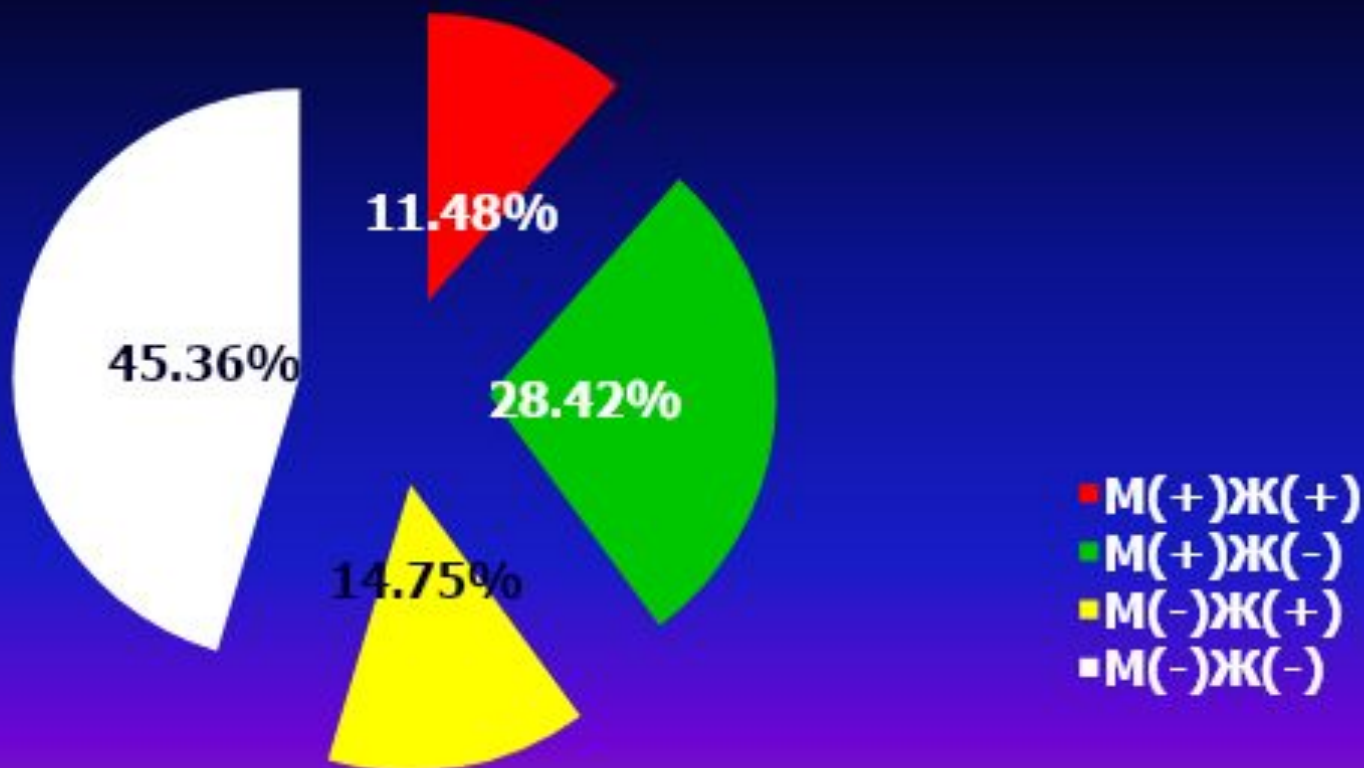
Различные сочетания уреаплазменной инфекции в парах (n=193)

Ureaplasma spp.



Различные сочетания трихомонадной инфекции в парах (n=183)

Trichomonas vaginalis



Причины бесплодия у мужчин при инфекционной патологии

- Количественные и качественные нарушения эякулята (тестикулярные и посттестикулярные нарушения).**
- Невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция).**

Количественные и качественные нарушения эякулята

1. Тестикулярные нарушения за счёт орхита (секреторное и иммунологическое бесплодие)

а) повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция:

- ❑ вовлечение в воспалительный процесс герминативного эпителия приводит к нарушению сперматогенеза за счёт нарушения аутокринных механизмов и рецепции к ФСГ (снижение количества и качества сперматозоидов)
- ❑ вовлечение в воспалительный процесс интерстициальных клеток Лейдига нарушает рецепцию к ЛГ и снижает выработку тестостерона – нарушение по типу гипергонадотропного гипогонадизма (снижение количества и качества сперматозоидов)

б) повреждение сперматозоидов:

- ❑ факторами патогенности микроорганизмов (снижение качества сперматозоидов)
- ❑ возникновение аутоиммунных реакций (снижение качества сперматозоидов)

Количественные и качественные нарушения эякулята

2. Посттестикулярные нарушения за счёт воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы (эксреторное и иммунологическое бесплодие)

а) повреждение семявыносящих протоков за счёт рубцового процесса - непроходимость семявыносящих путей (снижение количества сперматозоидов)

б) повреждение сперматозоидов:

□ факторами патогенности микроорганизмов (снижение качества сперматозоидов)

□ возникновение аутоиммунных реакций (снижение качества сперматозоидов)

в) снижение качества семенной плазмы за счёт снижения качества эксретов семенных пузырьков и предстательной железы (снижение качества сперматозоидов)

Эндокринное бесплодие у мужчин

Гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)

**патологическое состояние,
характеризующееся изолированным
стойким, часто необратимым
снижением в организме уровня
андрогенов (гипоандрогения) или
ослаблением их действия **в
сочетании с нарушением
сперматогенеза или без него****

Варианты гипогонадизма:

Первичный гипогонадизм развивается как результат врожденных или приобретенных нарушений функции яичек; его отличительным признаком является снижение циркуляции продуцируемых яичками гормонов (тестостерона и ингибина) при значительном возрастании уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) как результат реализации механизма отрицательной обратной связи. Поэтому первичный гипогонадизм называется **гипергонадотропным**. Изолированное снижение секреции одного из гонадотропинов (ФСГ или ЛГ) или снижение продукции одновременно ФСГ и ЛГ рассматривается как результат врожденного или приобретенного поражения гипофиза (**вторичный гипогонадизм**) или гипоталамуса (**третичный гипогонадизм**). Две последние формы характеризуются снижением секреции гонадотропинов и их объединяют под названием **гипогонадотропный гипогонадизм**.

Гипотеза

Нормальная тестикулярная функция



**Нормогонадотропный
гипогонадизм**



**Гипогонадотропный
гипогонадизм**



**Гипергонадотропный
гипогонадизм**

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм врожденный:

А) Нарушение развития гонад:

- ❖ Дисгенез семенных канальцев - синдром Клайнфелтера и его варианты.
- ❖ Аплазия герминальных клеток (Сертоли-клеточный синдром I и II дель Кастильо, синдром клеток Сертоли I и II).
- ❖ Микроделеции AZF-локусов Y-хромосомы.
- ❖ Синдром тестикулярной регрессии (анорхизм, синдром рудиментарных яичек, истинный агонадизм).
- ❖ Первичная гипоплазия клеток Лейдига.
- ❖ Крипторхизм.
- ❖ Синдром Ульриха-Нунан.
- ❖ Синдром дисгенезии гонад (в том числе смешанной формы).
- ❖ Синдром 46XX у мужчин и подростков, или синдром де ля Шапеля.
- ❖ Синдром двух или трех Y (47,XY₂, 48,XY₃).
- ❖ Синдром неподвижности ресничек (синдром Картагенера).

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм врожденный:

Б) Нарушение развития протоков:

- Аплазия вольфовых протоков (муковисцидоз).
- Синдром персистенции мюллеровых протоков (hernia uteri inguinale).

В) Нарушение развития половых протоков из-за недостаточности биосинтеза андрогенов:

- Недостаточность 20, 22-десмолазы.
- Недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы.
- Недостаточность 17 α -гидроксилазы.
- Недостаточность 17,20-десмолазы.
- Недостаточность 17 β -гидроксистероидной дегидрогеназы.

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм приобретенный:

- Инфекционные агенты (орхит после паротита, лепры и др в т.ч. половых инфекций).**
- Повреждение яичек (травма , перекрут).**
- Радиоактивное облучение яичек.**
- Аутоиммунная недостаточность яичек.**
- Идиопатическая олигозооспермия и азооспермия.**
- Сосудистые нарушения (варикоцеле).**

Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный и третичный) врожденный:

- ❖ **Идиопатический гипогонадизм, сформированный в результате вредных воздействий в антенатальном, интранатальном и постнатальном периоде.**
- ❖ **Ольфактогенитальный синдром (синдром Кальмана I, II, III).**
- ❖ **Изолированная недостаточность ЛГ (синдром Маккола или синдром «фертильного евнуха», синдром Паскулиани).**
- ❖ **Преимущественный или иногда изолированный дефицит ФСГ.**
- ❖ **Адипозогенитальная дистрофия (синдром Бабинского-Фрелиха).**
- ❖ **Гипогонадизм со сниженной секрецией ЛГ, ФСГ и кортикотропина (синдром Меддока).**

- ❖ Синдром неполной маскулинизации со снижением ЛГ, ФСГ и Т.
- ❖ Врожденная гипоплазия надпочечников.
- ❖ Гипогонадотропная недостаточность при генетических синдромах Прадера-Вилли, Лоренса-Муна-Барде-Бидля, Руда.
- ❖ Гемохроматоз.
- ❖ Изолированное повышение ФСГ в крови.
- ❖ Гипогонадизм, связанный с тотальной недостаточностью гипофиза при гипофизарном нанизме.
- ❖ Гипопитуитаризм.
- ❖ Другие формы гипогонадизма (гипогонадизм при гермафродитизме и др.)

Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный и третичный) приобретенный:

- ❖ **Приобретенная недостаточность гонадотропинов - гипопитуитаризм (воспалительные процессы, травмы с переломом основания черепа, сосудистые аневризмы).**
- ❖ **Патологические состояния, связанные с повышением секреции ПРЛ.**
- ❖ **Гипогонадизм, связанный с тотальной недостаточностью гипофиза при гипофизэктомии.**
- ❖ **Ятрогенный и лекарственный гипогонадизм.**

Гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней:

- ❖ Недостаточность рецепторов к андрогенам.
- ❖ Синдром полной резистентности к андрогенам.
- ❖ Синдром тестикулярной феминизации или синдром Морриса.
- ❖ Синдром неполной резистентности к андрогенам и синдром Рейфенштейна.
- ❖ Микропенис (синдром микрогенитализма).
- ❖ Недостаточность 5 α -редуктазы типа 2.

**Генетическое
бесплодие, связанное
с дефектным
сперматогенезом и
сперматозоидами**

Фертилин: недостаточность субъединиц фертилина- α и β или белка-чаперона калмегина ведет к нарушению транспорта в фаллопиевых трубах и связывания сперматозоида с zona pellucida и плазматической мембраной ооцита

Кислая сфингомиелиназа (ASM): недостаток ведет к повреждению наружной и акросомальной мембран сперматозоидов, деполяризации митохондриальной мембраны и в результате – нарушению подвижности и капацитации

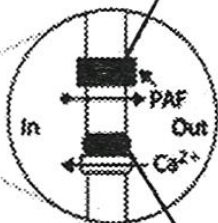
Анион-проводящий трансмембранный митохондриальный протеин (VDAC): необходим для стабильности аксонемы и подвижности жгутика



A-киназа фиксирующий протеин (AKAP4): опорный белок для локализации компонентов сигнального и гликолитического пути фиброзной капсулы, в т.ч. цАМФ-зависимой киназы. Играет важную роль в обеспечении подвижности сперматозоидов

Тестикулярная форма ангиотензин-превращающего фермента (tACE): способствует высвобождению гликозил-фосфатидил-инозитол-связанного фермента, который взаимодействует с эпителием семявыносящего тракта и zona pellucida

Рецептор фактора активации тромбоцитов (PAF): является аутокринным медиатором капацитации



Bin 1b: β -дефенсин, экспрессирующийся в хвосте эпидидимуса. Активирует L-тип кальциевых каналов

Ca²⁺-зависимая АТФаза плазматической мембраны (PMCA4): необходима для выведения из клетки кальция при гиперактивации; недостаточность вызывает конденсацию митохондрий

CatSper1/CatSper2: регулируют Ca²⁺-зависимые трансмембранные каналы; необходимы для гиперактивации

Локализация и эффекты генных дефектов, влияющих на подвижность сперматозоидов, капацитацию и взаимодействие с яйцеклеткой

(по Conner, Barratt, 2006)

Другие генные нарушения.

В последние годы описано много одиночных генов, контролирующих сперматогенез, дефекты которых могут приводить к бесплодию:

- ubiquitin protease 26 gene**
- polymorphisms in the oestrogen receptor gene**
- polymorphisms of the gonadotrophin-regulated testicular helicase gene**
- UT-P14c**
- SPAG16L**
- BGR-like gene**
- SPO11**
- EIF5A2**
- ACT**
- N322 H variant of the BRCA2 gene**
- heat shock transcription factor in AZFb**

**Иммунное
бесплодие у
мужчин**

- **Частота иммунологического бесплодия составляет в различных популяциях от 5 до 15%.**
- **Иммунологические нарушения фертильности спермы, процессов оплодотворения и раннего эмбриогенеза связывают с наличием специфических АТ к гаметам - к сперматозоидам (антиспермальных АТ).**
- **Частота их выявления у пациентов, состоящих в бесплодном браке, значительно колеблется и зависит от многих причин, составляя в среднем для мужчин 15%.**

Степень нарушения фертильности зависит от:

- ❖ класса антиспермальных АТ: IgG, IgA, IgM
- ❖ количества антител в секретах
- ❖ плотности покрытия поверхности сперматозоида
- ❖ точки приложения действия АТ на сперматозоид (хвост, головка):
 - спермоиммобилизирующий эффект
 - спермоагглютинирующий эффект
 - спермолизирующий эффект

Факторы, приводящие к нарушению гематотестикулярного барьера и иммунологической толерантности

Инфекции половых органов	Травмы и операции	Анатомические нарушения
<ul style="list-style-type: none">• ИППП• простатит• эпидидимит• орхит	<ul style="list-style-type: none">• грыжесечение• орхипексия• вазэктомия• вазостомия• вазэпидидимостомия• воздействие экстремальных температур	<ul style="list-style-type: none">• паховая грыжа• варикоцеле• обструкция семявыносящих путей• крипторхизм• перекрут яичка• агенезия <i>v.deferens</i> или семявыносящих протоков

Влияние антиспермальных АТ на репродуктивную функцию в пределах бесплодной пары

1. Нарушение сперматогенеза, приводящее к олиго-, терато- и азооспермии.

2. Снижение и/или подавление подвижности сперматозоидов:

- агглютинация в семенной плазме;**
- нарушение миграции через канал шейки матки, саму матку и маточные трубы;**
- деструкция сперматозоидов в половых органах женщины посредством воздействия активированного компонента.**

3. Подавление процесса взаимодействия гамет:

- капцитаии и акросомальной реакции;
- связывания и пенетрации;
- слияния сперматозоида с оооеммой;
- слияния пронуклеусов.

4. Трубно-перитонеальный фактор:

- наличие антиспермальных АТ в маточных трубах;
- присутствие АТ в перитонеальной жидкости;
- нарушение перистальтики маточных труб.

5. Блокирование процесса имплантации эмбриона.

**Таким образом, очевидно, что
антиспермальный иммунный ответ —
результат нарушения баланса в
физиологических защитных
механизмах:**

- гематотестикулярном барьере
- иммуносупрессивных факторах
семенной плазмы у мужчин
- супрессивных механизмах
иммунорегуляции мужчин и женщин

**Вторичное
(в том числе
метаболическое)
бесплодие**

**на фоне нарушения в
других органах и системах**

Симптоматический гипогонадизм, формирующийся на фоне системных заболеваний или системного воздействия экзогенных факторов:

Заболевания нерепродуктивной системы, приводящие к нарушению в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе:

- Эндокринные заболевания, нарушающие обмен веществ:**
 - сахарный диабет**
 - заболевания надпочечников**
 - заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз)**
 - ожирение и инсулинорезистентность**

□ Неэндокринная (соматическая) патология:

- заболевания сердечно-сосудистой системы
- заболевания дыхательной системы
- заболевания системы кроветворения
- заболевания пищеварительной системы и печени
- заболевания мочевыделительной системы
- заболевания нервной системы

□ Заболевания, связанные с системным воздействием экзогенных факторов:

- состояние хронического стресса
- алиментарные факторы (микроэлементозы, гиповитаминозы)
- нарко- и токсикомания (в т. ч. алкоголизм)

Принципы диагностики бесплодия

Обследование мужчины включает:

Субъективный статус (Status subjektivus):

- **Жалобы**

- **Анамнестические данные:**

- **Анамнез настоящего заболевания**
- **Урологический анамнез (состояние эрекции и эякуляции, урологические заболевания)**
- **Анамнез жизни (характеристика особенностей становления пубертата, условий жизни, половой жизни, соматической неврологической патологии)**
- **Эпиданамнез (инфекционные заболевания, контакты с инфекционными больными, парентеральные введения препаратов, нахождение в эпидемических зонах)**
- **Наследственность**
- **Аллергии**

Обследование мужчины включает:

Объективный статус (Status objektivus)

□ Физикальное исследование:

- Антропометрия и типобиологическая оценка**
- Оценка выраженности и типа распределения подкожной жировой клетчатки**
- Осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек**
- Оценка стигм дисэмбриогенеза**
- Оценка степени оволосения**
- Оценка полового развития**

Обследование мужчины включает:

Объективный статус (Status objektivus)

□ Оценка эректильной и эякуляторной функций (анкеты и опросники)

□ Оценка органов и систем:

- Состояния подкожных лимфатических узлов
- Костно-мышечной системы
- Щитовидной железы
- Оценка области грудных желёз (гинекомастии)
- Центральной и периферической нервной системы
- Зрения и слуха
- Сердечно-сосудистой системы
- Дыхательной системы
- Системы пищеварения
- Мочевыделительной системы
- Репродуктивной системы

Обследование мужчины включает:

Объективный статус (Status obiectivus)

□ Лабораторные исследования:

- Исследование эякулята (спермограмма, актосомальной реакции сперматозоидов, определение уровня генерации свободных радикалов кислорода эякуляте - CP-тест)
- Цитологическое исследование секрета предстательной железы и семенных пузырьков
- Инфекционный скрининг
- Гормональный скрининг (с гормональными пробами)
- Иммунологический скрининг
- Генетический скрининг

Обследование мужчины включает:

Объективный статус (Status objektivus)

□ Инструментальные исследования:

- УЗИ органов мошонки и простатовезикулярного комплекса
- Уретроскопия
- Дуплексное сканирование сосудов полового члена
- Измерение ночной тумесценции полового члена
- Морфометрия наружных половых органов
- Рентгенологические методики:
 - ✓ Кавернозометрия и кавернозография
 - ✓ Магнитно-резонансная томография органов мошонки, брюшной полости и черепа
- Диагностические андрологические операции
 - ✓ Биопсия яичка
 - ✓ Ревизия паховых каналов
 - ✓ Дуктография
 - ✓ Ревизия органов мошонки
- Термография органов мошонки (дистанционная или контактная).

Нормальные значения параметров эякулята (Методические указания ВОЗ, 1999) Характеристика сперматозоидов

Показатель	Характеристика
Концентрация	≥ 20 млн /мл
Общее количество	≥ 40 млн /эякулят
Подвижность	$\geq 25\%$ категории А или $\geq 50\%$ категории А+В
Морфология	$\geq 30\%$ нормальных форм
Жизнеспособность	$\geq 50\%$ живых сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
Реакция смешивания антиглобулинов (MAR-тест - mixed antiglobulin reaction)	$< 50\%$ подвижных сперматозоидов, покрытых АТ

Нормальные значения параметров эякулята (Методические указания ВОЗ, 1999)

Характеристика семенной жидкости

Показатель	Характеристика
Объём	≥ 2 мл
pH	7,2 – 7,8
Вид и вязкость	гомогенна, серовато-опалесцирующего цвета, длина нити не более 2 см
Разжижение	< 60 мин
Лейкоциты	< 1 млн /мл
Микрофлора	отсутствует или < 10 тыс КОЕ/мл
Цинк (общий)	$\geq 2,4$ мкмоль/л
Лимонная кислота	≥ 10 ммоль/л
Фруктоза	≥ 13 ммоль/л

Нормальные значения параметров эякулята (Методические указания ВОЗ, 1999) Характеристика сперматозоидов

Показатель	Характеристика
Морфология	<ul style="list-style-type: none">□ не по строгим критериям: ≥ 30% нормальных форм□ по строгим критериям Крюгера– Менкфельда: ≥ 14% сперматозоидов нормального строения и формы

Тератозооспермия – нормальных форм сперматозоидов менее 30% (не по строгим критериям) или <14% (по строгим критериям Крюгера–Менкфельда) при неизменённых показателях общего количества и доли подвижных форм.

Терминология

(Методические указания ВОЗ, 1999)

- **Нормозооспермия** - показатели спермы соответствуют нормальным.
- **Олигозооспермия** - концентрация сперматозоидов менее 20 млн/мл.
- **Тератозооспермия** - нормальных форм сперматозоидов менее 30% при неизменённых показателях общего количества и доли подвижных форм.
- **Астенозооспермия** - подвижность сперматозоидов менее 25% категории А или менее 50% категории А+В при нормальных показателях количества и морфологии сперматозоидов.
- **Олигоастенотератозооспермия** - сочетания трёх вариантов патозооспермии.
- **Азооспермия** - сперматозоиды в сперме отсутствуют.
- **Аспермия** - отсутствие спермы как таковой (объём спермы 0 мл).

Нормальные значения параметров эякулята (ВОЗ, 2010 г.)

Показатель	Значение
Объем эякулята (мл)	1,5 мл и более
Общее количество сперматозоидов (млн)	39 млн. и более
Концентрация сперматозоидов (млн в 1 мл)	15 млн. 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

Микроскопия секрета предстательной железы

Получается после массажа железы совместно с секретом семенных пузырьков

Варианты микроскопии:

- ◆ Нативного мазка по методу раздавленной капли (светлопольная микроскопия)
- ◆ Фиксированного окрашенного мазка (светлопольная микроскопия)

Оценка следующих параметров:

- Объем полученного материала
- Количество лецитиновых (липоидных) зерен
- Лейкоциты
- Клетки эпителия
- Слепки, их количество, размеры, состав (из лейкоцитов, лецитиновых зерен, эпителия)
- Наличие слизи
- Гиалиновые шары (амилоидные тельца)
- Микроорганизмы

**Инфекционный
скрининг у
половых пар**

**Оценка эндогенной
инфекции в *real-time* ПЦР у
мужчин на данный момент
окончательно не
разработана.**

**Применяется
бактериологический посев
материала (эякулята, секрета
предстательной железы).**

Оптимизация диагностики экзогенной половой инфекции

WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. P. 228.

Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса . Учебное пособие для врачей. СПб.:Издательство ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016. 60с.

Практические Рекомендации (оптимизация по хламидийной инфекции у мужчин: *Chlamydia trachomatis*)

1. Серологическое исследование сыворотки крови на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата: доступные в России **ImmunoComb Chlamydia IgG** и **ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA**.

2. Исследование IgA к хламидиям в эякуляте с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата (доступный в России **ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA**).

Практические Рекомендации (оптимизация по хламидийной инфекции у мужчин: *Chlamydia trachomatis*)

3. Исследование соскобного материала из уретры и эякулята в ПЦР (предпочтительно использовать *real-time PCR* в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3-4 часов. Соскоб из уретры осуществлять в эппендорф с буфером сразу после эякуляции.

Практические Рекомендации (оптимизация по микоплазменной инфекции у мужчин: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*)

1. Исследование соскобного материала из уретры и эякулята в ПЦР. Предпочтительно использовать *real-time* PCR в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва. Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3-4 часов. Соскоб из уретры осуществлять в эппендорф с буфером сразу после эякуляции.

Практические Рекомендации (оптимизация по микоплазменной инфекции у мужчин: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*)

2. Исследование соскобного материала из уретры и эякулята в посеве на жидкую питательную среду (ЖПС). Возможно смешивание материала из уретры и эякулята в отдельной среде для *Mycoplasma hominis* и в отдельной - для *Ureaplasma* spp. Предпочтительны Европейские системы (например «*Mycoplasma duo*» Sanofi diagnostics Pasteur или «BioMerieux», Франция).

Практические Рекомендации (оптимизация по микоплазменной инфекции у мужчин: *Mycoplasma genitalium*)

Исследование соскобного материала из уретры и эякулята в ПЦР. Предпочтительно использовать *real-time* PCR в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва.

Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3-4 часов. Соскоб из уретры осуществлять в эппендорф с буфером сразу после эякуляции.

Практические Рекомендации (оптимизация по трихомонадной инфекции у мужчин: *Trichomonas vaginalis*)

- 1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из уретры.**
- 2. Нативная микроскопия отделяемого из уретры и эякулята (светлополярная или тёмнополярная) – способ раздавленной капли.**

или (предпочтительно)

Нативная микроскопия утреннего осадка свежей мочи (светлополярная или тёмнополярная) – способ раздавленной капли.

Практические Рекомендации (оптимизация по трихомонадной инфекции у мужчин: *Trichomonas vaginalis*)

3. Посев соскобного материала из уретры и эякулята (в одну пробирку) на жидкую питательную среду (предпочтительно импортная – например, **HiMedia Laboratories Pvt. Limited - Индия**).
Инкубация при 36⁰С – до 5-7 суток!

или (хуже)

Культуральный посев утреннего осадка свежей мочи на жидкую питательную среду (предпочтительно импортная – например, **HiMedia Laboratories Pvt. Limited - Индия**). *Инкубация при 36⁰С – до 5-7 суток!*

Практические Рекомендации (оптимизация по нейссеральной инфекции у мужчин: *Neisseria gonorrhoeae*)

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из уретры.
2. Исследование соскобного материала из уретры и эякулята в ПЦР. Предпочтительно использовать *real-time* PCR в качественной постановке производства **«АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва**. Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3-4 часов. Соскоб из уретры осуществлять в эппендорф с буфером сразу после эякуляции.

Лабораторные тесты, подтверждающие инфекцию

- при микоплазменной инфекции – положительная ПЦР или *real-time* ПЦР и/или положительный результат посева (для *M.hominis*, *Ureaplasma species*)
- при нейссерииальной инфекции – положительная ПЦР или *real-time* ПЦР
- при трихомонадной инфекции – положительный результат посева и/или нативной микроскопии
- при хламидийной инфекции – сочетание тестов, указанных в таблице.

Критерии лабораторного подтверждения диагноза хронической урогенитальной хламидийной инфекции

Варианты	Косвенные тесты			Прямой тест
	Серологические		sIgA (эякулят)	ПЦР или <i>real-time</i> ПЦР
	IgG	IgA		
1	+/--	+	--	--
2	+/--	+	--	+
3	+/--	+	+	--
4	+/--	+	+	+
5	+/--	--	+	--
6	+/--	--	+	+
7	+/--	--	--	+

Гормональный скрининг у мужчин

Гормоны, определение которых значимо при нарушениях в репродуктивной системе у мужчин

Гормоны		
АКТГ	Прогестерон (ПРГ)	Тироксин свободный (FT4)
Андростендион (А4)	Пролактин (ПРЛ)	Тироксин общий (ТТ4)
17-ОН-ПРГ	СТГ	Трийодтиронин свободный (FT3)
ДГЭА	Тестостерон общий (ТТ)	Трийодтиронин общий (ТТ3)
ДГЭА-s	Тестостерон свободный (FT)	Кортизол
ФСГ	ТТГ	Ингибин В
ЛГ	Эстрадиол (E2)	Инсулин

Проба с хорионическим гонадотропином

ЦЕЛЬ

- Диагностика первичного и вторичного гипогонадизма.
- Биологическая активность ХГЧ сходна с таковой у ЛГ: при введении ХГЧ клетки Лейдига стимулируются, а продукция тестостерона повышается.

ПОКАЗАНИЯ

- Клиническая картина гипогонадизма, низкая концентрация тестостерона в крови (менее 10 нмоль/л).

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Существует два варианта теста с ХГЧ (Прегнил):

- 1-й: внутримышечно вводят 1500 ЕД ХГЧ в течение трёх дней; концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяют перед первым введением и через 24 ч после последней инъекции.
- 2-й: однократно вводят 2500-5000 ЕД ХГЧ; концентрацию тестостерона определяют до введения ХГЧ и через 24 и 48 ч после; при определении концентрации тестостерона необходимо учитывать, что для получения более точного результата следует брать три пробы крови с интервалом 15-20 мин, а концентрацию гормона определять в смеси из трёх сывороток.

Проба с хорионическим гонадотропином

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

- Введение ХГЧ стимулирует клетки Лейдига и увеличивает продукцию тестостерона. Нарушение секреторного ответа свидетельствует о функциональной несостоятельности этих клеток или об их поражении.
- Таким образом, при первичном гипогонадизме исходная концентрация тестостерона в сыворотке крови значительно снижена и не повышается при стимуляции.
- В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение ХГЧ концентрация тестостерона значительно повышается (более 50% от исходного).

Тест с гонадотропин-рилизинг гормоном

- Для проведения теста можно использовать препарат естественного гонадотропин-рилизинг гормона путём болюсного внутривенного введения в дозе 50-100 мкг или аналогов люлиберина со сроком действия 24 ч: трипторелин 0,1 п/к или бусерелин по одной капле в каждую ноздрю.
- Образцы крови при внутривенном введении Гн-РГ берут до и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата; максимальный подъём ЛГ фиксируют на 30-й мин, ФСГ — на 60-90-й мин теста.
- При использовании аналогов Гн-РГ образцы крови берут до и через 1 и 4 ч после введения препарата; у большинства исследуемых подъём ЛГ и ФСГ происходит через 1 ч после начала теста; однако у некоторых исследуемых увеличение концентрации гонадотропинов отмечается только через 4 ч после введения препарата.

Тест с гонадотропин-рилизинг гормоном

Интерпретация результатов

- ❖ Если гипогонадизм обусловлен патологией аденогипофиза, уровень ЛГ не увеличивается.
- ❖ Если имеется патология гипоталамуса, то уровень ЛГ значительно повышается.

**Иммунологический
скрининг
у мужчин**

MAR-тест - смешенная реакция агглютинации

MAR-тест (*MAR - Mixed Antiglobulin Reaction*) - метод определения доли сперматозоидов (выраженной в процентах), покрытых антиспермальными АТ, с оценкой области фиксации последних на поверхности сперматозоида при фазовоконтрастной микроскопии. Метод получил широкое распространение из-за высокой информативности, достоверности и простоты выполнения. С помощью данного теста, рекомендованного ВОЗ в качестве основного для клинического применения, возможно определение иммуноглобулинов трех классов — IgG, IgA и IgM.

Значение менее 50% рассматривают как нормальный показатель MAR-теста.

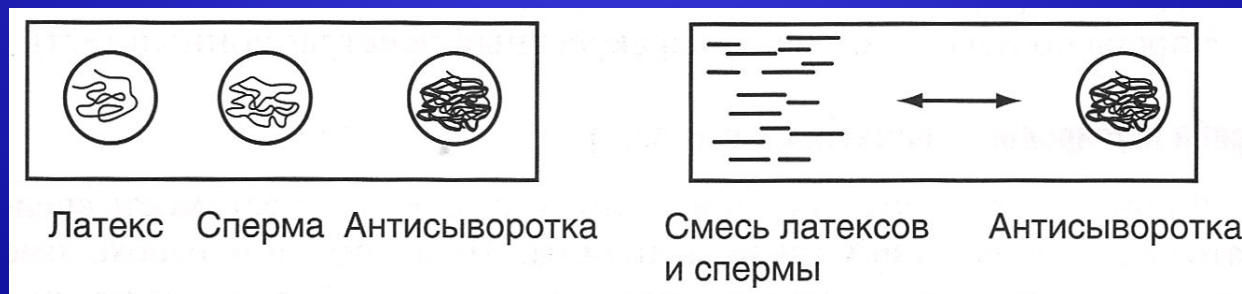
При количестве подвижных сперматозоидов, покрытых АТ, превышающем 50%, правомерно заключение о наличии иммунологического бесплодия (прямой тест).

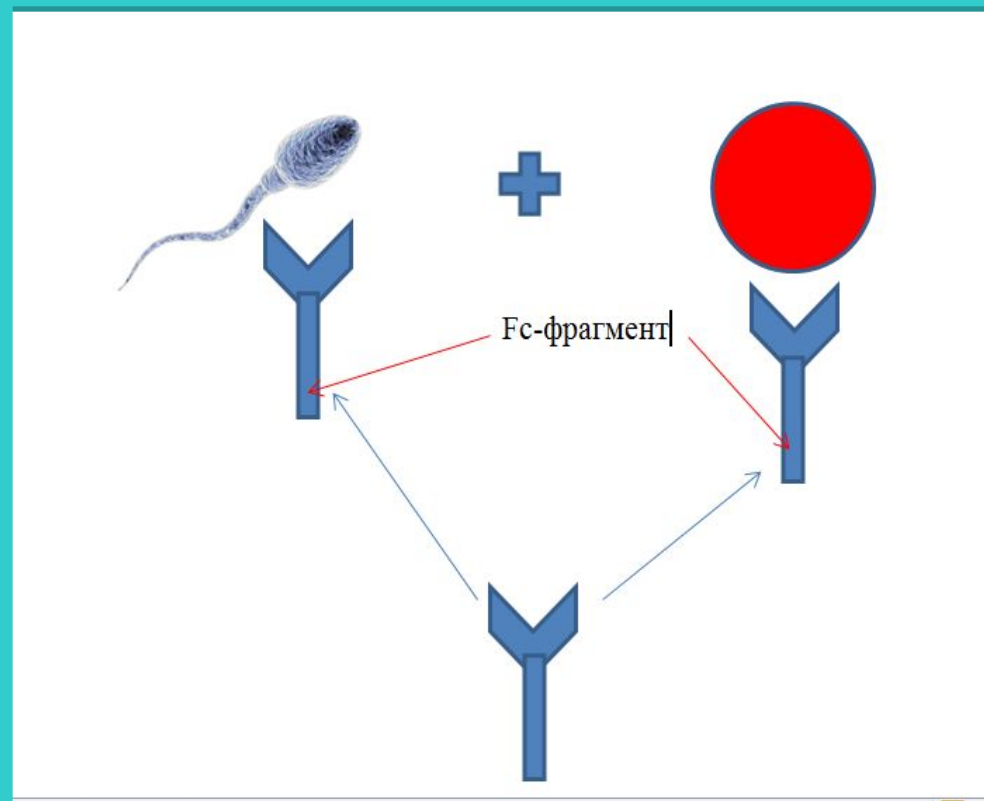
При значительном снижении подвижности сперматозоидов (менее 20% подвижных), некрозооспермии или азооспермии антиспермальные АТ определяют с применением спермы донора (непрямой тест).

MAR-тест - смешенная реакция агглютинации

Методика MAR-теста предполагает применение двух реагентов:

- ❖ суспензии латексных шариков, покрытых человеческими IgG;
 - ❖ моноспецифической антисыворотки к Fc-фрагменту IgG человека.
- ❑ На предметное стекло наносят по 1 капле (5 мкл) суспензии латексных шариков, исследуемого образца и антисыворотки.
 - ❑ Сначала перемешивают каплю латексных шариков со спермой, а затем — с антисывороткой.
 - ❑ Подсчет сперматозоидов выполняют с помощью фазово-контрастного микроскопа при увеличении x400.
 - ❑ Результат считают положительным, если 50% и более подвижных сперматозоидов покрыты латексными шариками.





Генетический скрининг у мужчин

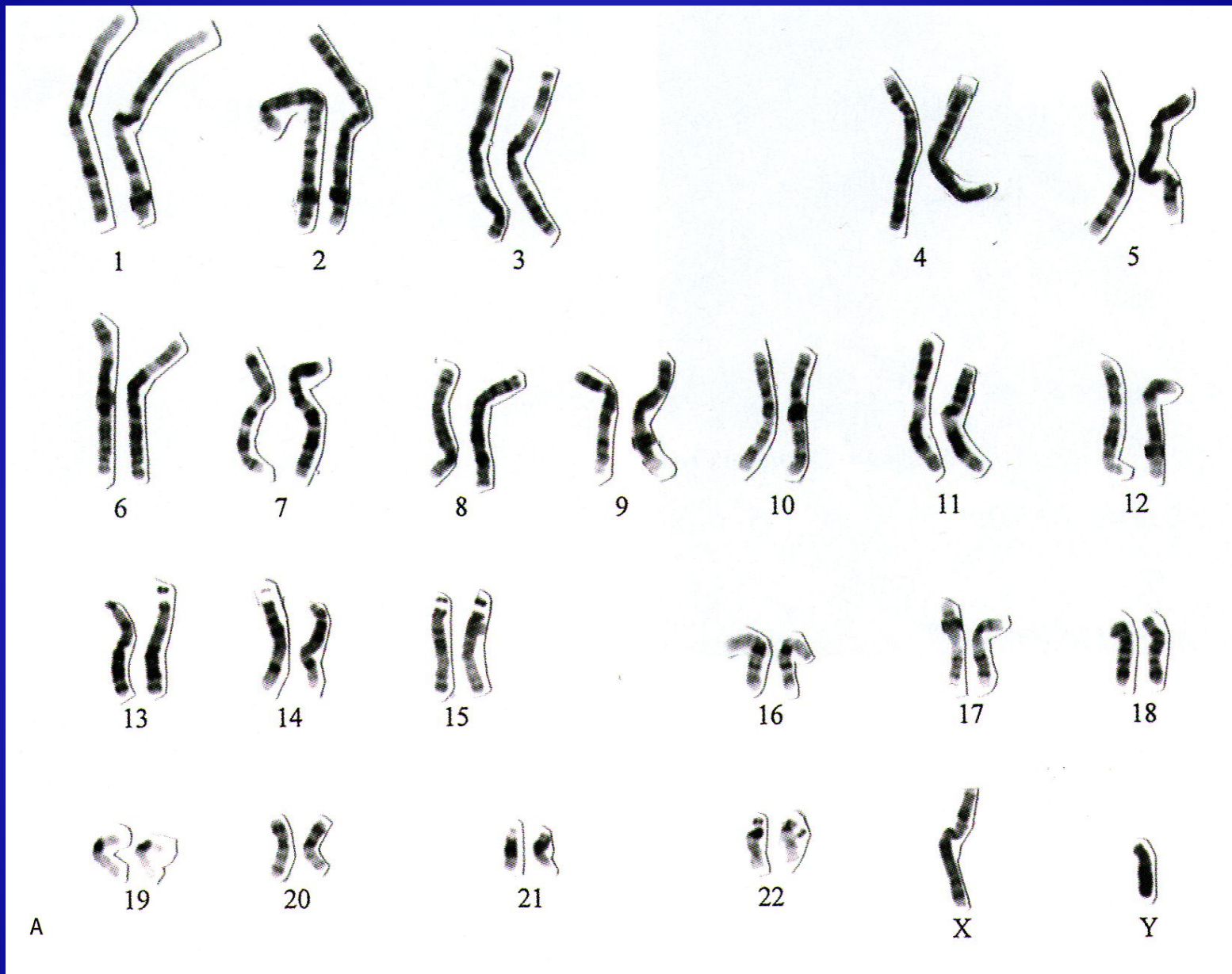
Генетический скрининг у мужчин

- ❑ Медико-генетическое исследование включает изучение кариотипа соматических клеток, позволяющее определить числовые и структурные аномалии митотических хромосом по лимфоцитам периферической крови и половым клеткам в эякуляте и/или биоптате яичка.
- ❑ Высокая информативность количественного кариологического и цитологического анализа половых клеток, как правило, выявляет нарушения на всех стадиях сперматогенеза, что во многом определяет тактику ведения бесплодной супружеской пары и позволяет уменьшить риск рождения детей с наследственными заболеваниями.

- У бесплодных мужчин хромосомные аномалии встречаются на порядок чаще, чем у фертильных.**
- Структурные хромосомные аномалии нарушают течение нормального сперматогенеза, приводят к частичному блоку сперматогенеза на разных стадиях.**
- Отмечено, что числовые хромосомные аномалии преобладают при азооспермии, а олигозооспермию сопровождают структурные нарушения.**

Лабораторная цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика у мужчин

1. Кариотипирование.
2. Мутации SRY гена (только в случаях выявления гипергонадотропного гипогонадизма)
3. Мутации AZF фактора (в случаях нормогонадотропной азооспермии / олигозооспермии или в случаях изолированного повышения ФСГ и азооспермии / олигозооспермии).
4. Мутации CFTR гена в случаях нормогонадотропной азооспермии / олигозооспермии при выявлении аплазии семявыносящего протока с одной или двух сторон, или клиники муковисцидоза.
5. Мутации CYP 21 в случаях выявления врожденной гиперплазии коры надпочечников (дефицита 21 гидроксилазы).
6. Мутации других генов - в зависимости от выявленных аномалий репродуктивной системы (см. алгоритм).



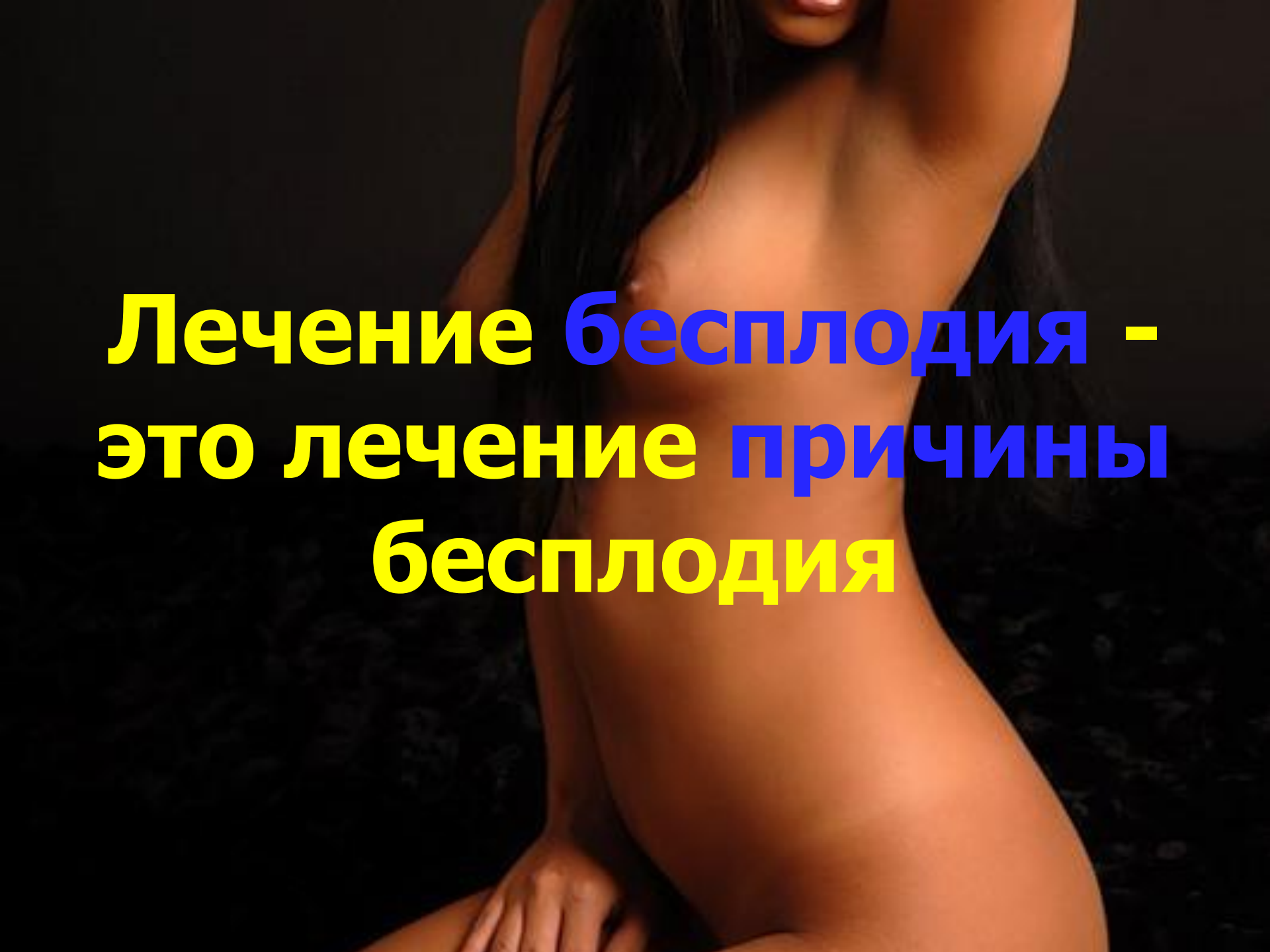
A – нормальный мужской кариотип 46.XY



Б – кариотип мужчины 46,XX. Все аутосомы нормальные, Y-хромосома отсутствует, а на одной из X-хромосом имеется добавочный генетический материал, что предполагает транслокацию Y-хромосомы на X-хромосому.

- 1. Диагностика носительства генов моногенных рецессивных заболеваний**
- 2. Молекулярное кариотипирование на основе SNP-технологии (определение хромосомных и микроделеционных синдромов)**

Программа «Мой ген. Здоровая семья»

A photograph of a woman's bare torso and arms, positioned against a solid black background. The lighting is soft, highlighting the contours of her skin. Her right arm is raised, and her left hand is resting on her hip. The text is overlaid on the center of the image.

**Лечение бесплодия -
это лечение причины
бесплодия**

Принципы лечения, исходя из причин бесплодия

- Инфекции (инфекционное бесплодие) – антибиотикотерапия и иммунокоррекция
- Эндокринопатии (эндокринное бесплодие) – гормонотерапия
- Генетические нарушения – этиотропное лечение не разработано, однако возможна заместительная терапия, хирургическое лечение и ВРТ
- Другие причины бесплодия - заместительная терапия, хирургическое лечение и ВРТ
- Сочетание выше указанных причин – сочетание выше указанных методов

Проблема:

сложность лечения инфекции

Устойчивость современных патогенов к антибиотикам

Необходимость применения длительных курсов и максимальных доз антибиотиков

Токсическое воздействие антибиотиков с возникновением побочных эффектов и резистентности к ним микроорганизмов

Снижение эффективности терапии

Отбор ещё более устойчивых к антибиотикам штаммов патогенов

Распространение инфекции с ещё большим снижением эффективности терапии (даже при применении максимальных доз препаратов и при максимальной длительности терапии)

Структура терапии

Терапевтические мероприятия проводились с учётом инфекционной патологии - как системного процесса и сформировавшихся органных воспалительных очагов, а также выше перечисленных осложнений.

Лечебный комплекс у мужчин должен включать общее (системное) воздействие в виде:

- этиотропной терапии (антибактериальные, антипротозойные препараты)
- энзимотерапии (для потенцирования антибиотиков)
- органопротекторов
- иммуномодулирующей терапии
- симптоматической терапии (по показаниям)
- психотерапии (по показаниям)
- физиотерапии
- дезинтоксикационной терапии (по показаниям)

Показано также местное воздействие на очаги инфекции этиотропных и противовоспалительных лекарственных средств в виде

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

**Это методы терапии
бесплодия, при которых
отдельные или все этапы
зачатия и раннего развития
эмбрионов осуществляются
вне организма.**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ПРИКАЗ

от 30 августа 2012 г. N 107н

**О ПОРЯДКЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ,
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И
ОГРАНИЧЕНИЯХ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ**

Показания к проведению стандартной программы ЭКО

- ◆ Абсолютное трубное бесплодие при отсутствии маточных труб или их непроходимости
- ◆ Бесплодие неясного генеза
- ◆ Бесплодие, не поддающееся терапии или бесплодие, вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем при использовании других методов
- ◆ Иммунологические методы бесплодия (наличие антиспермальных антител по MAR-тесту $\geq 50\%$)
- ◆ Различные формы мужского бесплодия (олиго-, астено- или тератозооспермии), требующие применения метода ИКСИ
- ◆ СПКЯ
- ◆ Эндометриоз