

Сучасний алгоритм діагностики та лікування захворювань у чоловіків, що призводять до безпліддя

О.Д. Нікітін, М.О. Ясинецький

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Проблемі безплідного шлюбу у всьому світі надається великого значення. Безплідність – це стан, який супроводжує цілу низку хвороб статевих органів та системні захворювання чоловічого або жіночого організмів. За даними різних літературних джерел, від безплідності у світі потерпає близько 50–100 млн людей, тобто одна із 5–7 пар репродуктивного віку безплідна.

Особливого значення проблема безпліддя у шлюбі набуває в умовах демографічної кризи в Україні, де частота безплідного шлюбу серед подружніх пар репродуктивного віку становить 10,0–15,0%, а в окремих регіонах цей показник наближається до 20,0%. В Україні нараховується більше 1 млн подружніх безплідних пар, чоловічий фактор у структурі безплідності становить близько 40–50% випадків. На поліетиологічність чоловічої безплідності вказують більшість авторів. У розвитку безпліддя значну роль відводять таким факторам, як нервово-психічні, інфекційно-токсичні, вроджені й генетичні причини, екзогенні і звичні інтоксикації, іонізуюче випромювання, порушення функції ендокринних залоз та інших внутрішніх органів, вплив температур, судинне порушення, пошкодження статевих органів та їх аутоімунне ураження.

Безпліддя – це складна і багатогранна проблема, більшість питань якої лишається невіршеними. Особливі труднощі виникають при визначенні лікувальної тактики у тих випадках, коли відбувається поєднання різних причин безпліддя в шлюбній парі. Дуже важливим є вчасне обстеження партнерів з використанням сучасних апаратних, лабораторних та генетичних методів, що дозволяє призначити ефективне лікування.

Застосування репродуктивних технологій значно розширює можливості вирішення проблеми безпліддя. Разом з тим, головною їх метою є народження дитини; лікування захворювань, що призвели до інфертильності, потребують додаткових зусиль.

У зв'язку з цим, розробка сучасних методів діагностики та лікування безплідного шлюбу лишається однією з актуальних проблем.

Ключові слова: безпліддя, застосування репродуктивних технологій, лікування, чоловіки.

Modern algorithm for diagnosis and treatment of diseases in men that lead to infertility

O.D. Nikitin, M.O. Yasynetsky

The problem of sterile marriage provides great importance throughout the world. Infertility is a condition that is accompanied by a number of diseases of the genital organs and systemic diseases of the male or female organism. According to various literary sources, about 50–100 million people suffer from infertility in the world, that is, one out of 5–7 couples of reproductive age suffers from infertility.

The problem of infertility in marriage is of particular importance in the context of the demographic crisis in Ukraine, where the frequency of infertile marriage among married couples of reproductive age is 10,0–15,0%, and in some regions this indicator is close to 20,0%. In Ukraine, there are more than 1 million infertile married couples, the male factor in the structure of infertility is about 40–50% of cases. Most authors point to the polyetiology of male infertility. In its development, a significant role is assigned to such factors as neuropsychic, infectious-toxic, congenital and genetic reasons, exogenous and habitual intoxications, ionizing radiation, dysfunctions of the endocrine glands and other internal organs, exposure to temperatures, vascular disorders, damage to the genital organs and their autoimmune lesions.

Infertility is a complex and multifaceted problem, and there are a lot of different questions which need to solve. Particular difficulties arise in determining the treatment tactics in cases where there is a combination of various causes of infertility in a married couple. Opportune examination of partners with using modern hardware, laboratory and genetic methods is very important, and it allows to prescribe an effective treatment.

The use of reproductive technologies significantly expands the possibilities for solving the problem of infertility. However, their main purpose is the birth of a child; treatment of diseases that have led to infertility requires additional efforts.

In this regard, the development of modern methods of diagnosis and treatment of sterile marriage remains one of the actual problems.

Keywords: infertility, application of reproductive technologies, treatment, men.

Современный алгоритм диагностики и лечения заболеваний у мужчин, приводящих к бесплодию

О.Д. Никитин, Н.А. Ясинецкий

Проблеме бесплодного брака во всем мире придается большое значение. Бесплодие – это состояние, сопровождаемое целым рядом болезней половых органов и системных заболеваний мужского или женского организмов. По данным различных литературных источников, от бесплодия в мире страдает около 50–100 млн человек, то есть одна из 5–7 пар репродуктивного возраста страдает бесплодием.

Особое значение проблема бесплодия в браке приобретает в условиях демографического кризиса в Украине, где частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 10,0–15,0%, а в отдельных регионах этот показатель приближается к 20,0%. В Украине насчитывается более 1 млн супружеских бесплодных пар, мужской фактор в структуре бесплодия которых составляет около 40–50% случаев. На полиетиологичность мужского бесплодия указывают большинство авторов. В его развитии существенную роль отводят таким факторам, как нервно-психические, инфекционно-токсические, врожденные и генетические причины, экзогенные и привычные интоксикации, ионизирующее излучение, нарушение функции эндокринных желез и других внутренних органов, воздействие температур, сосудистые нарушения, повреждения половых органов и их аутоиммунные поражения.

Бесплодие – это сложная и многогранная проблема, большинство вопросов которой остается нерешенными. Особые трудности возникают при определении лечебной тактики в тех случаях, когда происходит соединение различных причин бесплодия в брачной паре. Очень важным является своевременное обследование партнеров с использованием современных аппаратных, лабораторных и генетических методов, что позволяет назначить эффективное лечение.

Применение репродуктивных технологий значительно расширяет возможности решения проблемы бесплодия. Вместе с тем, главной их целью является рождение ребенка; лечение заболеваний, приведших к инфертильности, требует дополнительных усилий.

В связи с этим, разработка современных методов диагностики и лечения бесплодного брака остается одной из актуальных проблем.

Ключевые слова: бесплодие, применение репродуктивных технологий, лечение, мужчины.

Етіологічні чинники інфертильності

Діагноз	Усі пацієнти, n=12,945	Пацієнти з азооспермією, n=1,446
Усі	100%	11,2%
Безпліддя з відомої (можливої) причини	42,6%	42,6%
Недорозвинення яєчка	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Аутоантитіла до сперми	3,9	-
Пухлина яєчка	1,2	2,8
Інші	5,0	1,2
Ідіопатичне безпліддя	30,0	13,3
Гіпогонадізм	10,1	16,4
Синдром Клайнфельтера (47, ХХУ)	2,6	13,7
ХХ-чоловік	0,1	0,6
Первинний гіпогонадізм невідомої причини	2,3	0,8
Вторинний (гіпонадотропний) гіпогонадізм	1,6	1,9
Синдром Калмана	0,3	0,5
Ідіопатичний гіпонадотропний гіпогонадізм	0,4	0,4
Після операції на гіпофізі	<0,1	0,3
Пізній початок гіпогонадізму	2,2	-
Конституційна затримка статевого дозрівання	1,4	-
Інші	0,8	0,8
Загальне / системне захворювання	2,2	0,5
Кріоконсервація через зловживання	7,8	12,5
Пухлина яєчка	5,0	4,3
Лімфома	1,5	4,6
Лейкемія	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
Порушення ерекції / еякуляції	2,4	-
Обструкція	2,2	10,3
Вазектомія	0,9	5,3
Муковісцидоз	0,5	3,0
Інші	0,8	1,9

Проблемі безплідного шлюбу в усьому світі надається великого значення. Безплідність – це стан, який супроводжує цілу низку хвороб статевих органів та системні захворювання чоловічого або жіночого організмів. За даними різних літературних джерел, від безплідності у світі потерпає близько 50–100 млн людей, тобто одна із 5–7 пар репродуктивного віку безплідна.

Особливого значення проблема безпліддя у шлюбі набуває в умовах демографічної кризи в Україні, де частота безплідного шлюбу серед подружніх пар репродуктивного віку становить 10,0–15,0%, а в окремих регіонах цей показник наближається до 20,0%. В Україні нараховується більше 1 млн подружніх безплідних пар, чоловічий фактор у структурі безплідності становить близько 40–50% випадків. На поліетіологічність чоловічої безплідності вказують більшість авторів. В його розвитку істотну роль відводять таким факторам, як нервово-психічні, інфекційно-токсичні, вроджені й генетичні причини, екзогенні і звичні інтоксикації, іонізуюче випромінювання, порушення функції ендокринних залоз та інших внутрішніх органів, вплив температур, судинне порушення, пошкодження статевих органів та їх аутоімунне ураження [1, 9, 15].

Безпліддя – це нездатність сексуально активної пари досягти спонтанної вагітності за один рік при невикористанні контрацепції.

Існує два види безпліддя:

- первинне безпліддя відноситься до пар, які ніколи не мали дітей і не можуть досягти вагітності протягом року без використання методів контрацепції,

- вторинне безпліддя відноситься до безплідних пар, яким вдалося досягти вагітності хоча б один раз у минулому.

У половині безплідних пар виявляється фактор, пов'язаний з чоловічим безплідням, як правило, за умов наявності аномальних параметрів сперми. З цієї причини всі пацієнти чоловічої статі, які належать до даної категорії, повинні проходити медичне обстеження у лікарів-андрологів. Відомо, що в структурі безпліддя чоловічий фактор займає 40% [7].

Ретельний збір анамнезу, фізикальний огляд та показники спермограми є основними компонентами оцінки безпліддя у чоловіків.

Всесвітня організація охорони здоров'я щоразу переглядала норми спермограми, відхиляючись у бік патологічної характеристики сперматозоїдів. А до таких причин, як алергізація населення, підвищення частоти запальних захворювань, вроджені патології, соціальні та техногенні впливи людина ХХІ століття не була готова.

Основні фактори, що впливають на прогноз при безплідді:

- тривалість безпліддя;
- первинне або вторинне безпліддя;
- результати спермограми;
- вік та статус фертильності жінки-партнера.

Основні причини:

- вроджена або набута патологія сечостатевої системи;
- зловживання утворення;
- інфекції сечостатевих шляхів;
- підвищення температури в калитці (наприклад, як наслідок варикоцеле);
- ендокринні порушення;
- генетичні відхилення;
- імунологічні фактори.

У табл. 1 наведено більш поширений список етіологічних чинників.

У 40% випадків неможливо виявити жодного фактора, що пояснює порушення параметрів сперми. Історично це мало назву «ідіопатичне чоловіче безпліддя». Ці чоловіки

не мають анамнезу захворювань, що впливають на фертильність, у них нормальні показники при фізикальному обстеженні та ендокринному, генетичному і біохімічному дослідженнях, хоча спермограма може виявити патологічні дані. З іншого боку, ідіопатичне чоловіче безпліддя визначається як «безпліддя невідомого походження з нормальними параметрами сперми». На сьогодні вважається, що воно може бути пов'язане з кількома раніше не встановленими патологічними факторами, які включають:

- порушення, що виникають в результаті забруднення навколишнього середовища,

- утворення активної форми кисню,
- пошкодження ДНК сперми,
- генетичні та епігенетичні аномалії.

В останні роки похилий вік батьків також став одним із основних факторів ризику, пов'язаного з поступовим поширенням чоловічого фактора безпліддя [5, 21, 27].

Говорячи про діагностичні методи обстеження даної категорії пацієнтів, слід розпочати з багатофакторної оцінки, яка повинна включати:

- анамнез,
- репродуктивну історію,
- фізикальний огляд,
- спермограму.

В анамнезі слід оцінювати будь-які фактори ризику, які можуть вплинути на фертильність чоловіка-партнера, а саме: спосіб життя, сімейний анамнез, супутні захворювання (включаючи системні захворювання: гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, рак яєчок тощо), наявність раніше виявлених сечостатевих інфекцій (включаючи інфекції, що передаються статевим шляхом), а також проведення хірургічних втручань на органах сечостатевої системи.

Фізикальний огляд є обов'язковим для оцінювання кожного безплідного чоловіка, включаючи наявність вторинних статевих ознак. Необхідно оцінювати розміри, будову та консистенцію яєчок, стан сім'явивідних протоків, цілісність придатків яєчка та наявність варикоцеле. Обов'язково слід враховувати аномалії яєчок з придатками та сім'явивідної протоки. Оцінюються також і інші фізичні зміни, наприклад аномалії статевого члена (фімоз, коротка вуздечка, епіспадія, гіпоспадія та ін.).

Спермограма (від грец. *Σπέρμα* – насіння і *γράφω* – запис) – аналіз еякулята (сперми), який використовується для встановлення фертильності чоловіків і виявлення можливих захворювань статевої системи. Якщо в показниках спермограми виявляється відхилення порівняно з контрольними значеннями, то призначається комплексне андрологічне обстеження. Аналіз еякуляту був стандартизований ВООЗ та розповсюджений шляхом публікації останньої версії Лабораторного посібника ВООЗ для обстеження та обробки сперми людини (5-е видання) [2, 17, 23].

У табл. 2 наведено нижні порогові показники спермограми (відповідно до Лабораторного посібника ВООЗ для обстеження та обробки сперми людини (5-е видання)).

Якщо значення нормальні – достатньо одного тесту. Якщо результати з відхиленнями від норми – спермограму слід повторити.

Важливо розрізняти олігозооспермію (<15 млн сперматозоїдів/мл), астенозооспермію (<40% рухливих сперматозоїдів) і тератозоспермію (<4% нормальних форм). Досить часто ці три патології виникають одночасно як синдром олігоастенотератозоспермії (ОАТ). В деяких випадках при синдромі ОАТ та при азооспермії спостерігається підвищена частота генетичних захворювань, аномалій або обструкція статевих шляхів.

Необхідно враховувати, що оцінювання показників спермограми проводять за класифікацією наступним чином:

1. *Нормозоспермія* – стан, коли параметри еякуляту відповідають нормі.
2. *Олігозооспермія* – стан пацієнта у разі зниження концентрації сперматозоїдів менше норми.
3. *Астенозооспермія* – стан, за яким пул активно рухливих сперматозоїдів є меншим за норму.
4. *Тератозоспермія* – стан, за яким кількість сперматозоїдів із патологічними змінами перевищує норму.
5. *Олігоастенотератозоспермія* – поєднання означених станів (можлива комбінація кількох варіантів).
6. *Азооспермія* – відсутність сперматозоїдів в еякуляті.

Таблиця 2

Рекомендовані порогові показники спермограми

Параметр	Нижня контрольна межа
Об'єм сперми, мл	1,5 (1,4–1,7)
Загальна кількість сперми (10 ⁶ /еякулят)	39 (33–46)
Концентрація сперми (10 ⁶ /мл)	15 (12–16)
Загальна рухливість (PR + NP)	40 (38–42)
Прогресуюча рухливість (PR, %)	32 (31–34)
Життєздатність (живі сперматозоїди, %)	58 (55–63)
Морфологія сперми (нормальні форми, %)	4 (3,0–4,0)
Інші порогові значення	
pH	>7,2
Лейкоцити (10 ⁶ /мл)	<1,0
Необов'язкові параметри	
MAR-тест (змішана антиглобулінова реакція)	<50
Тест Immunobead	<50
Цинк (мкмоль/еякулят)	≥2.4
Фруктоза (мкмоль/еякулят)	≥13
Нейтральна глюкозидаза (МО/еякулят)	≤20

Види кількісних змін сперматозоїдів:

- олігозооспермія I ст. – 15–10 млн/мл;
- олігозооспермія II ст. – 5–10 млн/мл;
- олігозооспермія III ст. – менше 5 млн/мл;
- олігозооспермія IV ст. – поодинокі в полі зору;
- полізооспермія – понад 100 млн/мл.

Аспермія спостерігається у разі екскреторного безпліддя на тлі obturaції сім'явивідних протоків при нормальній або зниженій генеративній функції яєчок. Характерна повна відсутність сперматогенного епітелію. Диференційний діагноз між obturaційною та тестикулярною аспермією проводять за допомогою гормональних досліджень крові та біопсії яєчок.

Спермограма лише відображає такі параметри сперми, як концентрація сперматозоїдів, їхню рухомість і морфологію, але не визначає цілісність генетичного матеріалу. Все більша кількість досліджень, опублікованих у міжнародних журналах, свідчить про те, що частка сперматозоїдів з хромосомними порушеннями спадкового матеріалу дуже важлива, з одного боку для здатності до запліднення, а з іншого – для виношування дитини з визначенням ризику викидня. Об'єктом аналізу в даному випадку є не морфологічні особливості сперматозоїда, а хромосомна складова [11, 24, 31].

Існує низка аналізів для вимірювання пошкодження ДНК сперматозоїдів. Слід зазначити, що TUNEL-тест та COMET-тест визначають реальні ушкодження і мають високу прогнозуючу здатність результатів штучного запліднення (коли мова йде про фрагментацію ДНК). Доцільно відокремити також аналіз структури хроматину спермій (SCSA) та тест хроматичної дисперсії (SCD), що є непрямими інструментами для оцінювання фрагментації ДНК. Аналіз структури хроматину спермій досі є найбільш широко вивченим і одним із найбільш часто використовуваних методів виявлення пошкодження ДНК [3, 4]. Якщо ж говорити про метод каріотипування – FISH-метод, то це аналіз, що допомагає виявити

зміни кількості хромосом в ядрах чоловічих гамет та визначити частоту спермій з хромосомними аномаліями. Індекс фрагментації ДНК (DFI) надає інформацію про результативність різних методів лікування, при цьому оцінюються тільки сперматозоїди:

- фрагментація ДНК 0–15%: вагітність природним шляхом можлива;
- фрагментація ДНК 15–25%: вагітність природним шляхом можлива, але її очікування може бути довгим. Якщо протягом тривалого часу не вдається завагітніти, слід подумати про можливість проведення хоча б одного курсу запліднення (перенесення сперматозоїда). Якщо, крім цього, порушення є також і у жінки, а також у більш старшому віці, рекомендується проведення ЕКЗ;
- фрагментація ДНК >30%: настання вагітності природним шляхом або за допомогою запліднення представляється малоімовірною, шанси на успіх збільшуються завдяки ЕКО (екстракорпоральне запліднення);
- фрагментація ДНК >50%: вагітність за допомогою ЕКО малоімовірна, більш високі шанси можливі при використанні ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда);
- фрагментація ДНК >60%: шанси на успіх дуже малі, єдиний шанс – за допомогою внутрішньоцитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ІКСІ) або сперми донора [13, 28, 31].

Було висловлено припущення, що сучасні методи оцінювання цілісності ДНК сперматозоїдів все ще не надійно прогнозують результати лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), існує суперечка щодо того, чи рекомендувати їх для клінічного використання [2, 5, 6].

Значна кількість андрологічних порушень фертильності, які раніше описували як ідіопатичне чоловіче безпліддя, мають генетичне походження. Сімейна історія, каріотип і аналіз делеції Y-хромосом допомагає виявити низку цих розладів, що не тільки забезпечують діагностику, але й сприяють відповідному генетичному консультуванню. Останнє може бути дуже важливим: з появою ІКСІ генетичні дефекти можуть бути передані нащадкам. Аномалії хромосом можуть бути чисельними (наприклад, трисомія) або структурними (наприклад, інверсії або транслокації). У результаті опитування об'єднаних даних з одинадцяти публікацій, серед яких 9766 безплідних чоловіків, частота хромосомних відхилень становила 5,8% [7]. З них аномалії статевої хромосоми становили 4,2%, а аутомні – 1,5%. Для порівняння, частота відхилень становила 0,38% у зведених даних із трьох серій, загалом 94 465 новонароджених немовлят чоловічої статі, з них 131 (0,14%) були аномаліями статевої хромосоми та 232 (0,25%) – аутомними аномаліями [7].

Частота хромосомних порушень підвищується в міру посилення дефіциту функції яєчок. Пацієнти з кількістю сперми <5 млн/мл вже демонструють у десять разів більшу частоту (4%) переважно аутомних структурних аномалій порівняно із загальною популяцією [8, 9].

Найпоширенішою аномалією статевої хромосоми є синдром Клайнфельтера (47, XXУ), який уражає близько 14% чоловіків з діагнозом азооспермія. Синдром Клайнфельтера характеризується гіпергонадотропним гіпогонадизмом, який може асоціюватися з звуженими особливостями та/або гінекомастією [10, 11]. Хромосомні аномалії коливаються від 10% до 30% серед інфертильних чоловіків. При синдромі Клайнфельтера каріотип 47XXУ, 48XXУУ, мозаїцизм: 46XY/47XXУ тощо.

При чоловічому синдромі Тернера (мозаїцизм): 45XO/46XY. При синдромі Del Castillo – 46 (нормальний). Гіпоспадія завжди розвивається на чоловічій генетичній основі (статевої хроматини 0%, каріотип 46XY). У разі «чистого» крипторхізму статевої хроматини 0%, каріотип 46XY. Виходячи з частоти хромосомних аберацій у пацієнтів з різ-

ною концентрацією сперми, аналіз каріотипу показаний та повинен проводитись у пацієнтів із азооспермією або олігозооспермією (сперматозоїди <10 млн/мл) [8, 9, 12].

Окиснювальний стрес (ОС) вважається центральним у чоловічому безплідді, впливаючи на якість сперми, її функціонування та цілісність [12]. Сперматозоїди вразливі до ОС і мають обмежену здатність відновлювати пошкоджену ДНК. ОС зазвичай пов'язаний з негативними факторами способу життя (наприклад, куріння) та впливом навколишнього середовища, а тому антиоксидантна терапія та зміна способу життя можуть зменшити ризик фрагментації ДНК та покращити якість сперми [13]. Крім того, не існує стандартизованих методів тестування активних форм кисню (АФК). Хоча АФК можна виміряти за допомогою різних аналізів (наприклад, хемілюмінесценція), рутинне вимірювання АФК має залишатися експериментальним, поки ці тести не будуть підтверджені в рандомізованих контрольованих дослідженнях [14, 16, 18].

Дуже важливим фактором діагностики чоловічого безпліддя є **гормональна панель**. Відомо, що андрогени в основному продукуються яєчками – 95–98% від загального обсягу. В організмі чоловіка головним андрогеном є тестостерон, який відповідає за виробництво і дозрівання сперматозоїдів – сперматогенез. Якщо статевої гормонів виробляється недостатньо, то необхідно говорити про гіпогонадизм.

Функція яєчок регулюється гормонами аденогіпофіза: *лютеїнізуючим гормоном (ЛГ)* і *фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ)*. Під впливом ЛГ клітини Лейдига яєчок синтезують тестостерон, який потім надходить у кровотік. Концентрація ЛГ і ФСГ регулюється гонадотропін-рилізуючими гормонами гіпоталамуса, а також, за механізмом зворотного зв'язку, андрогенами, естрогенами та інгібіном-В яєчок.

Гіпергонадотропний гіпогонадизм (підвищений рівень ФСГ/ЛГ).

Порушення сперматогенезу, пов'язане з підвищеним рівнем гонадотропнів, є загальною проблемою і зумовлено первинною недостатністю яєчок.

Основні причини:

- Вроджені – синдром Клайнфельтера, анорхія, крипторхізм, дисгенезія яєчок, Y-хромосома, мікроделеції.
- Набуті – виникають внаслідок орхіту, перекруту яєчка, пухлин яєчка, системних захворювань, цитотоксичної терапії.

Гіпогонадотропний гіпогонадизм (низький рівень ФСГ/ЛГ).

Низький рівень гонадотропнів через порушення функції гіпофіза або гіпоталамуса трапляються рідко і можуть виникнути в результаті:

- вроджених аномалій – ідіопатичний гіпогонадотропний гіпогонадизм, синдром Калмана, синдром Прадера-Віллі;
- набутих захворювань гіпоталамуса/гіпофіза – злоякісні пухлини ЦНС, аденома гіпофіза, гіперпролактинемія, гранулематозна хвороба, гемохроматоз;
- впливу екзогенних факторів – вживання анаболічних стероїдів, ожиріння, опромінення.

Первинний, або тестикулярний гіпогонадизм виникає внаслідок ураження тестикулярної тканини. Відповідно, порушується функція яєчок як основного органу, що відповідає за вироблення чоловічих статевої гормонів. При цьому рівні ФСГ і ЛГ високі, а рівень тестостерону низький.

Вторинний гіпогонадизм виникає в результаті гіпоталамо-гіпофізарних розладів. Недостатність гіпоталамуса або гіпофіза, відповідальних за виробництво достатньої кількості ФСГ і ЛГ, призводить до зниження як рівня ФСГ і ЛГ, так і загального тестостерону [19, 22].

Потрібно пам'ятати також про визначення рівня *пролактину*, оскільки гіперпролактинемія – одна із причин вторинного гіпогонадизму. Вважається, що пролактин чинить

прямий токсичний вплив на тестостерон. Крім того, він чинить і непрямий пригнічувальний ефект на репродуктивну функцію:

- 1) інгібування 5- α -редуктази та перешкоджання перетворенню тестостерону в дигідротестостерон у периферичних тканинах,
- 2) надає гальмівний вплив на дофамінергічні нервові клітини головного мозку, що в підсумку призводить до зниження лібідо.

Ці особливості пояснюють, чому у багатьох чоловіків із гіперпролактинемією і гіпогонадизмом рівень тестостерону залишається в межах норми. В даному випадку необхідно проводити магнітно-резонансну візуалізацію (МРТ) гіпофіза [20, 25].

Біопсія яєчка зазвичай проводиться як частина репродуктивного лікування у пацієнтів із азооспермією (екстракція сперматозоїдів яєчка – TESE), які вирішили пройти ІКСІ. Показанням до виконання діагностичної біопсії яєчка може бути азооспермія або олігоастенотератозоспермія за умови нормального розміру яєчок і нормального рівня ФСГ. Біопсія спрямована на диференціювання між недостатністю яєчок і непрохідністю чоловічих статевих шляхів. Під час процедури рекомендується тканини, що містять сперматозоїди, кріоконсервувати для майбутнього проведення ІКСІ. Крім того, біопсію яєчок також застосовують для виявлення карциноми *in situ* яєчка у безплідних чоловіків з мікрокальцинатами яєчка та факторами ризику раку (крипторхізм, атрофія яєчок).

Класифікація патоморфологічних змін:

- відсутність сім'яних каналців (каналцевий склероз);
- відсутність статевих клітин (синдром клітин Сертолі);
- затримка дозрівання – сперматогенез порушується на різних стадіях (сперматогонії, сперматоцити або сперматиди);
- гіосперматогенез – усі типи клітин до сперматозоїдів присутні, але спостерігається помітне зменшення кількості сперматогоній, що розмножуються [26].

Ультрасонографія (УЗД) є корисним інструментом для визначення порушень органів калитки. УЗД калитки з доплерографією може виявити варикоцеле майже у 30% неплідних чоловіків. Пухлини яєчок можна виявити у 0,5%, а мікрокальцинати яєчок (як передраковий фактор) – у 2–5% інфертильних чоловіків, особливо пацієнтів з діагнозом «Крипторхізм». Трансректальна ультрасонографія (TRUS) показана чоловікам з низьким обсягом еякуляту (<1,5 мл) для виключення непрохідності еякуляторних проток, спричинених кістою передміхурової залози або стенозом еякуляторних проток [29, 31].

Варикоцеле (від лат. *varicocele*, від *varix* – розширення вени і дав.-гр. κήλη – пухлина, здуття) – патологія, зумовлена варикозним розширенням вен сім'яного канатика. Порушення кровопостачання тканини яєчка і його терморегуляції призводять до пригнічення функції сперматогенного епітелію. У результаті цього може знижуватися кількість сперматозоїдів, погіршуватися показники їхньої рухливості і морфології. Тканина яєчка знаходиться за межами гемато-тестикулярного бар'єра. При варикоцеле венозна ретикулярна стінка може перестати виконувати функцію бар'єра. У цьому випадку імунні фактори потрапляють до тканини яєчка і починають сприймати її як чужорідну тканину. Розвивається асептичне аутоімунне запалення. Небезпека полягає в тому, що антитіла, які утворюються на тканини хворого яєчка діють і на здорове яєчко, викликаючи таке саме запалення в ньому.

Діагноз «Варикоцеле» встановлюють за допомогою фізикального обстеження; якщо це обстеження є безрезультатним, необхідно призначити УЗД та доплерографію вен яєчка [3, 15]. Існують певні порогові значення для діаметра вен

на УЗД, що використовуються для діагностики варикоцеле, але наявність вен сім'яного канатика >3 мм у вертикальному положенні та під час проби Вальсальви корелюють із наявністю клінічно значущого варикоцеле [16, 30].

Інфекції сечовивідних шляхів чоловіків є потенційно вилковними причинами чоловічого безпліддя [17–19]. ВООЗ вважає уретрит, простатит, орхіт та епідидиміт інфекціями допоміжних залоз чоловічої статі (МАГІ) [17]. Вплив симптомних або безсимптомних інфекцій на якість сперми суперечливий [20]. Дослідження, що оцінювали взаємозв'язок між такими збудниками, як *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, вірусні інфекції та безпліддя не змогли встановити кореляційний зв'язок між інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) та чоловічим безпліддям через обмежену якість даних, про які повідомляється [21, 31].

Необхідно враховувати також наявність ознак запального процесу в спермограмі. У цих випадках слід проводити посів сперми або аналіз ПЛР для поширених збудників сечовивідних шляхів. Концентрація урогенітальних мікроорганізмів >10³ КУО/мл в еякуляті свідчить про бактеріоспермію [22]. Нещодавній мета-аналіз продемонстрував, що *Ureaplasma parvum* та *Mycoplasma genitalium* не пов'язані з чоловічим безпліддям, однак існує значний взаємозв'язок між *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma hominis* [23]. Шкідливий вплив хронічного простатиту на щільність, рухливість та морфологію сперми було продемонстровано в недавньому дослідженні, проведеному на основі контрольованих випадків [24]. *Chlamydia trachomatis* і *Ureaplasma spp.* можуть спричинювати зниження щільності сперми, її рухливості, зміну морфології та збільшення пошкодження ДНК. *Mycoplasma spp.* суттєво знижує рухливість сперматозоїдів та призводить до утворення антиспермальних антитіл [20, 24].

Поширеність вірусу папіломи людини (ВПЛ) у спермі коливається від 2% до 31% у загальній популяції та вища у чоловіків із ідіопатичним безпліддям (10–35,7%) [25, 26]. Нещодавні систематичні огляди повідомляють про кореляційний зв'язок між чоловічим безпліддям, погіршенням результатів при настанні вагітності та наявністю ВПЛ в еякуляті [27–29]. Крім того, наявність в еякуляті вірусу простого герпесу (ВПГ) 2-го типу в інфертильних чоловіків може бути пов'язана з погіршенням якісних показників сперми порівняно з групою інфертильних пацієнтів із відсутністю ВПГ [31].

Лікування

Пацієнтам необхідно повідомити про те, що багато факторів способу життя можуть погіршувати якість сперми, наприклад: куріння, зловживання алкоголем, вживання анаболічних стероїдів, надмірні силові види спорту. Слід наголосити, що підвищення температури калитки через термоблизну, сауну, гарячі ванни може також призводити до проблем з порушенням фертильності. Надмірна кількість лікарських засобів негативно впливає на сперматогенез.

Медикаментозне (гормональне) лікування

Антиоксидантне лікування (фолієва кислота, вітамін Е, цинк, селен) чинить позитивний вплив на якість сперми, але пацієнтам слід повідомити, що відсутні вірогідні докази про їхню користь.

Немає жодних досліджень, які доводять, що гормональна терапія такими препаратами, як менопаузальний гонадотропін (НМГ)/хоріонічний гонадотропін людини (НСГ), андрогени, антиестрогени (кломіфен та тамоксифен), інгібітори пролактину (бромокриптин) та стероїди покращили рівень настання вагітності у безплідних пар.

Однак певні ендокринологічні порушення можуть лікуватися консервативно:

- при низькому рівні тестостерону слід призначати кломіфену цитрат 50 мг/добу або тамоксифен 20 мг/добу;
- при гіпогонадотропному гіпогонадизмі лікування починають з призначення хоріонічного гонадотропіну людини 1500 МО 3 рази на тиждень, додаючи при цьому, що людський менопаузальний гонадотропін або фолікулоstimулюючий гормон 75–150 МО призначається 3 рази на тиждень, поки не відбудеться сперматогенез;
- при гіперпролактинемії призначаються агоністи дофаміну.

Хірургічне лікування

Лікування **варикоцеле** – суперечлива тема, головним чином виходячи з того, чи існує реальна потреба в лікуванні варикоцеле у безплідних чоловіків. Є дані про покращення параметрів спермограми після успішного лікування варикоцеле. З певних досліджень відомо, що у деяких чоловіків наявність варикоцеле пов'язана з прогресуючим ураженням яєчок з підліткового віку і, як наслідок, зменшення здатності до запліднення. Хоча лікування варикоцеле у підлітків може бути ефективним, існує значний ризик «перелікування».

У випадках нормальних показників спермограми у чоловіків із варикоцеле виявляється, що користі від лікування немає порівняно із спостереженням.

Проте хірургічне лікування варикоцеле є ефективним для пар, у яких чоловіки мають оліго- або астенозооспермію, клінічно-виражене варикоцеле та ідіопатичне безпліддя.

Мікрохірургія/вазовасостомія та епідидимовасостомія

Ці операції повинні проводити лише урологи, які мають досвід мікрохірургії за допомогою операційного мікроскопа. Ймовірність настання вагітності зворотно пропорційна інтервалу обструкції і стає менше 50% після 8 років. Іншими важливими прогностичними факторами є якість сперми після процедури та вік пацієнтів. Приблизно у 15% чоловіків, яким успішно була проведена вазовасостомія, показники спермограми погіршуються до рівня азооспермії або олігоспермії протягом одного року. У пацієнтів, яким раніше проводили вазектомію та вазовасостомію, іноді спостерігається обструкція придатку яєчка. У цих чоловіків показана вазо-

епідидимостомія. Враховуючи, що вазоепідидимостомія має обмежений ефект за показниками вагітності (20–30%) доцільно поєднувати цю процедуру з мікрохірургічною аспірацією сперми з придатку яєчка (MESA) та кріоконсервувати зібрані сперматозоїди для ІКСІ.

MESA/TESE

Аспірація (MESA) та екстракція сперматозоїдів яєчка (TESE) у поєднанні з ІКСІ показана чоловікам з обструктивною азооспермією, коли реконструктивні операції (вазовасостомія, вазоепідидимостомія) невдалі або не можуть бути виконані. Альтернативою буде в даному випадку черезшкірна аспірація сперматозоїдів з головки придатку яєчка (PESA). У 50–60% чоловіків з необструктивною азооспермією сперматозоїди можна виявити в яєчку.

Трансуретральний розріз еякуляторних проток або середньої лінії кісти передміхурової залози

Дистальні обструкції статевих шляхів часто викликаються інфекціями простатичної частини сечівника та додаткових залоз або кістою по середній лінії передміхурової залози. Лікування обструкції трансуретральним розрізом кісти або сім'явиносних проток (TURED) можуть призвести до збільшення якості сперми та, іноді, спонтанної вагітності. Довготривалі результати зазвичай невтішні [11, 24, 31].

ВИСНОВКИ

1. Безпліддя слід розглядати лише в парадигмі «безпліддя подружньої пари», проблему неможливо вирішити без сучасного комплексного обстеження та лікування обох партнерів.

2. Використання репродуктивних технологій значно розширює можливості вирішення проблеми безпліддя. Разом з тим, їх головною метою є народження дитини; лікування захворювань, що призвели до інфертильності, потребують додаткових зусиль.

3. Безпліддя – це складна і багатогранна проблема, більшість питань якої лишається невирішеними. Особливі труднощі виникають при визначенні лікувальної тактики у тих випадках, коли відбувається поєднання різних причин безпліддя в шлюбній парі. У зв'язку з цим, розробка сучасних методів діагностики та лікування безплідного шлюбу лишається однією з актуальних проблем.

Відомості про авторів

Нікітін Олег Дмитрович – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01024, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. E-mail: nikitin@bigmir.net

Ясинецький Микола Олександрович – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01024, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

Information about the author

Nikitin Oleh Dmytrovych – O.Bogomolets National Medical University, 01024, Kyiv, 39/1 Shovkovichna Str. E-mail: nikitin@bigmir.net

Yasynetsky Mykola Oleksandrovyich – O.Bogomolets National Medical University, 01024, Kyiv, 39/1 Shovkovichna Str.

Сведения об авторах

Никитин Олег Дмитриевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01024, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: nikitin@bigmir.net

Ясинецкий Николай Александрович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01024, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горпинченко И.И., Никитин О.Д. Бесплодный брак в Украине. Новые реальности / И.И. Горпинченко, // Здоровье мужчины. – 2010. – № 3. – С. 184–190.
2. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile

Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
3. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. 2010.
4. Kim, G.Y. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? Clin

Exp Reprod Med, 2018. 45: 101.

5. Evenson, D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). Methods Mol Biol, 2013. 927: 147.

6. Nicopoulos, J., et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose

male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. Hum Reprod, 2019.

7. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril, 2013. 99: 673.

8. Johnson, M.D. Genetic risks of intra-

cytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*, 1998. 70: 397.

9. Clementini, E., et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2005. 20: 437.

10. Vincent, M.C., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*, 2002. 23: 18.

11. Deebel, N.A., et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2020. 26: 58.

12. Vockel, M., et al. The X chromosome and male infertility. *Hum Genet*, 2019.

13. Agarwal, A., et al. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*, 2005. 84: 850.

14. Bisht, S., et al. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 470.

15. Agarwal, A., et al. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. *Investig Clin Urol*, 2017. 58: 385.

16. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2014. 102: 1556.

17. Freeman, S., et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol*, 2019

18. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.

19. Purvis, K., et al. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*, 1993. 16: 1.

20. Weidner, W., et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus

on prostatitis. *Hum Reprod Update*, 1999. 5: 421.

21. Gimenes, F., et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 672.

22. Fode, M., et al. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2016. 2: 383.

23. Rusz, A., et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol*, 2012. 30: 23.

24. Huang, C., et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 2015. 3: 809.

25. Condorelli, R.A., et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2017.

26. Boeri, L., et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a

high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Hum Reprod*, 2019. 34: 209.

27. Foresta, C., et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: From a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*, 2015. 3: 163.

28. Lyu, Z., et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2017. 17: 714.

29. Xiong, Y.Q., et al. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis. *Asian J Androl*, 2018. 20: 493.

30. Depuydt, C.E., et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 2019. 111: 1135.

31. A. Jungwirth, et al. Guidelines for investigation and treatment male infertility. *European urology* 2012, Jan;61(1): 159-63.

Статья поступила в редакцию 24.11.2020

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Олігоспермія II ст. – це:

- <10 млн сперматозоїдів в 1 мл
- >10 млн сперматозоїдів в 1 мл
- <20 млн сперматозоїдів в 1 мл
- <30 млн сперматозоїдів в 1 мл.

2. Бактеріоспермія – це:

- <10³ КУО/мл в еякуляті
- >10³ КУО/мл в еякуляті
- >10⁵ КУО/мл в еякуляті
- >10⁷ КУО/мл в еякуляті.

3. Вплив пролактину:

- Інгібування 5- α -редуктази та перетворення тестостерону в дигідротестостерон
- Не впливає на репродуктивну функцію
- Підвищує рівень тестостерону
- Знижує рівень тестостерону.

4. Гіпергонадотропний гіпогонадізм характеризується:

- Зниженням ФСГ/ЛГ
- Нормальним рівнем ФСГ/ЛГ

- Підвищенням ФСГ/ЛГ
- Рівень ФСГ/ЛГ не має значення.

5. Який діаметр яєчкових вен, що виявляється при УЗД та доплерографії, є ознакою варикоцеле?

- <3 мм
- <5 мм
- >10 мм
- >3 мм.

6. Які статеві-трансмисивні інфекції мають доведений негативний вплив на репродуктивну систему?

- Ureaplasma parvum*
- Trichomonas vaginalis*
- Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma hominis*
- Mycoplasma species*.

7. Діагноз «Безпліддя» встановлюється при:

- Нездатності сексуально активної пари досягти спонтанної вагітності за один рік при невикористанні контрацепції
- Відсутності вагітності протягом 1 міс
- Відсутності сперматозоїдів в еякуляті
- Відсутності еякуляції.

**Ответы на вопросы следует присылать
в редакцию по почте или на электронный адрес.**

E-mail: alexandra@professional-event.com

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 4.

**Врачам, приславшим 86% и более правильных ответов,
будут высланы сертификаты Национальной медицинской
академии последипломного образования им. П.Л. Шупика**