



НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Идиопатическое
мужское бесплодие

3 (5) / 2 0 1 7



Hi+Med
Высокие технологии в медицине



Идиопатическое мужское бесплодие

В 30–40% случаев не удается выявить причинный фактор мужского бесплодия (идиопатическое бесплодие). У этих пациентов в анамнезе нет заболеваний, нарушающих фертильность, изменений при физикальном исследовании или в гормональных, генетических и биохимических показателях. При этом в анализе эякулята выявляются патологические изменения.

Перевод: К.А. Ширанов

Определение

«Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства» (ВОЗ) [1].

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за помощью по этому поводу. Каждая 8-я пара имеет проблемы при попытке зачать первого ребенка, а каждая 6-я пара – при зачатии второго и далее ребенка. В конечном счете 3% женщин остаются бездетными, а 6% уже рожавших женщин не способны иметь столько детей, сколько они хотят [2]. Бесплодие поражает и мужчин, и женщин. У половины (50%) бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. В ряде случаев женщина с хорошей способностью к зачатию может компенсировать проблемы с фертильностью у мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров [1].

Фертильность мужчин может снижаться в результате влияния следующих факторов [1]:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- злокачественные опухоли;
- инфекции мочеполовой системы;

- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы.

В таблице 1 представлены основные факторы, связанные с мужским бесплодием. Идиопатическое мужское бесплодие может быть вызвано несколькими факторами, включая гормональные нарушения, возникающие вследствие загрязнения окружающей среды, процесса накопления свободных радикалов кислорода или генетических и эпигенетических отклонений.

Прогностические факторы и диагностика – общие принципы

Прогностические факторы мужского бесплодия:

- длительность бесплодия;
- первичное или вторичное бесплодие;
- данные спермограммы;
- возраст и фертильность партнерши.

В бесплодных парах с длительностью наблюдения 2 года и с олигозооспермией в качестве первичной причины бесплодия кумулятивный показатель наступления беременности составляет 27% [4]. Возраст женщины является наиболее важным фактором, независимо влияющим на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5]. У женщин в возрасте 35, 38 и > 40 лет потенциал к зачатию снижается до

50%, 25% и < 5% соответственно по сравнению с 25-летними женщинами. Во многих западных странах женщины откладывают первую беременность, мотивируя это необходимостью завершения образования и началом профессиональной карьеры.

Диагностика

1. Анализ эякулята

Медицинский анамнез и физикальное обследование, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки и анализ эякулята, входят в стандартное обследование всех мужчин [6]. При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано тщательное обследование у андролога (табл. 2). Определение лечебной тактики зависит от результатов спермограммы, поэтому необходимо, чтобы лабораторное обследование было стандартизированным. Показатели анализа эякулята определяются ВОЗ и приводятся в публикациях ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание) [7]. Достигнут консенсус о том, что современная сперматологическая должна следовать данным рекомендациям.

1.1. Частота выполнения анализа эякулята

Если показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей по критериям ВОЗ, достаточно выполнения 1 теста. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере в 2 анализах, необходимо провести обследование у андролога.

ТАБЛИЦА 1. Факторы, связанные с мужским бесплодием и их процентное распределение у 10 469 пациентов [3]

Диагноз	Неотобранные пациенты (n=12 945)	Пациенты с азооспермией (n=1446)
Все	100%	11,2%
Бесплодие известной (предполагаемой) причины	42,6%	42,6%
Крипторхизм	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Антиспермальные антитела	3,9	-
Опухоли яичка	1,2	2,8
Другие причины	5,0	1,2
Идиопатическое бесплодие	30,0	13,3
Гипогонадизм	10,1	16,4
Синдром Клайнфельтера (47, XXY)	2,6	13,7
XX у мужчин	0,1	0,6
Первичный гипогонадизм неизвестной этиологии	2,3	0,8
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	1,6	1,9
Синдром Каллмана	0,3	0,5
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	0,4	0,4
Резидуальные изменения после операций на гипофизе	<0,1	0,3
Возрастной гипогонадизм	2,2	-
Конституциональная задержка пубертатного развития	1,4	-
Другие причины	0,8	0,8
Генетические/системные заболевания	2,2	0,5
Криоконсервация при злокачественных заболеваниях	7,8	12,5
Опухоли яичка	5,0	4,3
Лимфома	1,5	4,6
Лейкемия	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
Нарушение эрекции/эякуляции	2,4	-
Обструкция	2,2	10,3
Вазэктомия	0,9	5,3
Муковисцидоз (врожденное отсутствие семявыносящих протоков)	0,5	3,1
Другие причины	0,8	1,9

Рекомендации и эпидемиология и этиология

Рекомендация	СР
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	С
При диагностике и лечении мужского бесплодия необходимо учитывать фертильный статус женщины, т. к. он может влиять на конечный результат	В
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием, включая пациентов с изменениями эякулята, на предмет патологии органов мочеполовой системы	С

При описании отклонений от нормативных показателей эякулята важно различать следующие понятия:

- олигозооспермия – < 15 млн сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия – < 32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия – < 4% сперматозоидов нормальной формы.

Довольно часто встречаются вместе все 3 изменения (олиго-астено-тератозооспермия (ОАТ-синдром)). В случаях выраженного ОАТ-синдрома (< 1 млн сперматозоидов/мл), как и при азооспермии, отмечается высокая встречаемость обструкции семенных путей, а также генетических нарушений.

Рекомендации по диагностике мужского бесплодия

Рекомендации	СР
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание)	А*
Если, в соответствии с критериями ВОЗ, есть отклонения от нормы по крайней мере в 2 анализах эякулята, необходимо провести андрологическое обследование	А*
При диагностике и оценке мужского бесплодия необходимо следовать стандартам ВОЗ 2010 г. по обследованию, постановке диагноза и лечению	С

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы

Состояния, которые приводят к мужскому бесплодию

Первичные сперматогенные нарушения

1.1. Этиология

Причины тестикулярной недостаточности представлены в таблице 3.

1.2. Анамнез и физикальное обследование

Стандартное обследование включает анализ эякулята и определение уровня гормонов. Другие исследования могут потребоваться в зависимости от конкретной ситуации.

К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном осмотре

ТАБЛИЦА 2. Нижняя граница показателей эякулята (5-й центиль и 95% доверительный интервал)

Критерии ВОЗ, 2010	Нижняя граница показателя (диапазон)
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее число сперматозоидов (10 ⁶ /эякулят)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10 ⁶ /эякулят)	15 (12–16)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения, %)	40 (38–42)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31–34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)	58 (55–63)
Морфология – нормальные формы, %	4 (3,0–4,0)
Другие пороговые значения, определенные консенсусом	
рН	> 7,2
Пероксидаз-положительные лейкоциты (10 ⁶ /мл)	<1,0
Исследования по выбору	
MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %	<50
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %	<50
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	> 2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	>13
Содержание нейтральной α-глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	<20

MAR-тест – смешанная антиглобулиновая реакция

пациентов с тестикулярной недостаточностью относят:

- крипторхизм (одно- и двусторонний);
- перекрут и травму яичка;
- инфекции мочеполовой системы;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов (анаболики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина);
- действие облучения или цитотоксических веществ;
- рак яичка;
- отсутствие яичек;
- нарушения вторичных половых признаков;
- гинекомастия;
- изменение объема и консистенции яичек;
- варикоцеле.

1.2.1. Анализ эякулята

При необструктивной азооспермии (НОА) в спермограмме после нескольких центрифугирований опре-

деляются нормальный объем эякулята и азооспермия. Центрифугирование эякулята рекомендуется проводить со скоростью 3000 об/мин в течение 10 мин, после чего выполняется тщательное микроскопическое исследование центрифугата с фазово-контрастным усилением (200-кратное увеличение). Полученные образцы окрашиваются, и выполняется повторная микроскопия [7].

1.2.2. Определение уровня гормонов

У мужчин с тестикулярной недостаточностью, как правило, определяется гипергонадотропный гипогонадизм (высокий уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона). Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний: при отсутствии сперматогоний или при значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен. При нормальном числе сперматогоний и полной блокаде на стадии сперматоцитов

ТАБЛИЦА 3. Причины тестикулярной недостаточности

Факторы	Причины
Врожденные	Анорхия
	Дисгенезия яичек
	Генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая делеции Y-хромосомы)
Приобретенные	Травма
	Перекрыт яичка
	Последствия воспалительного процесса, особенно орхит после паротита
	Действие экзогенных факторов (лекарственные, цитотоксические или анаболические препараты, облучение, высокая температура)
	Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
	Опухоли яичка
	Варицеле
Идиопатические формы	Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек и вызвать их атрофию
	Неизвестная этиология
	Неизвестный патогенез

или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений. В конкретном случае уровень ФСГ не позволяет точно прогнозировать состояние сперматогенеза, поскольку у мужчин с блокадой сперматогенеза могут определяться нормальный уровень ФСГ и объем яичка в сочетании с азооспермией [8, 9].

1.2.3. Ультразвуковое исследование
В дополнение к физикальному исследованию УЗИ мошонки помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка,

увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, неомогенность гистоархитектоники яичка и наличие микрокальцинатов) и карциному *in situ*. Пациентам с низким объемом эякулята и подозрением на дистальную обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [6].

1.2.4. Биопсия яичка

У больных с клиническими признаками НОА биопсия может быть частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). Методом выбора считается выделение сперматозоидов из яичка (TESE). Сперматогенез может быть фокальным, поэтому примерно у 50% мужчин обнаруживаются сперматозоиды, которые можно использовать при ИКСИ. Большинство авторов рекомендуют брать образцы из нескольких участков яичка. Описана хорошая корреляция между гистологическими данными при биопсии яичка и вероятностью обнаружения зрелых сперматозоидов во время исследования эякулята и ИКСИ [10–12]. При этом не обнаружено четкой взаимосвязи между успешным забором сперматозоидов и уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроделеции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю, поэтому метод TESE противопоказан. Микрохирургическая TESE позволяет увеличить вероятность выделения сперматозоидов по сравнению со стандартной TESE, а полифокальная биопсия более эффективна, чем стандартная TESE. Микрохирургическая TESE предпочтительна при тяжелых формах необструктивной азооспермии [13–16].

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) (19% и 28%) [17–23]. Уровень фертильности и имплантации значительно ниже

при ИКСИ. В продольных исследованиях, в которые входили пациенты с НОА (по данным гистологии), только один из семи мужчин после TESE с последующим ИКСИ мог стать генетическим отцом ребенка [24]. Здоровые новорожденных по параметрам при рождении, аномалиям и хромосомным абберациям в крупной когорте детей, рожденных после ВРТ с использованием тестикулярных сперматозоидов, сравнимо с показателями у детей, зачатых естественным путем [25].

Резюме по данным литературы и рекомендации по тестикулярной недостаточности

Резюме по данным литературы	УД
В руководстве ВОЗ предложены стандартные значения показателей фертильности, но при этом нельзя считать мужчину бесплодным только на основании изменений эякулята	2a
Нарушения сперматогенеза часто связаны с повышенным уровнем ФСГ	3
Для мужчин с НОА, у которых получены сперматозоиды при биопсии яичка, применение ИКСИ со свежими или криоконсервированными сперматозоидами остается единственной терапевтической мерой. Сперматозоиды обнаруживаются примерно у 50% больных НОА	2a
У 30–50% пар с НОА в случае наличия сперматозоидов в биоптате яичка достигается беременность и возможно рождение ребенка	3

Рекомендации	СР
Мужчин, которым планируется хирургическое выделение сперматозоидов, необходимо направлять на генетическое консультирование даже при отрицательном анализе на генетические аномалии	A
Мужчинам с НОА необходимо выполнять биопсию яичка с TESE из множества участков (или микро-TESE) для определения сперматогенеза и диагностики внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа	A

Идиопатическое мужское бесплодие

Достоверные причины возникновения бесплодия отсутствуют по крайней мере у 44% пациентов [26].

Лечение

1. Эмпирическое лечение

Для лечения идиопатического мужского бесплодия доступен большой выбор препаратов, однако научная доказательность эмпирического подхода в терапии ограничена [27]. Кломифена цитрат и тамоксифен широко используются при идиопатическом ОАТ-синдроме. В недавнем проведенном метаанализе показано умеренное улучшение качества эякулята и частоты спонтанного наступления беременности [28]. Андрогены, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды и препараты магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. У мужчин с идиопатической субфертильностью гонадотропины (ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин/рекомбинантный ФСГ) могут оказывать положительное влияние на частоту наступления беременности и рождения живых детей [29]. В анализе базы данных Кохрана обнаружено, что в парах, в которых мужчины принимают антиоксиданты, статистически значимо улучшаются параметры эякулята [30] и увеличивается частота рождения живых детей после ЭКО [31]. Для определения влияния антиоксидантов на частоту наступления беременности без применения ЭКО необходимо провести дальнейшие исследования [32].

Рекомендации по идиопатическому мужскому бесплодию

Рекомендации	СР
Медикаментозное лечение мужского бесплодия рекомендуется проводить только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма	A
В настоящее время не могут быть даны четкие рекомендации по терапии гонадотропинами, антиэстрогенами и антиоксидантами, даже для отдельных групп пациентов	B

Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие

Инфекции мочеполовой системы у мужчин относятся к числу потенциально излечимых причин мужского бесплодия [33–35]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, к инфекциям мужских добавочных половых желез относят уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [33]. К настоящему времени не получено данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин в целом.

Диагностика

1. Анализ эякулята

Анализ спермограммы помогает понять, не является ли простатит частью инфекций мужских половых желез, и дает информацию о качестве эякулята. Кроме этого, определение содержания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную формы СХТБ (NIH IIA и NIH IIIB).

2. Микробиологические данные

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве > 10⁶ на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В этих случаях проводится бактериологический анализ для выявления основных уропатогенов. Концентрация бактерий в количестве > 10³ КОЕ/мл в эякуляте свидетельствует о значительной бактериоспермии. Время взятия анализа может влиять на выявляемость микроорганизмов в эякуляте и частоту выделения различных штаммов [36]. В настоящее время не создано идеального диагностического теста для *C. trachomatis* в эякуляте мужчин [37].

В отличие от результатов серологических исследований у женщин антитела к *C. trachomatis* в плазме эякулята не обнаруживаются, если не используются специфические методы [37]. *U. urealyticum* обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации (> 10³ КОЕ/

мл эякулята). Такие концентрации уреоплазмы обнаруживаются не более чем в 10% проанализированных образцов [38]. При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, связанных с урогенитальными микоплазмами [39].

2.1. Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво [40]. Инфекция обнаруживается только при повышении уровня лейкоцитов. И хотя лейкоспермия является признаком воспаления, она не всегда связана с бактериальной или вирусной инфекцией [41]. В соответствии с классификацией ВОЗ наличие > 1x10⁶ лейкоцитов/мл определяется как лейкоспермия. Только в 2 исследованиях проводился анализ содержания лейкоцитов в эякуляте при подтвержденном простатите [42, 43]. В них показано, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIH IIIB).

2.2. Качество эякулята

В настоящее время обсуждается отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов [35]. Все исследования показывают противоречивые результаты и не подтверждают негативного влияния хронического простатита на стандартные параметры эякулята [44–46].

2.3. Изменения в семенной плазме

Эластаза в семенной плазме является биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [35, 47, 48], а ее верхняя граница нормы (пороговая концентрация) составляет около 600 нг/мл [49]. Различные цитокины вовлечены в процесс воспаления и могут влиять на функции сперматозоидов.

В ряде исследований изучалась связь между уровнем интерлейкина (ИЛ), лейкоцитов и функцией сперматозоидов [50–52], но корреляции не обнаружено. Следует отметить, что предстательная железа – это

основной орган продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления мужских половых желез [53]. Однако увеличение уровня цитокинов напрямую не связано с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы [54].

2.4. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез

Инфекции половых желез могут влиять на их секреторную функцию. Показатели нарушения нормальной секреции предстательной железы включают снижение уровня лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и активности альфа-глутамилтрансферазы [35]. Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков [38, 55].

2.5. Свободные радикалы кислорода

При хронических урогенитальных инфекциях, связанных с увеличением числа лейкоцитов, может наблюдаться повышение концентрации свободных радикалов кислорода [56]. Их биологическое значение при простатите остается неясным [35].

Лечение

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов [57, 58]. При изменении параметров эякулята при воспалительных заболеваниях мужских половых желез терапия направлена на:

- снижение или эрадикацию патогенных микроорганизмов из секрета предстательной железы или эякулята;
- нормализацию лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята для восстановления нарушенной фертильности [59].

При хроническом простатите (ХБП, NIH II) только антибиотикотерапия позволяет устранить симптомы, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов и снизить уровень клеточных и гуморальных факторов воспаления в секретах желез. Хотя антибиотики могут улучшить каче-

ство эякулята [59], отсутствуют данные о том, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию [35, 60].

Эпидидимит

Воспаление придатка яичка обычно проявляется односторонней болью и отеком, обычно с острым началом. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит чаще всего вызывается *S. trachomatis* или *N. gonorrhoea* [61, 62]. Эпидидимит, вызванный ИППП, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с ИМП и, как правило, наблюдается у мужчин старше 35 лет [63].

Диагностика

1. Анализ эякулята

Анализ эякулята по критериям ВОЗ позволяет определить сохранение воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается транзитное снижение числа сперматозоидов и их подвижности [61, 64, 65]. Посев эякулята позволяет выявить патогенные микроорганизмы. Наиболее серьезными последствиями двустороннего эпидидимита являются развитие стеноза эпидидимального протока, снижение числа сперматозоидов и азооспермия.

Лечение

Назначение антибиотиков показано до получения результатов бактериального посева.

Лечение эпидидимита приводит к:

- эрадикации возбудителя инфекции;
- устранению симптомов и признаков болезни;
- профилактике поражения яичек;
- профилактике передачи инфекции;
- снижению риска развития осложнений (например, бесплодия и хронической тазовой боли).

Если у пациента выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *S. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера [66].

Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез

Резюме по данным литературы УД

Связь уретрита и простатита с бесплодием у мужчин не доказана

Антибактериальная терапия часто приводит только к эрадикации микроорганизмов, не оказывая положительного влияния на воспалительный процесс. Она не способна восстановить возникшие функциональные нарушения и анатомические дефекты

Хотя антибактериальная терапия при инфекциях мужских половых желез может привести к улучшению качества эякулята, она не всегда увеличивает вероятность естественного зачатия

Рекомендации СР

Если у пациента выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *S. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
2. Greenhall, E. et al. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*, 1990. 54: 978.
3. Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). *Male reproductive health and dysfunction*, in *Male reproductive health and dysfunction*. 2010, Springer Verlag: Berlin.
4. Snick H.K. et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod*, 1997. 12: 1582.
5. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med*, 2006. 51: 157.
6. Lotti F. et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reproduction Update*, 2015. 21 (1): 56-83.
7. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
8. Hauser R. et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril*, 1995. 63: 631.
9. Martin-du-Pan R.C. et al. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*, 1995. 10: 1940.

10. Abdel-Meguid T.A. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol*, 2012. 187: 222.
11. Colpi G.M. et al. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol*, 2005. 57: 99.
12. Kim E.D. et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol*, 1997. 157: 144.
13. Deruyver Y. et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*, 2014. 2: 20.
14. Marconi M. et al. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" non-obstructive azoospermia. *Eur Urol*, 2012. 62: 713.
15. Schlegel P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*, 1999. 14: 131.
16. Schwarzer J.U. et al. No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 non-obstructive azoospermic men. *Asian J Androl*, 2013. 15: 795.
17. Ben-Yosef D. et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 1999. 14: 1794.
18. Borges E. Jr. et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J*, 2002. 120: 122.
19. Ghanem M. et al. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl*, 2005. 28: 16.
20. Gil Salom M. Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility. *Arch Esp Urol*, 2004. 57: 1035.
21. Schwarzer J.U. et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int*, 2003. 70: 119.
22. Colpi G.M. et al. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod*, 1997. 12: 2186.
23. Vermae V. et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2003. 79: 529.
24. Vloeberghs V. et al. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*, 2015. 30: 1790.
25. Belda F. et al. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Hum Reprod*, 2011. 26: 1752.
26. Pierik F.H. et al. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl*, 2000. 23: 340.
27. Foresta C. et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as

reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod*, 2004. 19: 1431.

28. Chua M.E. et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*, 2013. 1: 749.
29. Santi D. et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A meta-analysis. *Endocr Connect*, 2015. 4: R46.
30. Imamovic Kumalic S. et al. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoastheno-teratozoospermia. [Review]. *BioMed Research International*, 2014. 4: 26951.
31. Showell M.G. et al. Antioxidants for male subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014. 12: CD007411.
32. Ross C. et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*, 2010. 20: 711.
33. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
34. 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.
35. Weidner W. et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*, 1999. 5: 421.
36. Liversedge N.H. et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod*, 1996. 11: 1227.
37. Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. *Hum Reprod*, 1997. 12: 113.
38. Weidner W. et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int*, 1985. 40: 5.
39. Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis*, 1996. 23: 671.
40. Aitken R.J. et al. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod*, 1995. 10: 1736.
41. Trum J.W. et al. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril*, 1998. 70: 315.
42. Krieger J.N. et al. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl*, 1996. 17: 310.
43. Weidner W. et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl*, 1991. 26: 173.
44. Christiansen E. et al. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology*, 1991. 38: 545.
45. Giamarellou H. et al. Infectious and chronic prostatitis. *Andrologia*, 1984. 16: 417.
46. Leib Z. et al. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril*, 1994. 61: 1109.
47. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril*, 1995. 63: 1143.
48. Wolff H. et al. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected

by biochemical markers in semen. *J Androl*, 1991. 12: 331.

49. Heidenreich A. et al. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. *Eur Urol*, 2000. 37: 609.
50. Dousset B. et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sIL-2, sIL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod*, 1997. 12: 1476.
51. Huleihel M. et al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril*, 1996. 66: 135.
52. Shimonovitz S. et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod*, 1994. 9: 653.
53. Zalata A. et al. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod*, 1995. 10: 3161.
54. Alexander R.B. et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 1998. 52: 744.
55. Comhaire F. et al. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl*, 1980. 3: 32.
56. Depuydt C.E. et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl*, 1996. 17: 699.
57. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*, 2006. 355: 1690.
58. Wagenlehner F.M. et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*, 2008. 40: 100.
59. Weidner W. et al. Therapy in male accessory gland infection—what is fact, what is fiction? *Andrologia*, 1998. 30 Suppl 1: 87.
60. Comhaire F.H. et al. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl*, 1986. 9: 91.
61. Berger R. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases, in Sexually Transmitted Diseases*. 1984, McGraw-Hill: New York.
62. Berger R.E. et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol*, 1979. 121: 750.
63. Weidner W. et al. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs*, 1987. 34 Suppl 1: 111.
64. National guideline for the management of epididymo-orchitis. *Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases)*. *Sex Transm Infect*, 1999. 75 Suppl 1: S51.
65. Weidner W. et al. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds) *Encyclopedia of Reproduction*, in *Encyclopedia of Reproduction*. 1999, Academic Press: San Diego.
66. Robinson A.J. et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol*, 1990. 66: 642.

Lined area for notes with multiple horizontal ruling lines.

Витаминно-антиоксидантный комплекс «УльтраФертил Плюс (UltraFertile Plus)»

www.ultrafertileplus.ru

www.repro21.ru

www.arabin24.ru

+Плюс

РЕКЛАМА

УльтраФертил

Для Мужчин

Хотите
ребёнка?

Просто
примите
решение.



ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА»
Тел./факс: +7(495)788-77-46
e-mail: pentacraft@mail.ru

- Увеличивает концентрацию и количество сперматозоидов, улучшает подвижность и морфологию спермы
- Доказано: снятие дефицита питательных средств положительно сказывается на производстве спермы и потенции

не является лекарственным средством