

## Клинические рекомендации – Мужское бесплодие – 2021 (21.05.2021) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N46

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: Взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 5

По состоянию на 21.05.2021 на сайте МЗ РФ

Разработчик клинической рекомендации

- Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

### Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМИ – внутриматочные инсеминации

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МЕСА – микрохирургическая аспирация/экстракция сперматозоидов из придатка яичка

МикроТЕСЕ – микрохирургическая экстракция сперматозоидов из яичка

МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

НОА – необструктивная азооспермия

ОА – обструктивная азооспермия

ОАТ-синдром – олигоастенотератозооспермия

ПЕСА – чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка

ПГТ – преимплантационное генетическое тестирование

РЭ – ретроградная эякуляция

ТЕСА – чрескожная аспирация сперматозоидов из яичка

ТЕСЕ – экстракция сперматозоидов из яичка

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

AZF – (azoospermia factor), фактор азооспермии

CFTR – (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) – белок, участвующий в транспорте ионов хлора через мембрану клетки, мутации в гене CFTR приводят к возникновению заболевания муковисцидоз,

MAR-test – смешанная антиглобулиновая реакция, тест на антиспермальные антитела

HLA – (human leucocyte antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены, антигены тканевой совместимости

## Термины и определения

Аспермия – отсутствие эякулята (или ретроградная эякуляция)

Аспирация сперматозоидов из придатка яичка (ПЕСА) – хирургическое вмешательство, включающее аспирацию иглой придатка яичка с целью получения сперматозоидов

Аспирация сперматозоидов из яичка (ТЕСА) – хирургическое вмешательство, включающее аспирацию иглой яичка с целью получения сперматозоидов

Астенозооспермия – процент прогрессивно-подвижных сперматозоидов ниже нормативных значений

Астенотератозооспермия – процент как прогрессивно-подвижных, так и морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений

Азооспермия – сперматозоиды в эякуляте отсутствуют (о наличии азооспермии можно судить после оценки осадка эякулята)

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером. Вмешательства по поводу бесплодия могут быть начаты и ранее 1 года, основываясь на данных медицинского, сексуального и репродуктивного анамнеза, возраста, данных физикального обследования и диагностических тестов. Бесплодие – это заболевание, которое характеризуется наличием препятствия к реализации репродуктивной функции

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – все манипуляции *in vitro* с ооцитами, сперматозоидами или эмбрионами человека с целью репродукции. Эти вмешательства включают в себя, но не ограничиваются перечисляемыми: ЭКО, перенос эмбриона (ПЭ), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ), биопсию эмбриона, преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ), вспомогательный хетчинг, криоконсервацию гамет (ооцитов, сперматозоидов) и эмбрионов, донорство спермы, ооцитов и эмбрионов, циклы с женщиной, вынашивающей беременность.

Гипергонадотропные формы бесплодия – уменьшение выработки сперматозоидов в результате нарушения функции яичек

Гипогонадотропные формы бесплодия – уменьшение выработки сперматозоидов в результате нарушения продукции гипофизарных гормонов

Вторичное бесплодие – состояние, при котором в прошлом удавалось достичь беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без контрацепции зачатие более не происходит

Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) – процедура, во время которой один сперматозоид вводят в цитоплазму ооцита.

Криптозооспермия – сперматозоиды отсутствуют в нативном препарате, но присутствуют в осадке эякулята

Лейкоспермия (лейкоцито-спермия, пиоспермия) – присутствие лейкоцитов в эякуляте выше нормативных значений

Микрохирургическая аспирация/экстракция сперматозоидов из придатка яичка (МЕСА) – хирургическое вмешательство, включающее аспирацию иглой придатка яичка под микрохирургическим контролем с целью получения сперматозоидов

Микрохирургическая экстракция сперматозоида из яичка (микроТЕСЕ) – хирургическое вмешательство, включающее визуализацию семенных канальцев яичка и экстракцию их под микрохирургическим контролем с целью получения сперматозоидов

Некрозооспермия – низкий процент живых и высокий процент неподвижных сперматозоидов в эякуляте

Нормозооспермия – общее число сперматозоидов и процент прогрессивно-подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов равно или выше нормативных значений

Олигоастенозооспермия – общее число и процент прогрессивно-подвижных сперматозоидов ниже нормативных значений

Олигоастенотератозооспермия – общее число сперматозоидов и процент как прогрессивно-подвижных, так и морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений

Олиготератозооспермия – общее число сперматозоидов и процент морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений

Олигозооспермия – общее число сперматозоидов ниже нормативных значений

Патозооспермия или патоспермия – количественные или качественные показатели эякулята не соответствуют нормативным значениям

Первичное бесплодие – состояние, при котором от мужчины не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) – тест, выполняемый для анализа ДНК эмбрионов для HLA-типирования или для определения генетических аномалий.

Тератозооспермия – процент морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений

Фертильность – способность вызвать беременность (зачать плод).

Экстракция сперматозоидов из яичка (TESE) – хирургическое вмешательство, включающее экстракцию ткани яичка с целью получения сперматозоидов

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – последовательность манипуляций, включающая экстракорпоральное оплодотворение ооцитов (включает инсеминацию *in vitro* и ИКСИ)

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

### **1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Бесплодие – это заболевание, характеризующееся невозможностью достичь беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [1].

### **1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Мужское бесплодие может быть идиопатическим или развиваться вследствие [2]:

- врожденных или приобретенных нарушений развития мочеполовых органов;
- злокачественных опухолей;
- инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы;
- повышения температуры в мошонке (например, при варикоцеле);
- эндокринных нарушений;
- генетических отклонений;
- иммунологических факторов
- нарушения эрекции или эякуляции

### **1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Приблизительно 15% сексуально активных и не предохраняющихся от зачатия пар не достигают беременности в течение года [3]. В России частота бесплодных браков колеблется от 8% до 17,2% в различных регионах [4, 5, 6, 7].

### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

N46 – Мужское бесплодие

### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация причин мужского бесплодия строится с учетом локализации нарушения (гипоталамус, гипофиз, яички, придаточные половые железы, семявыносящие пути) и его природы (генетическая, эндокринная, воспалительная, травматическая и др.).

Патогенетическая классификация бесплодия включает в себя следующие группы [8]:

1. секреторное бесплодие, обусловленное врожденными и приобретенными заболеваниями
2. экскреторное бесплодие, обусловленное врожденным или приобретенным нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям:
3. иммунологическое бесплодие.
4. идиопатическое бесплодие (отсутствуют известные причины).

По отношению к основному органу репродуктивной системы, яичку, выделяют претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные причины [9, 10].

### **1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Бесплодие проявляется невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

В течение первых 6 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции зачатие происходит примерно у 80% супружеских пар [11]. Способность к зачатию снижается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, параметры спермы ухудшаются после 35 лет, но способность к зачатию у мужчин остается высокой до 50-летнего возраста [12]. В связи с тем, что у женщин в возрасте после 30 лет способность к зачатию с каждым последующим годом уменьшается (по сравнению с женщинами 20 лет она снижена примерно в 2 раза) обследование по поводу отсутствия беременности у женщины в возрасте старше 35 лет может быть начато через 6 мес активной половой жизни без контрацепции [13].

Диагностические мероприятия при обращении мужчин по поводу невозможности зачатия после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции преследуют следующие цели:

- Подтвердить наличие мужского бесплодия;
- Выяснить причину, препятствующую зачатию (диагностировать заболевание, следствием которого стало развитие бесплодия);

Мужское бесплодие может быть следствием различных заболеваний, многие из которых удается обнаружить при обследовании. Лечение по поводу этих заболеваний может привести к восстановлению репродуктивной функции, однако, это происходит не всегда. Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет не более 6 месяцев. У многих бесплодных мужчин после проведенного обследования причины снижения показателей эякулята остаются нераспознанными, такое бесплодие считается идиопатическим. Факторами неблагоприятного прогноза являются первичное бесплодие, низкие показатели эякулята, длительность бесплодия более 2 лет, а также снижение фертильности партнерши. В связи с этим обследование по поводу бесплодия должно быть начато у мужчин и женщин одновременно, а фертильность женщины необходимо учитывать при планировании диагностики и лечения мужского бесплодия [14, 15].

## 2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется при сборе жалоб и анамнеза для уточнения причины бесплодия получить сведения о частоте половых актов и соответствия времени их проведения интервалу с наибольшей вероятностью зачатия у женщины [16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Вероятность зачатия максимальна при частоте половых актов 2-4 раза в неделю. Интервалы воздержания более 5 дней могут отрицательно влиять на количество сперматозоидов [18, 19]. Для женщины оптимальным для зачатия является 6-дневный интервал, заканчивающийся в день овуляции, наибольшая вероятность зачатия при проведении полового акта за 2-3 дня до овуляции [20, 21].

- Рекомендуется при сборе жалоб и анамнеза для уточнения факторов риска развития бесплодия выяснить у пациента следующее: длительность бесплодия, общее самочувствие, состояние копулятивной функции (полового влечения, эрекции, семяизвержения), наличие детей или беременностей у партнерш в прошлом, сведения об аномалиях развития, наследственных заболеваниях и заболеваниях детского и подросткового возраста, перенесенных и хронических заболеваниях, инфекциях, передаваемых половым путем и воспалительных заболеваниях половых органов (орхита, эпидидимита, простатита), аллергических реакциях, оперативных вмешательствах, лекарственной терапии, неблагоприятных факторах внешней среды и образа жизни, в том числе, профессиональных вредностях, употреблении алкоголя, курении, применении анаболических стероидов, воздействии высоких температур (например, посещение бань, саун), а также результатах предшествующего лечения [16, 17, 22].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Здоровый образ жизни и правильное питание могут способствовать поддержанию нормального качества спермы, а курение, злоупотребление алкоголем, ожирение и психологический стресс оказывают негативное влияние на показатели эякулята [23, 24, 25, 26]. К патозооспермии также может приводить тепловое воздействие на яички [27, 28].

## 2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется при физикальном обследовании мужчин, жалующихся на бесплодие, оценить вторичные половые признаки, особенности телосложения, состояние грудных желез, распределение волосяного покрова, при осмотре наружных половых органов оценить расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала, произвести пальпацию придатков яичек и яичек, семявыносящих протоков, оценить объем яичек, определить наличие или отсутствие варикоцеле [16, 17, 22].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

Основным методом оценки фертильности мужчин является оценка показателей эякулята (спермограмма). Характеристики эякулята являются высоко вариабельными как у одного индивидуума, так и между разными мужчинами. Мужчины с нормальными показателями спермограммы могут оказаться бесплодными вследствие нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов, генетических дефектов и других факторов, препятствующих нормальному формированию, развитию и имплантации эмбриона. Поэтому интерпретацию показателей эякулята следует проводить с учетом клинических данных обследования бесплодной пары. Если показатели эякулята находятся в пределах нормы по критериям ВОЗ, достаточно выполнения однократного исследования. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере в двух анализах, необходимо продолжить обследование у врача-уролога.

При идиопатическом мужском бесплодии на основании различных тестов (тест на присутствие антиспермальных антител в сперме, определение фрагментации ДНК сперматозоидов, определение соотношения гистонов и протаминов, тест на выявление оксидативного стресса сперматозоидов, тест с гиалуроновой кислотой и др.) можно судить о функциональных характеристиках сперматозоидов, а также целостности и состоятельности их генетического материала [16].

- Всем мужчинам с жалобами на бесплодие с целью диагностики рекомендуется выполнять спермограмму согласно руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека 2010 г. [29].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й перцентиль и 95%-й доверительный интервал):

Объем эякулята, мл	1,5 (1,4-1,7)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте ( $10^6$ на эякулят)	39 (33-46)
Концентрация сперматозоидов ( $10^6$ на мл)	15 (12-16)
Общая подвижность (прогрессивно-подвижных и непрогрессивно-подвижных) сперматозоидов, %	40 (38-42)
Прогрессивно-подвижных сперматозоидов, %	32 (31-34)
Жизнеспособность (живых сперматозоидов, %)	58 (55-63)

Морфология сперматозоидов (нормальные формы, %)	4 (3,0-4,0)
Пероксидаза-положительные лейкоциты (10 <sup>6</sup> /мл)	< 1,0

Указанные референсные значения морфологии сперматозоидов валидны при использовании окраски по Папаниколау и "строгих критериев" морфометрии.

Референсное распределение описывает параметры спермы мужчин, партнерши которых забеременели в течение 12 мес после прекращения контрацепции. Это означает, что параметры эякулята, которые лежат в пределах 95% доверительного интервала, не гарантируют фертильность и то, что, мужчины, чьи семиологические характеристики попадают ниже минимальных референсных значений, необязательно бесплодны. При этом фертильными считаются мужчины, от которых наступила беременность, независимо от исхода беременности. В то же время, низкое качество сперматозоидов, обусловленное повреждением ДНК сперматозоидов вследствие оксидативного стресса, может быть причиной раннего прерывания беременности и привычного невынашивания, что клинически соответствует бесплодию [30].

- Всем мужчинам с жалобами на бесплодие с целью диагностики рекомендуется выполнять тест на наличие антиспермальных антител в сперме (смешанную антиглобулиновую реакцию – MAR-тест) согласно руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 г. [29].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: MAR-тест на наличие антиспермальных антител, свидетельствующих о нарушении целостности гематотестикулярного барьера (например, после перенесенной травмы яичка, орхита, вазорезекции и др.) позволяет выявить иммунологические причины бесплодия и снижения подвижности сперматозоидов, а также их способности проходить через цервикальную слизь. Имеются данные о повышении фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с антиспермальными антителами [31].

- При превышении уровня лейкоцитов в эякуляте пациентам рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование эякулята на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы [32, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

- При превышении уровня лейкоцитов в эякуляте пациентам рекомендуется молекулярно-биологическое исследование спермы на хламидии (*Chlamidia trachomatis*), молекулярно-биологическое исследование спермы на микоплазму гениталиум (*Mycoplasma genitalium*), молекулярно-биологическое исследование спермы на микоплазму хоминис (*Mycoplasma hominis*), молекулярно-биологическое исследование спермы на уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) [32, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

- Для исключения у пациента ретроградной эякуляции при азооспермии и объеме эякулята менее 1 мл рекомендуется микроскопическое исследование осадка мочи (исследование постэякуляторной мочи) [16].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- С целью диагностики гипогонадизма пациентам с азооспермией и олигозооспермией рекомендуется выполнять определение уровней гормонов – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и общего тестостерона крови [16].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Забор крови для определения половых гормонов выполняют с 8.00 до 11.00. Для исключения эндокринных причин бесплодия пациентам с азооспермией и олигозооспермией показана консультация врача-эндокринолога.

- Пациентам с азооспермией и олигозооспермией (< 10 млн сперматозоидов/мл) для выявления хромосомных аномалий рекомендуется цитогенетическое исследование (кариотип) и консультация врача-генетика [16, 35].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Нарушение сперматогенеза при мужском бесплодии может быть обусловлено хромосомными аномалиями и генетическими дефектами, их частота наибольшая у пациентов с необструктивной азооспермией. Предполагают, что в регуляцию сперматогенеза вовлечено большое количество генов, многие из которых, вероятно, еще не идентифицированы [36].

- Рекомендуется пациентам с азооспермией и олигозооспермией (< 5 млн сперматозоидов/мл) для выявления генетических дефектов проводить молекулярно-генетическое исследование микроделеции локуса AZF Y-хромосомы [37].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Супружеская пара должна быть информирована о том, что микроделеции Y-хромосомы наследуются сыновьями. Делеции AZF являются причиной нарушения сперматогенеза с диагностическим и прогностическим значением для ТЕСЕ [38]. В случае полной делеции локуса AZFa и/или AZFb вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю, поэтому метод ТЕСЕ противопоказан [39].

- С целью определения рисков развития генетических заболеваний у потомства рекомендуется пациентам с врожденным одно- и двусторонним отсутствием семявыносящих протоков выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови [40].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в случае выявления у мужчины мутации гена CFTR важно также рекомендовать его партнерше выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз). Если окажется, что женщина является носителем такой же мутации, то вероятность рождения ребенка с муковисцидозом или врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока может достигать 50% [41].

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с патозооспермией для уточнения диагноза рекомендуется выполнение УЗИ органов мошонки [42].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В дополнение к физикальному исследованию УЗИ органов мошонки помогает выявить признаки обструкции семявыносящих путей (например, расширение сети яичка, или увеличение придатка яичка с кистозными изменениями), а также исключить или подтвердить наличие варикоцеле, гипоплазии (объем яичек < 12 мл) и обнаружить признаки дисгенезии яичка (например, неоднородность структуры яичка, наличие микрокальцинатов, новообразований). У мужчин с тестикулярной недостаточностью и двусторонними микрокальцинатами, атрофией яичек и крипторхизмом повышен риск развития герминогенных опухолей яичка [43].

- Пациентам с азооспермией и низким объемом эякулята для выявления признаков



дистальной обструкции семявыносящих путей рекомендуется проведение трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [42].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: ТРУЗИ позволяет визуализировать кисты предстательной железы и расширение семенных пузырьков, которое указывает на обструкцию эякуляторных протоков у мужчин с низким объемом эякулята.

## **2.5. Иные диагностические исследования**

Иные диагностические исследования могут быть рекомендованы при наличии показаний после оценки жалоб, сбора анамнеза, проведения физикального обследования, лабораторных диагностических исследований и инструментальных диагностических исследований

## **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Мужчинам, проходящим обследование по поводу бесплодия в браке, у которых были выявлены жалобы, данные анамнеза, объективные признаки, результаты лабораторных или инструментальных исследований, позволяющие диагностировать снижающие фертильность заболевания, показано лечение, направленное на восстановление способности к зачатию естественным путем. При этом необходимо учитывать фертильность женщины, вероятность сохранения у нее шансов зачатия естественным путем в ожидаемые сроки излечения мужа и при наличии показаний рассматривать для преодоления бесплодия в браке внутриматочные инсеминации (ВМИ) или ВРТ.

При ВМИ обработанная в лабораторных условиях сперма помещается в полость матки с целью наступления беременности. ВРТ представляют собой методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма (в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных гамет, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства). Противопоказания и ограничения к применению ВРТ и ВМИ сформулированы в Клинических рекомендациях (протоколе лечения) "Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация". Показаниями к применению ВРТ у бесплодных мужчин являются: необъяснимое бесплодие (бесплодие у мужчин с нормозооспермией при отсутствии женских факторов бесплодия), бесплодие, при котором невозможно применение других методов лечения, бесплодие, не поддающееся лечению в течение 12 месяцев с момента установления диагноза, более высокая вероятность преодоления бесплодия при использовании ВРТ по сравнению с другими методами, необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования, ВИЧ инфицирование у дискордантных пациентов [15].

ВРТ позволяют сохранить репродуктивную функцию мужчинам, которым предстоит снижающее фертильность лечение: оперативное вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия. С целью сохранения репродуктивной функции мужчины может проводиться криоконсервация сперматозоидов спермы, полученной путем мастурбации, а также криоконсервация сперматозоидов, полученных оперативным путем и криоконсервация сперматозоидов в тестикулярной ткани.

### 3.1. Лечение мужского бесплодия при гипогонадотропном гипогонадизме

Гипогонадотропный (центральный) гипогонадизм является следствием недостаточности гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и/или гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) [44]. У взрослых пациентов наиболее частыми причинами гипогонадотропного гипогонадизма являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области и/или перенесенное по их поводу лечение (оперативное вмешательство, лучевая терапия). Среди врожденных (но часто диагностируемых у взрослых) причин гипогонадотропного гипогонадизма наиболее распространенным является синдром Каллмана, который характеризуется аносмией или гипоосмией. Мужчинам с гипогонадотропным гипогонадизмом для уточнения диагноза требуются консультации врача-эндокринолога и врача-генетика.

- Рекомендуется пациентам при гипогонадотропном гипогонадизме для индукции сперматогенеза применять гонадотропин хорионический\*\* и менотропины [45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Пациентам, у которых гипогонадизм развился до наступления пубертатного периода и которые не получали терапию, для достижения нормального сперматогенеза может потребоваться 1-2 года лечения. Для индукции сперматогенеза рекомендуется пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом применять гонадотропин хорионический\*\* в стартовой дозе 1000-2000 МЕ 2-3 раза в неделю в/м. В зависимости от результатов контрольных измерений уровня тестостерона и анализов спермы может потребоваться #повышении дозы до 5000 МЕ 2 раза в неделю в/м. Продолжительность лечения для достижения адекватного тестикулярного объема и сперматогенеза составляет от 6 до 24 месяцев [47]. Исходный тестикулярный объем является предиктором ответа на монотерапию гонадотропином хорионическим\*\*: при объеме менее 5 мл вероятность достижения эффекта мала [48]. При отсутствии эффекта в терапии рекомендуется использовать менотропины в стартовой дозе 75 МЕ 2-3 раза в неделю в/м или п/к, через 6 месяцев дозу можно увеличить до 150 МЕ 3 раза в неделю при необходимости, общая продолжительность лечения составляет 1-2 года [45, 49].

- Для лечения мужского бесплодия не рекомендуется заместительная терапия тестостероном\*\* [50].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Тестостерон\*\* подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, что приводит к нарушению сперматогенеза.

### 3.2. Лечение бесплодия у мужчин с варикоцеле

Варикоцеле чаще встречается у мужчин с отклонениями в спермограмме [51], однако, точной связи между снижением мужской фертильности и наличием варикоцеле не доказано. Мужчинам с бесплодием и нормальными показателями эякулята или мужчинам с субклинической формой варикоцеле лечение по поводу варикоцеле не показано. Оперативное лечение по поводу клинически значимого варикоцеле может привести к улучшению показателей эякулята [52] и снизить степень повреждения ДНК сперматозоидов [53], а также улучшить результаты лечения бесплодия с применением ВРТ [54].

- Оперативное лечение по поводу варикоцеле рекомендуется пациентам с клинически значимым варикоцеле при наличии олигозооспермии и при отсутствии других причин бесплодия с целью улучшения показателей эякулята и повышения вероятности зачатия естественным путем [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Зачатие естественным путем после оперативного лечения по поводу клинически значимого варикоцеле и олигозооспермии происходит примерно у 1 из 7 у мужчин [52]. Назначение витаминов – аскорбиновой кислоты (витамина С), фолиевой кислоты, витамина Е и минеральных добавок (препаратов цинка) после оперативного лечения варикоцеле при мужском бесплодии может повышать шансы на нормализацию параметров спермограммы [57].

### 3.3. Лечение бесплодия у мужчин с обструктивной азооспермией

Обструктивную азооспермию (ОА) наблюдают у пациентов с двусторонним нарушением проходимости семявыносящих путей. При ОА размеры яичек и уровень ФСГ обычно нормальные, а при объективном и инструментальном исследовании могут определяться признаки обструкции: расширение rete testis, увеличение и уплотнение придатков яичек, отсутствие семявыносящих протоков, расширение семенных пузырьков. Принято выделять интратестикулярную обструкцию, обструкцию на уровне придатка яичка, семявыносящих протоков и эякуляторных протоков [58, 59, 60, 61].

- При азооспермии, вызванной приобретенной обструкцией на уровне придатка яичка и/или проксимальной части семявыносящего протока, для восстановления фертильности мужчины рекомендуется выполнение микрохирургической вазовазостомии или тубуловазостомии [62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Последующее восстановление проходимости семявыносящих путей может наступить через 3-18 месяцев.

- Перед выполнением микрохирургической вазовазостомии или тубуловазостомии пациентам рекомендуется аспирировать сперматозоиды придатка яичка и провести криоконсервацию сперматозоидов для последующего их использования с применением ВРТ [64].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

- Для лечения бесплодия у пациентов с азооспермией вследствие обструкции семявыносящих путей на уровне яичка, дистальной части семявыносящего протока или эякуляторного протока, рекомендуется извлечение сперматозоидов хирургическим путем (методами ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ или МЕСА) и последующее применение ВРТ. Этот подход также может быть рекомендован при невозможности или отказе пациента от реконструкции семявыносящих путей. Необходимо обеспечить возможность проведения криоконсервации сперматозоидов, полученных хирургическим путем [64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При азооспермии, обусловленной поствоспалительными обструкциями эякуляторных протоков или их сообщением с кистами предстательной железы может быть проведена трансуретральная резекция выходных отделов эякуляторных протоков в зоне семенного бугорка [61], при этом необходимо обсудить с пациентом низкую эффективность такого лечения в отношении последующего наступления спонтанной беременности по сравнению с аспирацией сперматозоидов и ИКСИ, а также риск развития послеоперационных осложнений: ретроградного семяизвержения и рефлюкса мочи в семявыбрасывающие протоки, семенные пузырьки и семявыносящие протоки.

### 3.4. Лечение бесплодия у мужчин с ретроградной эякуляцией и

## анэякуляцией

Ретроградная эякуляция (РЭ) и анэякуляция (аспермия) в структуре обращений за медицинской помощью по поводу бесплодия в браке составляют менее 3% случаев [66]. При отсутствии эффекта этиотропной терапии эякуляторных нарушений, направленной на восстановление фертильности, с целью лечения бесплодия им показано применение ВРТ.

- Для лечения бесплодия у пациентов с РЭ, рекомендуется использовать в программах ВРТ сперматозоиды, полученные из посткоитальной мочи [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Предварительно (за 12 часов и за 2 часа перед получением эякулята) пациенту с целью ощелачивания мочи и минимизации ее токсического воздействия на сперматозоиды можно рекомендовать выпить стакан воды, в котором предварительно растворена 1 столовая ложка пищевой соды. Непосредственно перед семяизвержением пациент должен помочиться [69].

- У бесплодных мужчин с анэякуляцией, РЭ и отсутствием жизнеспособных сперматозоидов в посткоитальной моче рекомендуется использовать в программах ВРТ сперматозоиды, полученные хирургическим способом методами ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ или МЕСА. Методы ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ или МЕСА следует выполнять только тогда, когда возможна криоконсервация сперматозоидов [68, 70].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: У бесплодных мужчин с анэякуляцией вследствие повреждения спинного мозга для преодоления проблемы бесплодия можно использовать в программах ВРТ сперматозоиды, полученные при вибростимуляции [71] и/или электростимуляции [72]. Эти методы предназначены преимущественно для пациентов с сохраненной дугой рефлекса, а также участков спинного мозга на уровне S2-S4 и T10-T12. Оптимальными кандидатами являются мужчины с поражением спинного мозга выше сегмента T10: у 88% из них пенильная вибростимуляция может привести к получению сперматозоидов, в то время как в остальных случаях ее успех не превышает 15% [73]. Электроэякуляция применяется по аналогичным показаниям и позволяет успешно получить сперматозоиды у 97-100% мужчин с анэякуляцией вследствие повреждения спинного мозга [74].

### 3.5. Лечение бесплодия у мужчин с необструктивной азооспермией

Необструктивная азооспермия (НОА) является следствием тестикулярной недостаточности. При НОА, обусловленной гипогонадотропным гипогонадизмом, возможно консервативное лечение (см. п. 3.1).

- При НОА у пациентов с гипер- и нормогонадотропным гипогонадизмом рекомендуется для лечения бесплодия использовать в программах ВРТ (ИКСИ) сперматозоиды, полученные хирургическим способом методами ТЕСЕ или микро-ТЕСЕ [75].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Вероятность получения у мужчин с НОА сперматозоидов хирургическим путем при открытой биопсии яичка (ТЕСЕ) составляет примерно 50%, следует брать образцы из нескольких участков яичка. Микрохирургическая ТЕСЕ позволяет увеличить вероятность выделения сперматозоидов по сравнению со стандартной ТЕСЕ [76, 77, 78, 79, 80]. Есть данные о том, что результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами,

полученными из эякулята и от мужчин с ОА [81, 82, 83, 84, 85]. Существует озабоченность возможностью передачи от таких мужчин по наследству генетических дефектов, которые не были распознаны при обследовании. Имеются сведения о том, что у детей, рожденных с использованием ИКСИ, повышен риск развития хромосомных aberrаций и врожденных структурных аномалий, переданных от отца и применение ВРТ связано с повышенным риском формирования пороков развития сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, а также церебрального паралича [86, 87]. Супружеская пара должна быть информирована о возможностях преимплантационного генетического тестирования полученных в результате применения ВРТ эмбрионов для оценки рисков рождения ребенка с генетическими дефектами [88].

### **3.6. Лечение мужчин с идиопатическим бесплодием**

Для лечения идиопатического мужского бесплодия доступен большой выбор препаратов для эмпирической терапии, в том числе антиэстрогены и гонадотропины, которые могут способствовать умеренному улучшению качества эякулята и повышению частоты спонтанного наступления беременности [89, 90, 91, 92, 93, 94], однако научная доказательность эффективности их применения ограничена [95]. У мужчин после приема внутрь витаминов (аскорбиновой кислоты (витамина С), витамина Е, витамина А, фолиевой кислоты), минеральных добавок (препаратов цинка и селена), метаболических средств (АТХ – аминокислоты и их производные) – левокарнитина – улучшались параметры эякулята, а также увеличивалась частота наступления беременности и рождения живых детей при применении ВРТ [96, 97, 98, 99, 100]. В качестве предикторов эффективности лечения авторы опубликованных работ использовали оценку продукции гонадотропинов, половых стероидов и активных форм кислорода.

- Пациентам с идиопатическим мужским бесплодием для улучшения показателей эякулята и повышения вероятности зачатия рекомендуется соблюдение здорового образа жизни [101, 102, 103].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Негативное влияние на показатели эякулята у мужчин оказывает стресс [104], повышение температуры мошонки [105], недостаток физической активности [106], диета с низким содержанием богатых витаминами овощей и фруктов, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и витаминов [107, 108, 109].

## **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Мужчинам, у которых в ходе обследования по поводу бесплодия были выявлены снижающие фертильность заболевания, показано лечение, направленное на восстановление способности к зачатию естественным путем. Антибиотикотерапия при инфекционно-воспалительных процессах в половых железах у бесплодных мужчин способна улучшать качественные характеристики сперматозоидов, но данные по восстановлению при этом фертильности неубедительны [110, 111].

Специфическая реабилитация не предусмотрена.

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Специфическая профилактика и диспансерное наблюдение не рекомендуются.

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение оперативного вмешательства (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ, микро-ТЕСЕ, МЕСА) с целью получения сперматозоидов хирургическим путем для последующего применения в программах ВРТ и криоконсервации сперматозоидов

Показания для экстренной госпитализации: нет

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение оперативного вмешательства (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ, микро-ТЕСЕ, МЕСА) с целью получения сперматозоидов хирургическим путем для последующего применения в программах ВРТ и криоконсервации сперматозоидов

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	У мужчины, состоящего в бесплодном браке собран анамнез и проведено физикальное обследование	5	C
2	Пациентам с азооспермией и олигозооспермией выполнено определение уровней ФСГ и общего тестостерона крови	5	C
3	Пациентам с азооспермией и олигозооспермией (< 10 млн сперматозоидов/мл) выполнено цитогенетическое исследование (кариотип)	4	C
4	Пациентам с азооспермией и олигозооспермией (< 5 млн сперматозоидов/мл) выполнено молекулярно-генетическое исследование микроделеции локуса A2F Y-хромосомы	5	C
5	Пациентам с врожденным одно- и двусторонним отсутствием семявыносящих протоков выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови	5	C
6	У бесплодных мужчин с азооспермией извлечение сперматозоидов хирургическим путем методами ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ, микро-ТЕСЕ, МЕСА с целью их применения с использованием ВРТ выполнено в условиях, позволяющих	4	C

произвести криоконсервацию сперматозоидов		
---	--	--

## Список литературы

1. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep; 108(3): 393-406.
2. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
3. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 37.
4. Филлипов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002; (3): 47.
5. Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010; 1 (40): 37-39.
6. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. *Acta Biomed Sci (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН)*. 2014; 4(98): 54-58.
7. Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения республики Бурятия: результаты популяционного исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2(4): 14-21.
8. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. – М.: Литтерра-2006. – С. 52-96.
9. Урология по Дональду Смиту / под ред. Э. Танаго и Дж. Маканинича. – М.: Практика, 2005.
10. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. – М., 2000
11. Gnoth C., Godehardt D., Godehardt E., et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003; 18(9): 1959 – 66.
12. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2013 Jan; 99(1): 63.
13. Menken J., Trussell J., Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986; 233(4771): 1389 – 94
14. Pierik, F.H., Van Ginneken A.M., Dohle G.R., et al. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl*, 2000. 23: 340.
15. Корнеев И.А., Зассеев Р.Д., Исакова Э.В. и др. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(4): 59-65.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar; 103(3): e18 – 25.
17. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. *Урология*. 2017; 2 (приложение 2): 4 – 19.
18. Levitas E., Lunenfeld E., Weiss N., et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril*. 2005; 83(6): 1680 – 6.
19. Elzanaty S., Malm J., Giwercman A. Duration of sexual abstinence: epididymal and accessory sex gland secretions and their relationship to sperm motility. *Hum Reprod*. 2005; 20(1): 221 – 5.
20. Wilcox A.J., Weinberg C.R., Baird D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7; 333(23): 1517 – 21.

21. Wilcox A.J., Dunson D., Day Baird D. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study *BMJ*. 2000 Nov 18; 321(7271): 1259-1262.
22. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
23. Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*. 2016 Oct; 70(4): 635-645.
24. Ricci E., Al Beitawi S., Cipriani S., et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jan; 34(1): 38-47.
25. Sermondade N., Faure C., Fezeu L., et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 May-Jun; 19(3): 221 – 31.
26. Li Y., Lin H., Li Y., Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. 2011 Jan; 95(1): 116 – 23.
27. Povey A.C., Clyma J-A, McNamee R., et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. *Hum Reprod*. 2012; 27(9): 2799 – 806.
28. Hamerezaee M., Dehghan S.F., Golbabaee F., et al. Assessment of Semen Quality among Workers Exposed to Heat Stress: A Cross-Sectional Study in a Steel Industry. *Saf Health Work*. 2018 Jun; 9(2): 232-235.
29. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
30. Zhao J., Zhang Q., Wang Y., Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014; 102: 998-1005 e1008.
31. Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies// *Journal of Reproductive Immunology*, 2015, 112: 95-101 Heck M.L., Check J.H., Katsoff D., Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. *Arch Androl*. 2000 Nov-Dec; 45(3): 125 – 30.
32. Lin H.P., Lu H.X. [Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis]. [Article in Chinese] *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007 Jul; 13(7): 628 – 31.
33. Sandoval J.S., Raburn D., Muasher S. Leukocytospermia: overview of diagnosis, implications, and management of a controversial finding. *Middle East Fertil Soc J* 2013; 18: 129 – 34.
34. Божедомов В.А., Семенов А.В., Коньшев А.В. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-anamnestические и микробиологические аспекты. *Урология* 2015; (1): 70 – 8
35. Vincent, M.C., Daudin M., De M.P., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*, 2002. 23: 18.
36. Nuti F., Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*, 2008. 16: 504.
37. Krausz, C., Hoefsloot L., Simoni M., Tiittelman F.; European Academy of Andrology; European Molecular Genetics Quality Network. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*, 2014. 2: 5.
38. Krausz, C., DegL'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*, 2006. 11: 3049.
39. Hopps C.V., Mielnik A., Goldstein M., et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*. 2003 Aug; 18(8): 1660 – 5.
40. Barratt C.L.R., Bjoerndahl L., De Jonge C.J., et al. The diagnosis of male infertility: an



analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1; 23(6): 660-680.

41. Krausz, C., Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl*, 2007. 53: 125.

42. Lotti, F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reprod Update*, 2015. 21: 56.

43. van Casteren, N.J., Looijenga L.H., Dohle G.R. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *IntJAndrol*, 2009. 32: 279.

44. Bianco, S.D., Kaiser U.B. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*, 2009. 5: 569.

45. Dwyer, A.A., Raivio T., Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015. 29: 91.

46. Rastrelli G., Corona G., Mannucci E., Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014 Nov; 2(6): 794-808.

47. Warne D.W., Decosterd G., Okada H., et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009 Aug; 92(2): 594-604.

48. Burris A.S., Rodbard H.W., Winters S.J., Sherins R.J. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jun; 66(6): 1144 – 51.

49. Vicari E., Mongioi A., Calogero A.E. et al. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism-- long-term follow-up. *Int J Androl*. 1992 Aug; 15(4): 320 – 9.

50. Crosnoe L.E., Grober E., Ohl D., Kim E.D. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2013 Jun; 2(2): 106 – 13.

51. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril*, 1992. 57: 1289.

52. Agarwal, A., Deepinder F., Cocuzza M., et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 2007. 70: 532.

53. Zini, A., Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril*, 2011. 96: 1283.

54. Sonmeza M.G., Haliloglub A.H. Role of varicocele treatment in assisted reproductive technologies *Arab J Urol*. 2018 Mar; 16(1): 188-196.

55. Kroese A.C., de Lange N.M., Collins J., Evers J.L. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17; 10:

56. Kirby E.W., Wiener L.E., Rajanahally S., et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016 Nov; 106(6): 1338-1343.

57. Wang J., Wang T., Ding W., et al. Efficacy of antioxidant therapy on sperm quality measurements after varicocelectomy: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2019 Nov; 51(10): e13396.

58. Hendry, W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*, in Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. 1997, Springer Verlag: Berlin.

59. Hendry W.F., Parslow J.M., Stedronska I. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol*. 1983 Dec; 55(6): 785 – 91.

60. Schlegel P.N., Shin D., Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol*. 1996 May; 155(5): 1644 – 8.

61. Schroeder-Printzen I., Ludwig M., Kohn F., Weidner W. Surgical therapy in infertile men

with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod.* 2000 Jun; 15(6): 1364 – 8.

62. Peng, J., Zhang Z., Yuan Y., et al. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. *Hum Reprod*, 2017. 32: 284.

63. Kolettis, P.N., Thomas Af fr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*, 1997. 158: 467.

64. Schroeder-Printzen I., Zumbe J., Bispink L., et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod.* 2000 Dec; 15(12): 2531 – 5.

65. Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol.* 2011 Sep-Oct; 37(5): 570 – 83.

66. Andrology, In: Nieschlag E., Behre H.M. and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, in *Male reproductive health and dysfunction*. 2010, Springer Verlag: Berlin.

67. Meacham R.B. Strategies for enhancing sperm survival in specimens obtained from patients with retrograde ejaculation. *Androl.* 2005; 26(2): 174 – 5.

68. Корнеев И.А., Засеев Р.Д. Преодоление бесплодия у мужчин с ретроградной эякуляцией и анэякуляцией // *Урологические ведомости*. – 2017. – Т. 7. – N 2. – С. 10-15.

69. Arafa M., El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med.* 2008; 5(1): 194-198.

70. Abdel-Hamid I.A., Ali O.I. Delayed Ejaculation: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *World J Mens Health.* 2018 Jan; 36(1): 22-40.

71. Brindley G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia.* 1981; 19(5): 299-302.

72. Elliott, S. Treatment of anejaculation. In: Colpi G.M., Balerna M. (eds). *Treating Male Infertility: New Possibilities*, in *Treating Male Infertility: New Possibilities*. 1994, Karger AG: Basel.

73. Ohl D.A., Ouallich S.A., Sonksen J., et al. Anejaculation: an electrifying approach. *SeminReprod Med.* 2009; 27(2): 179-185. doi: 10.1055/S-0029-1202307.

74. Brackett N.L., Lynne C.M., Ibrahim E., et al. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(30): 162-172. doi: 10.1038/nrurol.2010.7.

75. Bernie, A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2015. 104: 1099.

76. Deruyver, Y., Vanderschueren D., Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*, 2014. 2: 20.

77. Marconi, M., et al. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" nonobstructive azoospermia. *Eur Urol*, 2012. 62: 713.

78. Schlegel, P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*, 1999. 14: 131.

79. 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 nonobstructive azoospermic men. *Asian J Androl*, 2013. 15: 795.

80. Ben-Yosef, D., Yogev L., Hauser R., 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.

81. Borges, E., Jr., Rossi-Ferragut L.M., Pasqualotto F.F. et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J.*, 2002. 120: 122.
82. Ghanem, M., Berker B., Sukur Y.E., 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.
83. Gil Salom, M. [Spermatoc recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. *Arch Esp Urol*, 2004. 57: 1035.
84. Schwarzer, J.U., Fiedler K., v Hertwig I., et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int*, 2003. 70: 119.
85. Belva, F., et al. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Hum Reprod*, 2011. 26: 1752.
86. Davies, M.J., Moore V.M., Willson K.J., et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1803.
87. Van Steirteghem, A., Bonduelle M., Devroey P., Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update*, 2002. 8: 111.
88. Krausz, C., et al. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*, 2015. 150: R159.
89. Imamovic Kumalic, S., et al. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. [Review]. *BioMed Research International*, 2014. 426951.
90. Jung J.H., Seo J.T. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? *ClinExpReprod Med*. 2014 Sep; 41(3): 108 – 14.
91. Chehab M., Madala M., Trussell J.C. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertility and Sterility*, 2015, Vol. 103, No. 3: 595-604.
92. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е. и соавт. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения. *Урология*. 2018; 5: 53-59.
93. Chua, M.E., Escusa K.G., Luna S., et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*, 2013. 1: 749.
94. Santi, D., Granata A.R., Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A metaanalysis. *Endocrine Connections*, 2015. 4: R46.
95. Tournaye, H., Krausz C., Oates R.D. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017. 5: 554.
96. Salas-Huetos, A., et al. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*, 2017. 23: 371.
97. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D., et al. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Apr; 75(4): 615-625
98. Imamovic Kumalic S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 426951.
99. Smiths R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Issue 3. Art. No.: CD007411.
100. Majzoub A., Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol*. 2018 Jan 2; 16(1): 113-124.

101. Hayden R.P., Flannigan R., Schlegel P.N. The Role of Lifestyle in Male Infertility: Diet, Physical Activity, and Body Habitus. *Curr Urol Rep.* 2018 May 17; 19(7): 56.

102. Iacqua A., Izzo G., Emerenziani G.P., et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Nov 26; 16(1): 115.

103. Salas-Huetos, A., et al. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*, 2017. 23: 371.

104. Gollenberg A.L., Liu F., Brazil C., et al. Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress. *Fertil Steril.* 2010; 93: 1104-1111.

105. Garolla A., Torino M., Sartini B. et al. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 877-885.

106. Vaamonde D., Da Silva-Grigoletto M.E., Garcia-Manso J.M., et al. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Phys.* 2012; 112: 3267-3273.

107. Mendiola J., Torres-Cantero A.M., Moreno-Grau J.M., et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 2009; 91: 812-818.

108. Ricci E., Al-Beitawi S., Cipriani S., et al. Dietary habits and semen parameters: a systematic narrative review. *Andrology.* 2018; 6: 104-116.

109. Karayiannis D., Kontogianni M.D., Mendorou C., et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. *Hum Reprod.* 2017; 32: 215-222.

110. Henkel R. Infection in fertility// *Male infertility*. Ed. S.J. Parekattil, A. Agarwal, 2012, Springer; p. 261-272.

111. Weidner W., Th. Diemer, W. Wagenlehner. *Male urogenital infection//Clinical Uro-Andrology*. Ed. V. Mirone – Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London, 2015, p. 205-212.

Приложение А1

### **Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. Ахвледиани Ника Джумберович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Аполихин Олег Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России

3. Бабенко Алина Юрьевна., д.м.н., гл.н.с., руководитель НИЛ диabetологии института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова

4. Боголюбов Сергей Владимирович, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения ВРТ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" МЗ РФ, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" МЗ РФ, директор андрологической группы клиники NGC, Москва

5. Божедомов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова", ведущий научный сотрудник ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель по андрологии и репродукции ФГБУ "Поликлиника N 3" Управления делами президента Российской Федерации

6. Виноградов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН

7. Газимиев Магомед-С Алхазурович, д.м.н., профессор, Директор института электронного медицинского образования. Заместитель директора института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исполнительный директор, зам. председателя Российского общества урологов

8. Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор кафедры АГПиР ФПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" МЗ РФ.

9. Ефремов Евгений Александрович, д.м.н., заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

10. Жуков Олег Борисович, Руководитель урологического направления АО "Европейский Медицинский Центр", доцент кафедры эндоурологии ФПК медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН

11. Епанчинцева Елена Александровна, к.м.н., с.н.с. лаборатории эндокринологии ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины", врач-эндокринолог Новосибирский центр репродуктивной медицины" группа компаний "Мать и дитя"

12. Камалов Армаис Альбертович, профессор, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова

13. Кинунен Анна Александровна, врач-генетик, Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения "Диагностический центр (медико-генетический)", Международный центр репродуктивной медицины.

14. Коган Михаил Иосифович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии РостГМУ

15. Корнеев Игорь Алексеевич, д.м.н., профессор, кафедра урологии ФГБОУВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины

16. Корсак Владислав Станиславович, д.м.н., профессор, Президент Российской ассоциации репродукции человека, генеральный директор Международного центра репродуктивной медицины

17. Красняк Степан Сергеевич, м.н.с. отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, ответственный секретарь Профильной комиссии Минздрава России по репродуктивному здоровью

18. Моисеева Ирина Валерьевна, зав. отделением ВРТ, врач акушер-гинеколог высшей категории ГБУЗ "МЦ "Династия"; главный специалист Министерства здравоохранения Самарской области по репродуктивному здоровью

19. Петрищев Владлен Станиславович, врач уролог-андролог высшей категории,

Европейский Медицинский Центр, Москва

Приложение А2

## Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врач – уролог
- Врач – акушер-гинеколог
- Врач-эндокринолог
- Врач-генетик
- Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Таблица П.1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица П.2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с

	применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица П.3 Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

### Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава РФ от 30.08.2012 N 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 12.02.2013 N 27010).

2. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения). Утверждены 28 декабря 2018 г., направлены МЗ РФ для использования в работе 15 февраля 2019 (N 15-4/н/2-1217).

#### Алгоритмы действий врача



#### Информация для пациента

##### Что такое мужское бесплодие?

О бесплодии говорят тогда, когда женщина в сексуально и не использующей



контрацепцию паре не получает желаемой беременности в течение года. Если причина, по которой зачатие не происходит кроется в мужчине – бесплодие называют мужским. К мужскому бесплодию могут привести разные причины, например, аномалии развития или нарушения функции яичек, генетические дефекты и хромосомные аномалии, эректильная дисфункция и расстройства семяизвержения, заболевания эндокринной системы, последствия травм и приема некоторых лекарственных препаратов, новообразования.

Обследование по поводу бесплодия в браке мужчине и женщине следует проводить одновременно. В ходе обследования можно обнаружить причину бесплодия и назначить медикаментозное или хирургическое лечение, которое поможет восстановить репродуктивную функцию. Если причина бесплодия остается неясной или назначение лечения невозможно для преодоления проблемы бесплодия в браке можно использовать вспомогательные репродуктивные технологии.

Приложение Г1-ГN

### **Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты не рекомендуются.

Новые, изданные в 2020-2021 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

[http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie\\_rekomendacii\\_protokoly\\_lechenija/54](http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54).



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.