

## МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили, Р.А. Тхагапсоева  
Кафедра урологии ГОУ ВПО "РГМУ им. Н.И. Пирогова" Росздрава, Москва

*Не менее чем в половине случаев бесплодие пары связано с нарушениями сперматогенеза. Наиболее частыми причинами развития мужского бесплодия являются варикоцеле, воспалительные заболевания половой системы, гормональные нарушения и крипторхизм. В значительном числе случаев установить причину мужского бесплодия не удается. На сегодняшний день общепризнанных методов медикаментозного лечения идиопатической формы мужского бесплодия не существует и достаточно часто его терапия носит эмпирический характер. Вспомогательные репродуктивные технологии являются высокоэффективными методами лечения бесплодия, но характеризуются высокой стоимостью и инвазивностью.*

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, варикоцеле, спермограмма, вспомогательные репродуктивные технологии

**Б**есплодие определяют как неспособность пары зачать ребенка после одного года регулярной (не менее 3 раз в месяц) половой жизни без предохранения. Частота встречаемости данной патологии составляет около 15 % [1]. Считаем необходимым остановиться на некоторых особенностях бесплодия, непосредственно вытекающих из приведенного определения.

Во-первых, бесплодие – это клинический диагноз. Он не может быть установлен только на основании каких-либо лабораторных данных, которые могут лишь указывать на возможную причину бесплодия.

Во-вторых, данное заболевание касается пары, при этом один или даже оба партнера могут быть в состоянии зачать ребенка с другим человеком. Согласно существующим статистическим данным, примерно в 20 % случаев бесплодие обусловлено только мужским фактором, в 50 % – только женским, а в оставшихся 30 % имеет место сочетанное нарушение [1]. Таким образом, нарушения сперматогенеза играют роль не менее чем в половине случаев бесплодия.

В-третьих, сам по себе термин “бесплодие” не вполне корректен, т. к. буквально означает полную неспособность к зачатию, в то время как в большинстве случаев речь идет лишь о снижении его вероятности. В связи с этим для обозначения обсуждаемой проблемы предложены другие термины, такие как “субфертильность”

и “сниженная плодовитость”, хотя широкого распространения они пока не получили [1]. Вообще следует помнить, что суждения о фертильности или способности к зачатию того или иного пациента носят скорее предположительный характер, что во многом определяет и подходы к ведению больных, о чем речь пойдет ниже.

Изложенные выше статистические данные позволяют представить масштаб проблемы мужского бесплодия (МБ). Это определяет актуальность данного вопроса не только для врачей урологов, но и для здравоохранения и общества в целом.

### Этиология и патогенез

Наиболее часто встречающиеся причины МБ представлены в *табл. 1*. В отечественной литературе принято разделять все случаи МБ на секреторные и экскреторные (обструктивные) [2]. На наш взгляд, выделение последней группы является оправданным, тогда как термин “секреторное бесплодие” не вполне корректен в связи с большим количеством возможных причин подобного нарушения. Необходимо также отметить, что не менее чем в 25 % случаев МБ современные методы обследования не позволяют выявить причину нарушений [3]. Подобным пациентам устанавливают диагноз идиопатического бесплодия. Предполагается, что данная форма нарушения фертильности является результатом комплексного воздействия неблагоприятных фак-

торов окружающей среды, а также не известных в настоящее время заболеваний.

Среди выявленных причин мужского бесплодия наиболее частой является варикоцеле – расширение вен гроздевидного сплетения семенного канатика. Несмотря на то что способность варикоцеле вызывать мужское бесплодие известна уже давно, в этом вопросе все еще много неясного. В частности, известно, что варикоцеле широко распространено и встречается у значительной части (8–13 %) мужчин без нарушений сперматогенеза [4], хотя при МБ его частота существенно выше (25–40 %) [5]. Предполагается, что для развития нарушений сперматогенеза в результате варикоцеле необходимы дополнительные факторы; кроме того, не исключено, что существуют различные формы данного заболевания. Не выяснены окончательно и механизмы, вызывающие нарушения фертильности у больных варикоцеле, при этом наибольшее значение в настоящее время придают изменениям температуры и гемодинамики в ткани яичек [6].

Роль инфекционных агентов в развитии МБ продолжает оставаться спорной. Факт, что вирусный орхит и туберкулезный эпидидимит могут приводить к бесплодию, не вызывает сомнений, однако значение других инфекций окончательно не установлено. В частности, сегодня нельзя однозначно утверждать, что *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и другие возбудители инфекций муж-

ской половой системы оказывают негативное влияние на фертильность. Литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы [7–9].

Значение крипторхизма в развитии МБ сомнений не вызывает. Его частота в анамнезе мужчин, страдающих бесплодием, значительно превышает таковую в общей популяции (9,4 и 2,4 % соответственно) [10].

Доля генетических нарушений среди причин развития МБ относительно невелика, однако среди мужчин с полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте (азооспермия) они встречаются достаточно часто (до 20 % случаев) [11]. Нередко азооспермию также вызывают обструкция половых путей (эксреторное бесплодие) и тяжелые гормональные нарушения.

Патогенез МБ изучен недостаточно. На сегодняшний день принято считать, что различные, в т. ч. неизвестные (при идиопатической форме), этиологические факторы запускают в целом схожие патогенетические процессы, конечным итогом которых является снижение количества и/или качества сперматозоидов [12]. Исключениями являются отдельные формы МБ, характеризующиеся специфическим патогенезом, в частности нарушения эксреторного характера, при которых затруднен транспорт сперматозоидов по половым путям, а также тяжелые гормональные сдвиги, характеризующиеся резким угнетением сперматогенеза.

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития МБ

в настоящее время считают окислительный стресс. Его причиной является аномальное накопление молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме, – т. н. активных форм кислорода (АФК; reactive oxygen species). В норме образование АФК сбалансировано действием различных антиоксидантных систем, однако при патологии в ткани яичек имеет место избыток АФК, поражающих чувствительные к окислительному стрессу клетки сперматогенеза. Наиболее активно синтез АФК происходит в лейкоцитах и незрелых гаметах, что объясняет подтвержденное рядом исследований значение окислительного стресса в развитии бесплодия при воспалительных заболеваниях мужской половой системы [13], варикоцеле [14] и гормональных нарушениях [15].

Антиоксидантная система семенных канальцев включает ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу), мелкие молекулы (токоферолы, каротины, аскорбиновую кислоту) и белки-хелаторы (транс-, лактоферрин, церулоплазмин) [16]. При развитии дисбаланса и усилении окислительного стресса АФК, выйдя из-под контроля антиоксидантной системы, повреждают различные структуры клеток сперматогенеза, включая ДНК, мембраны и различные внутриклеточные белки [12]. Результатом этого процесса в яичках становится повреждение сперматозоидов, приводящее к их гибели, нарушениям структуры и/или функциональных качеств (под-

вижности и способности к оплодотворению).

Другим важным патогенетическим механизмом развития МБ является усиление процесса апоптоза – запрограммированной клеточной гибели. В норме про- и антиапоптотические факторы находятся в равновесии, которое нарушается под действием обсуждавшихся выше этиологических факторов. Усиление апоптоза в ткани яичек выявлено при различных формах МБ, включая варикоцеле, воспалительные процессы и гормональные нарушения [17–19].

В течение достаточно долгого времени активно изучается еще один механизм развития МБ – образование антиспермальных антител (АСА). АСА могут появляться в результате вазектомии, обструкции половых путей, травмы, перекрута или опухоли яичка, а также инфекционного поражения [20]. Необходимо отметить, что роль АСА в развитии МБ остается не вполне ясной. К примеру, они обнаруживаются у 26–55 % больных и 19 % здоровых мужчин [21]. Кроме того, попытки лечения мужчин, страдающих бесплодием и имеющих АСА, с применением иммуносупрессивных препаратов не увенчались успехом [21]. Возможным объяснением этих противоречий является гетерогенность АСА. Можно предполагать, что отдельные формы АСА действительно могут являться причиной МБ [22], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таблица 1. Основные причины МБ

<b>Нарушения функции яичек</b>	
Врожденные	Делеции Y хромосомы. Синдром Кляйнфельтера. Синдром ХУ. Крипторхизм. Врожденная анорхия. Врожденная недостаточность 5α-редуктазы. Варикоцеле. Синдром Нунана
Приобретенные	Орхит. Травма яичек. Перекрут семенного канатика. Опухоли яичек. Кастрация. Ретроперитонеальный фиброз. Системные заболевания (почечная недостаточность, печеночная недостаточность). Токсическое действие медикаментозных препаратов (цитотоксические препараты, алкоголь, кетоконазол, спиронолактон) и других веществ (дибромхлорпропан, кадмий, свинец, эстрогены). Лучевое воздействие. Гипертермия
<b>Гормональные нарушения</b>	
Врожденные	Врожденный дефект синтеза гонадолиберина (синдром Кальмана). Гемохроматоз. Синдромы Прадера-Вилли и Лоуренса–Муна–Бидля
Приобретенные	Опухоли и кисты гипоталамуса и гипофиза. Саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез с поражением гипофиза или гипоталамуса. Травмы черепа, состояния после оперативных вмешательств и облучения области черепа. Гиперпролактинемия. Медикаментозные препараты с гормональной активностью
<b>Эксреторное (обструктивное) бесплодие</b>	Заболевания придатка яичка (инфекция, травмы). Аномалии семявыносящего протока (врожденное отсутствие, синдром Юнга, вазектомия). Нарушения эякуляции
<b>Идиопатическое бесплодие</b>	

Таблица 2. Обследование больных МБ

<b>Анамнез</b>	Длительность бесплодия. Зачатия в прошлом. Частота и особенности половой жизни. Общее состояние здоровья. Наличие заболеваний, способных вызывать бесплодие. Употребление алкоголя, курение
<b>Общий осмотр</b>	Размер яичек. Наличие придатков яичек и семявыносящих протоков. Наличие варикоцеле
<b>Инструментальные и лабораторные методы обследования</b>	Спермограмма. Исследование гормонального статуса. Ультразвуковое исследование мошонки. Другие методы обследования, нацеленные на выявление специфических нарушений

**Диагностика**

Основные компоненты обследования пациентов с МБ представлены в табл. 2. При сборе жалоб и анамнеза необходимо уделять особое внимание наличию у пациента заболеваний и факторов риска, способных стать причиной нарушений сперматогенеза. Также важно выяснить уровень знаний больного о физиологических аспектах оплодотворения.

Важнейшим этапом обследования мужчины, страдающего бесплодием, является выполнение спермограммы. Для оценки результатов данного исследования наиболее широко в настоящее время применяются критерии ВОЗ. Согласно этим критериям, нормой считают концентрацию сперматозоидов более  $20 \times 10^6$ /мл, долю прогрессивно подвижных сперматозоидов – 50 % и более, а морфологически нормальных – 30 % и более [23]. При этом падение ниже нормальных значений концентрации сперматозоидов называют олигозооспермией, количества прогрессивно подвижных сперматозоидов – астенозооспермией, а числа морфологически нормальных сперматозоидов – тератозооспермией. При полном отсутствии сперматозоидов в эякуляте устанавливается диагноз азооспермии, а при отсутствии эякулята – аспермии.

Следует, впрочем, отметить, что эти пороговые значения недостаточно обоснованы с позиций доказательной медицины. Так, в исследовании Ombelet W. и соавт. [24] проведено сравнение показателей спермограммы в группах здоровых мужчин, партнеров которых находились на 18–20-й неделе беременности, и пациентов, страдающих бесплодием. Проведенный авторами статистический анализ показал, что оптимальной для разграничения этих двух групп мужчин оказалась концентрация сперматозоидов  $34 \times 10^6$ /мл (чувствительность – 62,5 %, специ-

фичность – 73,6 %). В то же время Purvis K. и соавт. показали, что при длительном наблюдении 52 % мужчин с концентрацией сперматозоидов ниже  $20 \times 10^6$ /мл и 40 % – с концентрацией ниже  $10 \times 10^6$ /мл оказались способными к зачатию [25].

Содержание лейкоцитов, по данным спермограммы, не должно превышать  $1 \times 10^6$ /мл; превышение этого показателя (пиоспермия) указывает на наличие воспалительного процесса.

С учетом высокой вариабельности показателей спермограммы для получения объективной картины у каждого пациента рекомендуют выполнять не менее двух последовательных исследований.

Kruger T.F. и соавт. предложили свои критерии для оценки результатов спермограммы. Эти критерии позволяют прогнозировать успех применения вспомогательных репродуктивных технологий, которые получают все более широкое применение. В частности, по их мнению, содержание нормальных сперматозоидов должно превышать 14 % [26].

При наличии соответствующих показаний возможно выполнение и других методов обследования, включая определение уровней гормонов (фолликулостимулирующего – ФСГ, лютеинизирующего – ЛГ, тестостерона, эстрогена, прогестерона, пролактина), ультразвуковое исследование органов мошонки, генетические исследования и др. Следует отметить, что такие широко применявшиеся ранее методы обследования, как посткоитальный тест и выявление АСА, в настоящее время не рекомендуются для рутинного использования [12]. Это вызвано тем, что их влияние на тактику лечения минимально.

**Лечение**

В лечении МБ выделяют два основных подхода. Первым является эти-

отропный подход, нацеленный на устранение причины заболевания.

Очевидно, что такой подход возможен далеко не во всех случаях. При пиоспермии большинство авторов считают оправданным проведение антибактериальной терапии, хотя эффективность подобного лечения продолжает оставаться спорной. Гормональные нарушения подлежат соответствующей терапии, направленной на их коррекцию [12].

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о влиянии хирургической коррекции варикоцеле на вызванные им изменения сперматогенеза. Традиционно принято рассматривать отклонения в спермограмме при варикоцеле как показание к оперативному лечению. В то же время в ряде исследований улучшения сперматогенеза после операции у больных с варикоцеле отмечено не было. Мета-анализ таких работ позволил сделать вывод, что при сочетании варикоцеле с нарушениями сперматогенеза оперативное лечение не показано [27]. В дальнейшем это заключение подверглось масштабной критике; в частности, в работе Ficağa V. и соавт. [28] показано, что в указанный мета-анализ был включен ряд работ с серьезными методологическими недостатками, причем именно эти статьи подтвердили недостаточную эффективность оперативного лечения варикоцеле. Таким образом, несмотря на сохранение некоторых противоречий, в настоящее время хирургическое вмешательство, прежде всего венозная микрохирургия, считается стандартным методом лечения нарушений сперматогенеза у больных варикоцеле.

Как уже отмечалось выше, в значительной части случаев причину МБ установить не удастся. Кроме того, многим пациентам этиотропное лечение не помогает (прежде всего это касается больных с варикоцеле). В таких случаях назначают эмпири-

ческое лечение, нацеленное на коррекцию патогенетических механизмов нарушения сперматогенеза, которые, как говорилось выше, являются общими для большинства форм бесплодия.

Прежде чем перейти к описанию различных методов эмпирической или патогенетической терапии, необходимо остановиться на методологических особенностях исследования эффективности этих методов в лечении МБ.

Во-первых, в отсутствие лечения частота зачатия в парах, страдающих бесплодием, вызванным нарушением сперматогенеза, составляет около 1 % в месяц, а при наблюдении в течение 3 лет достигает 26 % [29]. Таким образом, во многих случаях сложно судить о том, связано ли зачатие с проводимым лечением.

Во-вторых, с учетом представленных выше данных о недостаточной взаимосвязи между показателями спермограммы и вероятностью зачатия результаты многих исследований, в которых эффективность препаратов оценивали по динамике изменения спермограммы, в настоящее время ставятся под сомнение. Нередко эти результаты не подтверждаются работами, в которых эффективность оценена по частоте развития беременностей.

Среди методов эмпирического лечения МП видное место занимает гормональная терапия.

Хорошо известно, что андрогены, прежде всего тестостерон, играют важную роль в формировании мужской половой системы и вторичных половых признаков. В то же время роль тестостерона в сперматогенезе представляется достаточно сложной, и при введении в больших дозах он подавляет синтез сперматозоидов за счет угнетения выделения ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи. В прошлом предпринимались попытки использовать тестостерон в лечении МБ, однако в плацебо-контролируемых исследованиях показано, что подобное лечение не только не повышает вероятности зачатия, но нередко ухудшает показатели сперматогенеза [30].

Наиболее оправданным с патогенетической точки зрения является применение при мужском бес-

плодии гонадотропных препаратов, т. е. веществ, обладающих качествами ФСГ и/или ЛГ. Однако, несмотря на то что в ряде проведенных ранее исследований показано улучшение показателей спермограммы и даже повышение частоты зачатий на фоне введения гонадотропных препаратов, эти эффекты не были подтверждены в плацебо-контролируемых работах [29, 31]. Ни один из препаратов, включая хориональный гонадотропин, менопаузальный гонадотропин и рекомбинантные ЛГ и ФСГ, не обеспечивал статистически достоверного увеличения вероятности зачатия. Напомним, в данном случае речь идет о применении указанных препаратов у мужчин без явных гормональных нарушений, при наличии которых они, естественно, высокоэффективны.

Схожая ситуация имеет место и в отношении других широко применяемых в клинической практике препаратов для лечения МБ – антиэстрогенов кломифена и тамоксифена. Показанное в ряде неконтролируемых исследований их положительное влияние на показатели спермограммы и частоту развития беременности не нашло подтверждения в плацебо-контролируемых работах [29, 32].

Представленные выше сведения о важности окислительного стресса в патогенезе МБ стали предпосылкой к изучению эффективности различных антиоксидантов в лечении данного заболевания. В нескольких работах была изучена эффективность глутатиона и лейкопена – веществ, обладающих выраженной антиоксидантной активностью. К сожалению, эти исследования имели ряд методологических недостатков, затруднивших трактовку их результатов. Тем не менее следует отметить, что применение указанных препаратов приводило к улучшению показателей спермограммы [29, 33, 34].

Еще одной группой широко применяемых антиоксидантных средств являются витамины. Наиболее широкое применение в лечении МБ в клинической практике имеет витамин Е. Действительно, по данным ряда работ, прием этого витамина позволял улучшить многие показатели спермограм-

мы, прежде всего подвижность сперматозоидов [35]. К сожалению, эти эффекты не были подтверждены в плацебо-контролируемых исследованиях. Так, Rolf С. и соавт. провели двойное слепое исследование, в котором изучали эффективность перорального приема витамина Е у больных с астенозооспермией [36]. Пациенты получали препарат в течение 56 дней, после чего авторы не обнаружили статистически значимых изменений параметров спермограммы или фактов зачатия. Следует отметить, что продолжительность периода наблюдения в данном исследовании могла быть недостаточной для достижения эффекта, т. к. уступала длительности цикла развития сперматозоидов.

Значительный интерес в последние годы вызывает применение микроэлементов с антиоксидантными свойствами в лечении МБ, однако, по нашему мнению, данная тема заслуживает рассмотрения в рамках отдельной статьи.

Предпринимались также попытки лечения МБ с применением коэнзима Q10 и карнитина [29]. Интересно, что последний препарат в двух плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировал эффективность в отношении подвижности сперматозоидов, однако частота зачатия при этом не изменялась [37]. Тем не менее карнитин в настоящее время считается одним из наиболее перспективных препаратов для лечения МБ.

В нескольких работах изучено влияние на сперматогенез препаратов из группы  $\alpha$ -адреноблокаторов. Однако, хотя их применение и приводило к увеличению концентрации сперматозоидов, другие показатели спермограммы, а также количество зачатий среди получавших препарат не превосходили таковые в контрольной группе [38].

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является сегодня наиболее эффективным методом лечения МБ.

К числу ВРТ относятся:

- внутрицитоплазматическое введение сперматозоидов (ICSI) – отдельный сперматозоид помещается в цитоплазму зрелой яйцеклетки;
- частичное разделение зоны (PZD) – в двух местах нарушают целостность

блестящей оболочки (zona pellucida), используя заостренную стеклянную пипетку; через эти разрывы сперматозоиды проникают в яйцеклетку;

- подзональное введение спермы (SUZI) — отобранные сперматозоиды вводят с применением стеклянной пипетки в перивителлиновое пространство (perivitelline space).

Впрочем, применение ВРТ лимитируется высокой стоимостью и инвазивностью. Кроме того, на сегодняшний день показания к их применению не определены и на практике в каждом случае решение принимается индивидуально.

Существуют ситуации, в которых целесообразность ВРТ не вызывает сомнений, к примеру при экскреторном бесплодии, когда сперматозоиды

получают хирургическим путем. В то же время при идиопатическом бесплодии тяжесть проведения ВРТ необходимо сопоставлять с вероятностью успеха при применении других подходов. Необходимо также учитывать состояние репродуктивного здоровья партнерши.

Наиболее эффективным является интрацитоплазматическое введение спермы, позволяющее достичь имплантации примерно в 60–65 % случаев при применении эякулята и в 50–60 % — при использовании спермы, полученной хирургическим путем [39]. Частота выношенных беременностей составляет около 33 %, что связано с большей по сравнению с нормальным зачатием вероятностью самопроизвольных аборт и врожденных аномалий [40].

Таким образом, мы вынуждены констатировать, что эффективность большинства применяемых в настоящее время для лечения МБ медикаментов является недоказанной. Это затрудняет выбор адекватного метода лечения, а точнее — показаний к применению ВРТ, у пациентов с бесплодием и относительно умеренными отклонениями в спермограмме. С другой стороны, не следует забывать, что у подобных пациентов даже в отсутствие лечения зачатие может произойти с достаточно высокой вероятностью. К сожалению, пока практически не существует четких критериев для выбора того или иного метода лечения МБ, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wong WY, Thomas CMG, Merkus JM, et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000;73:435–42.
2. Жиборев БН. Заболевания органов половой системы в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья мужчины // *Урология*. 2008. № 3. С. 62–67.
3. Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. *Urol Clin North Am* 2002;29:949–63.
4. Verstoppen GR, Steeno OP. Varicocele and the pathogenesis of the associated subfertility: a review of the various theories. II. Results of surgery. *Andrologia* 1977;9:293–305.
5. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992;57:1289–93.
6. Evers JLH, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1849–52.
7. Laven JS, Haans LC, Mali WP, et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomised study. *Fertil Steril* 1992;58:756–62.
8. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, et al. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril*. 1997;68:205–13.
9. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod* 2008;79:180–89.
10. Miesusset R, Bujan L, Massat G, et al. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod* 1995;10:613–19.
11. Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol* 2008;18:628–32.
12. Cavallini G. Male idiopathic oligoastheno-teratozoospermia. *Asian J Androl* 2006;8:143–57.
13. Ochendorf FR. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species. *Hum Reprod Update* 1999;5:399–420.
14. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* 2001;122:497–506.
15. McLachlan RI, Wreford NG, O'Donnell L, et al. The endocrine regulation of spermatogenesis: independent roles for testosterone and FSH. *J Endocrinol* 1996;148:1–9.
16. Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:12–19.
17. Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Hormonal and genetic control of germ cells apoptosis in the testis. *Rev Reprod* 1999;4:38–47.
18. Said TM, Paasch U, Glander HJ, et al. Role of caspases in male infertility. *Hum Reprod Update* 2004;10:39–51.
19. Shang XJ, Huang YF, Xiong CL, et al. Ureaplasma urealyticum infection and apoptosis of spermatogenic cells. *Asian J Androl* 1999;1:127–29.
20. Chiu WW, Chamley LW. Use of antisperm antibodies in differential display Western blotting to identify sperm proteins important in fertility. *Hum Reprod* 2002;17:984–89.
21. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003;18:915–24.
22. Koide SS, Wang L, Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;224:123–32.
23. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 3rd ed. New York: Cambridge University Press 1993:43–44.
24. Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, et al. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod* 1997;12:987–93.
25. Purvis K, Christiansen E. Male infertility: current concepts. *Ann Med* 1992;24:259–72.
26. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112–17.
27. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000479.
28. Ficarro V, Cerruto MA, Liguori G, et al.

- Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane review – a contrary opinion. Eur Urol* 2006;29:258–63.
29. Kumar R, Gautam G, Gupta MP. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol.* 2006;176:1307–12.
30. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, et al. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000150.
31. Chehval MJ, Mehan DJ. Chorionic gonadotropins in the treatment of the subfertile male. *Fertil Steril* 1979;31:666–68.
32. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000151.
33. Ochsendorf FR, Buhl R, Bastlein A, et al. Glutathione in spermatozoa and seminal plasma of infertile men. *Hum Reprod* 1998;13:353–59.
34. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, et al. Placebo-controlled, double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993;8:1657–62.
35. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995;64:825–31.
36. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, et al. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1999;14:1028–33.
37. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004; 81:1578–1574.
38. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with an alpha-blocker: a placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42:301–05.
39. Palermo G, Alikani M, Bertoli M, et al. Oolemma characteristics in relation to survival and fertilization patterns of oocytes treated by intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1996;11:172–76.
40. Tarlatzis BC, Bili H. Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;900:336–44.