

На правах рукописи

Москвичев Дмитрий Викторович

**СЕКРЕТОРНАЯ АЗОСПЕРМИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ**

14.01.23 — урология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

Заведующий кафедрой эндоскопической урологии
ФПК МР МИ ФГАОУ ВО РУДН
доктор медицинских наук, профессор

Кадыров
Зиёратшо Абдуллоевич

Официальные оппоненты:

заведующий отделением андрологии и урологии
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Курбатов
Дмитрий Геннадьевич

главный научный сотрудник отдела андрологии и репродукции
НИИ урологии и интервенционной радиологии
им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ "НМИРЦ"
Минздрава России
доктор медицинских наук

Евдокимов
Валерий Васильевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6, на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6) и на сайте www.dissovet.rudn.ru.

Автореферат размещен на сайте www.dissovet.rudn.ru «__» _____ 201__ г.
Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Бесплодие в браке является важной медико-социальной проблемой, что объясняет повышенное внимание многих исследователей к проблеме репродуктивного здоровья населения детородного возраста (Аполихин О.И. и соавт., 2010; Moazamian R. et al., 2015). Одна из наиболее сложных для лечения форм мужского бесплодия — азооспермия. Азооспермию в зависимости от характера и причины нарушения сперматогенеза разделяют на обструктивную (эксреторную) и необструктивную (секреторную) (Nieschlag E., 2010). При мужском бесплодии азооспермию обнаруживают у 10–15% пациентов; доля обструктивной и необструктивной форм составляет примерно 40% и 60%, соответственно (Чалый М.Е. и соавт., 2016; Nieschlag E., 2010). При азооспермии единственным достоверным методом диагностики остается биопсия яичка, которая позволяет не только дифференцировать секреторную и эксреторную формы бесплодия, но и определить степень нарушения сперматогенеза, исходя из гистологической картины биоптата (Костин А.А., Кульченко Н.Г., 2016).

Степень разработанности темы. Несмотря на информативность, метод тестикулярной биопсии имеет такой существенный недостаток, как инвазивность (Дубова Е.А., 2012). В настоящее время ведется поиск эффективных, неинвазивных способов диагностики и лечения различных форм мужского бесплодия. Лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, так называемые биомаркеры сперматогенеза, определяемые в сыворотке крови, отражают функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси. Уровень именно этих гонадотропных гормонов в настоящее время используют для оценки нарушений сперматогенеза, выбора метода лечения и его прогноза (Сухих Г.Т. и соавт., 2009). До сих пор в России не проводились масштабные исследования по определению чётких клинико-диагностических и прогностических критериев мужского бесплодия, все еще не существует четкого алгоритма мероприятий по преодолению infertility, в том числе у пациентов с различными формами азооспермии.

Если ФСГ и ЛГ рассматривают как косвенные маркеры нарушения

сперматогенеза, то ингибин В можно рассматривать как прямой предиктор сохранности сперматогенного эпителия (Borbotin A.L., 2015).

По данным Belva F., Roelans M., De Schepper J. (2017), концентрация ингибина В у больных с нарушенным сперматогенезом ниже, чем у фертильных мужчин. Достоверная положительная корреляция между количеством сперматозоидов в эякуляте и уровнем ингибина В подтверждена в исследовании Manzoor S.M. и соавт. (2015). Некоторые авторы используют уровень ингибина В как фактор прогноза эффективности получения сперматозоидов с помощью чрескожной аспирации (Huang X., 2012).

Таким образом, определение ингибина В, а также его вклад в оценку эффективности терапии и прогноза лечения, становится важным этапом и ценным методом диагностики мужского бесплодия. Однако, в тоже время опубликованные сведения касательно данной проблематики неоднозначны и указывают на недостаточно изученную роль ингибина В у пациентов с бесплодием. Вместе с тем нет сомнений, что назрела острая необходимость создания чётких стандартов, позволяющих персонифицировано, быстро и эффективно преодолевать различные формы мужского бесплодия. Всё вышеуказанное обозначило актуальность и определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: повышение информативности диагностики, прогноза и эффективности лечения бесплодия у мужчин с секреторной азооспермией.

Задачи исследования:

1. Оценить взаимосвязь ультразвуковых показателей объема яичка, структурных параметров и гемодинамики в тестикулярной ткани у пациентов с секреторной азооспермией, с сохраненным и заблокированным сперматогенезом (по данным биопсии яичка).

2. Выявить диагностическую ценность показателей гормонального профиля у пациентов с сохранённым и заблокированным сперматогенезом по результатам тестикулярной биопсии.

3. Определить критерии эффективности тестикулярной биопсии у пациентов с секреторной азооспермией.

4. Разработать и обосновать алгоритм ведения пациентов с секреторной азооспермией и оценить его эффективность.

Научная новизна. На основании комплексной интегральной оценки нарушений кровотока в тестикулярной ткани и уровня гормонов разработана новая научная идея, существенно обогащающая концепцию преодоления мужского бесплодия. Расширены границы применимости показателей ингибина В в сыворотке крови у пациентов с секреторной азооспермией. Впервые дано понятие «тестикулярного резерва», определены диагностические и прогностические критерии у пациентов страдающих секреторной азооспермией.

Теоретическая и практическая значимость. Обоснована недостаточная эффективность комплекса методов диагностики необструктивной азооспермии.

Расширены представления о патогенезе секреторной азооспермии. Показано, что у пациентов с азооспермией и отсутствием сперматозоидов по данным биопсии яичка уровень ингибина В в сыворотке крови достоверно ниже ($88,4 \pm 7,8$ пг/мл), чем при сохранном сперматогенезе ($196,2 \pm 11,2$ пг/мл, $p < 0,01$), а средний уровень ФСГ в сыворотке крови соответственно на 27,7% выше. Установлена взаимосвязь между уровнями ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ). У больных с низким уровнем ингибина В ($88,4 \pm 7,8$ пг/мл) уровень антимюллерова гормона (АМГ) ниже нормы ($3,2 \pm 1,4$ нг/мл), а при высоком уровне ингибина В ($195,4 \pm 11,2$ пг/мл) уровень АМГ в пределах нормы ($7,8 \pm 1,5$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Практическому здравоохранению предложен модифицированный алгоритм целенаправленного обследования и лечения пациентов с секреторной азооспермией, включающий определение сохранности тестикулярного резерва, который позволяет скорректировать медикаментозную предоперационную подготовку, сократить количество необоснованных биопсий яичка и сроки преодоления мужского бесплодия.

Внедрение предложенного алгоритма персонифицированного ведения пациентов с секреторной азооспермией в клиническую практику позволяет увеличить количество эффективных биопсий в 2 раза, а также своевременно рекомендовать пациентам донорские программы ВРТ в тех случаях, где все методы

лечения ожидаемо бесперспективны.

Методология и методы исследования. Работа основана на результатах обследования и лечения 938 пациентов с установленным диагнозом мужского бесплодия. Из них у 174 (18,7%) мужчин выявлена секреторная азооспермия. Эти больные были включены в основное исследование и распределены в следующие группы: I группа — 98 (56,3%) пациентов с азооспермией, у которых по результатам биопсии выявлен сперматогенез; II группа — 76 (43,7%) пациентов, у которых сперматогенез по результатам биопсии не обнаружен.

Критерии включения: возраст пациентов до 44 лет; установленный факт бесплодия без применения контрацепции; отсутствие женского фактора бесплодия у супруги; отсутствие в анамнезе двусторонних поражений яичек; отсутствие обструкции семявыносящих протоков; отсутствие генетических и эндокринных (экстрагенитальных) факторов бесплодия, наличие подписанного информированного согласия.

Из исследования были исключены пациенты, в анамнезе у которых ранее была выполнена биопсия яичка.

Диагностику азооспермии проводили на основании жалоб, данных объективного и урологического статуса, анализа спермограммы, определения уровня ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ингибина В и АМГ. Для исключения генетически обусловленного бесплодия определяли кариотип и наличие делеций AZF-региона Y-хромосомы. Всем пациентам выполняли УЗИ предстательной железы и органов мошонки.

Известно, что пациентов с бесплодием, особенно с азооспермией, относят к категории сложных пациентов из-за трудности диагностики причин и степени нарушения сперматогенеза, а также выбора методов лечения. В связи с этим данные больные нуждаются во всестороннем обследовании.

Этапы полового развития (манифестация вторичных половых признаков), сбор анамнеза жизни, выявление возможных вредных факторов на производстве позволяли исключить некоторые причины бесплодия.

Андрогенный статус организма больных оценивали по показателям роста, массы тела, особенностям телосложения, темпа и типа оволосения (мужской/женский), распределению подкожно-жировой клетчатки, состоянию скелетно-мышечной системы, развития половых органов, соответствию тембра голоса возрасту.

Кроме исследования внутренних органов по общепринятой методике, оценены наружные половые органы с определением размера, положения и консистенции яичек и их придатков, семенного канатика. Проводили пальцевое ректальное исследование предстательной железы. Все изложенное выше позволяло оценить эндокринный статус пациента и его половую конституцию.

Спермограмму выполняли всем больным не менее 2 раз в соответствии с «Руководством ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью» (ВОЗ, 2010) после 3–5-дневного полового воздержания. При отсутствии сперматозоидов в нативной сперме проводили повторную микроскопию осадка спермы после центрифугирования. При повышении количества лейкоцитов при микроскопии дополнительно исследовался секрет предстательной железы и проводился анализ мочи в 3 порциях (по стандартным методикам).

Гормональный статус определяли в лаборатории научного центра молекулярно-генетических исследований ДНКМ, ферментно-усиленным «двухступенчатым» сэндвич-иммуноанализом с помощью тест-системы производства Becton Coulter, Diagnostic System Laboratories (США) и оборудования ИФА-ридер Tescam Sunrise (Австрия). У всех пациентов определяли следующие гормоны в сыворотке крови: общий тестостерон ($T_{\text{общ}}$) — норма 12–35 нмоль/л; ФСГ — норма 1,4–18,1 мМЕ/мл, ЛГ — норма 1,5–9,3 мМЕ/мл, пролактин (ПРЛ) — норма 44–375 мкМЕ/мл, тиреотропный гормон (ТТГ) — норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл; глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) — норма 7,2–100 нмоль/л; АМГ — норма 1,5–15 нг/мл, ингибин В — норма 25–325 пг/л. Методика выполнения стандартная. Материал исследования — сыворотка крови.

Определение микроделеций Y-хромосомы проводили методом

мультиплексной ПЦР (мПЦР) с одновременной амплификацией нескольких фрагментов ДНК. Микроделеции в локусе AZF анализировали в 2 этапа. На I этапе идентифицировали полные делеции, на II — частичные делеции AZF с локуса Y-хромосомы.

Всем 174 пациентам с секреторной азооспермией было выполнено УЗИ органов мошонки на аппарате «Voluson E8» фирмы «General electric» с использованием линейного датчика 7,5 МГц. Любая неоднородность паренхимы яичка, обнаруженная при УЗИ у мужчин с бесплодием, делает тестикулярную биопсию обязательной в том числе и для исключения неопластического процесса. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) применяли с целью определения участков с повышенным кровоснабжением для визуализации зон потенциально успешной биопсии.

Так как диагноз азооспермии является единственным показанием для биопсии яичка при мужском бесплодии, то всем 174 (100%) пациентам была выполнена диагностическая тестикулярная биопсия. Первым этапом была пункционная биопсия придатка яичка, а при ее неэффективности вторым этапом — биопсия непосредственно ткани яичка. Сперматозоиды были обнаружены у 76 (77,6%) пациентов I группы на начальном этапе оперативного пособия. У остальных 22 (22,4%) пациентов из I группы сперматозоиды обнаружены при выполнении второго этапа биопсии. На данном этапе биопсии ткани яичка у 5 (5,1%) пациентов помимо сперматозоидов в биоптатах получены «столбики» тестикулярной ткани, которая в последующем была направлена на гистологическое исследование. В случае отрицательного ответа при одномоментной микроскопии аспириатов мы выполняли открытые хирургические методы получения биоматериала. Через 10-миллиметровый разрез белочной оболочки обнаженного яичка брали ткань размером 0,3x0,3 см. При обнаружении подвижных сперматозоидов после микроскопии нативного операционного материала незамедлительно выполняли криоконсервацию для последующего использования в протоколе ЭКО/ИКСИ. При отсутствии сперматозоидов операцию заканчивали взятием материала для гистологического исследования и послойным ушиванием

раны яичка. В гистологическом препарате должны быть поперечные срезы не менее 30 канальцев. Гистопрепараты исследовали под световым микроскопом «Ломо Микмед 80-1» (Россия) и «UNICO», серия H600 (США), оснащенным компьютерной видеоприставкой. Микрофотоснимки получены и переведены в цифровую форму с помощью фотокамеры «SP 350», в разрешении 2594x1944 пикселей.

С помощью световой микроскопии первично качественно оценивали ткань яичка (стромальный и канальцевый компоненты) и верифицировали сосуды. В ходе исследования определяли наличие клеток как завершённого, так и незавершённого сперматогенеза.

Состояние сперматогенеза оценивали в виде медианы баллов, основанных на данных De Kretser and Holstein (1976).

Положения, выносимые на защиту:

1. Для пациентов с заблокированным сперматогенезом при УЗИ характерно достоверное уменьшение объёма яичек на 30-36%; выраженные изменения структуры паренхимы; изменение показателей гемодинамики яичка, проявляющееся в снижении скорости линейного кровотока до $0,084 \pm 0,008$ м/с и повышении индекса резистентности до $0,89 \pm 0,029$ ($p < 0,01$).

2. Достоверными маркерами тестикулярного резерва у пациентов с секреторной азооспермией являются: АМГ, ФСГ, ингибин В. Ведущая роль принадлежит ингибину В.

3. Морфологические изменения в паренхиме яичка при секреторной азооспермии играют решающую роль в перспективе результативности выполнения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) собственными сперматозоидами.

4. ЭКО собственными сперматозоидами у пациентов с секреторной азооспермией возможно только при сохранном тестикулярном резерве, а пациентам с низким тестикулярным резервом показано проведение вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской спермы.

5. Предложенный алгоритм ведения пациентов с секреторной азооспермией позволяет обосновать персонифицированную тактику ведения

больных, позволяет снизить количество неэффективных тестикулярных биопсий, ускорить сроки преодоления мужского бесплодия и своевременно рекомендовать программы ВРТ с использованием донорской спермы.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с определением средней ошибки (m) относительных величин (P) для каждой группы с оценкой критерия достоверности (t) по Стьюденту.

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики, а при ненормальном виде распределения данных — методы непараметрической статистики: тест Краскела-Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах. Для сравнения дихотомических данных и установления достоверных различий между ними использовали критерий χ^2 , для вычисления которого прибегали к построению таблицы «2x2» и «3x2», а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми количественными показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R), Пирсона и последующим установлением его значимости по критерию t . Кроме того, использовали показатель корреляции: менее 0,3 считали незначимым; если коэффициент был равен 0,1–0,3, корреляционную связь считали слабой, от 0,3 до 0,6 — средней, от 0,6 и выше — сильной.

Достоверность различия частот полученных дискретных значений (чувствительность, специфичность) оценивали точным критерием Фишера.

Основные результаты исследования вошли в отчет по научно-

исследовательской работе на кафедре эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ. Материалы диссертации доложены на VI Всероссийской научно-практической конференции урологов Башкортостана (Абзаково, 2015), X конгрессе Профессиональной ассоциации андрологов России (Дагомыс, 2015), совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН и кафедры госпитальной хирургии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также врачей урологических и хирургических отделений ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.И. Юдина ДЗМ» и ФГАУ ЛРЦ Минздрава РФ (протокол №4 от 06.10.2015).

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры эндоскопической урологии ФПК МР МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ. Предложенные методики внедрены в клиническую практику урологических отделений ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.И. Юдина ДЗМ» (гл. врач – д.м.н. Косаченко А.Г.) и клиник Группы компаний «Мать и дитя» (генеральный директор — академик РАН, д.м.н., профессор М.А. Курцер).

Основные положения диссертации опубликованы в 6 научных работах, 4 из них в изданиях - входящих в перечень ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы. Работа изложена на 101 странице машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 26 рисунками. Список литературы содержит 160 источников, из них 75 на русском и 85 — на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Дизайн диссертационного исследования предусматривал 4 этапа:

- Первый этап исследования: сборе жалоб, анамнеза, физикального обследования и выполнения спермограммы у пациентов, обратившихся в отделение ЭКО ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ г. Москвы» и отделение ЭКО ООО «Клиника ЗДОРОВЬЯ».

- При выявлении у пациентов азооспермии вторым этапом выполняли комплексное клиничко-лабораторное обследование с исследованием гормонов крови.

- Третий этап исследования включал УЗИ органов мошонки.

- Четвертый этап — выполнение тестикулярной биопсии.

Комплексное андрологическое обследование пациентов позволило выделить 174 пациента с секреторной азооспермией. Возраст обследуемых варьировал от 22 до 44 лет (средний возраст $28 \pm 3,4$ года). Большинство пациентов, 122 (70,1%), находившихся под наблюдением, были в возрасте до 30 лет.

Результаты гормонального профиля обследуемых пациентов показали, что уровень ЛГ у больных I группы составил $4,7 \pm 0,6$ мЕд/л и II группы — $4,4 \pm 0,8$ мЕд/л. При статистической обработке различий между группами не зафиксировано ($p > 0,05$). Уровень ПРЛ у пациентов с секреторной азооспермией в I группе составил $145,07 \pm 53,67$ мЕд/л и в II группе — $163,0 \pm 12,67$ мЕд/л. Различие по группам статистически не достоверно ($p > 0,05$).

Уровень $T_{\text{общ}}$ у больных I группы составил $16,4 \pm 3,8$ нмоль/л и у II группы — $16,0 \pm 3,2$ нмоль/л. Различие по группам статистически не достоверно ($p > 0,05$). Уровень ГСПГ у больных I группы составил $27,9 \pm 4,3$ нмоль/л и у II группы — $31,2 \pm 5,2$ нмоль/л ($p > 0,05$). При статистической обработке различий между группами по этому показателю не выявлено ($p > 0,05$).

Уровень ТТГ у больных I группы составил $2,2 \pm 0,4$ мЕд/л, II группы — $2,0 \pm 0,4$ мЕд/л ($p > 0,05$).

Таким образом, показатели ЛГ, ГСПГ, $T_{\text{общ}}$, ПРЛ и ТТГ в сыворотке крови больных по группам достоверно не различались.

Средний уровень ФСГ у больных I группы составил $4,7 \pm 1,0$ мЕд/л и II группы — $9,2 \pm 1,3$ мЕд/л. Сравнение пациентов обеих групп по среднему уровню

ФСГ представлено на Рисунке 1. При статистической обработке различие между группами было статистически достоверно ($p < 0,01$). Несмотря на то, что уровень ФСГ в обеих группах, в целом, был в норме, у больных II группы он оказался выше на 27,7%.

Уровень АМГ у больных I группы составил $9,1 \pm 1,9$ нг/мл и II группы — $3,2 \pm 1,4$ нг/мл. Различие между группами было статистически достоверно ($p < 0,01$).

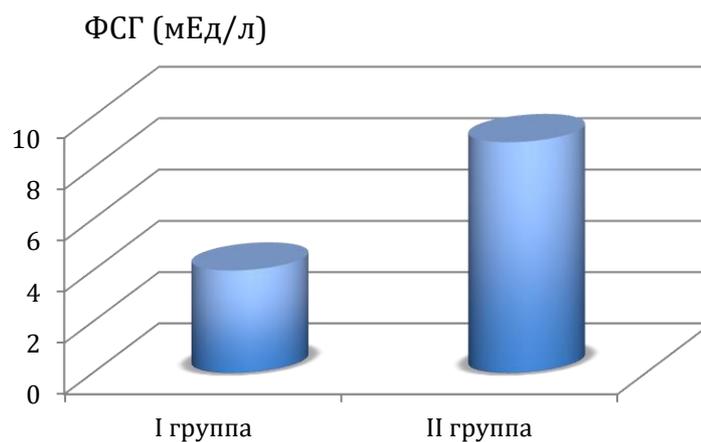


Рисунок 1 — Средний уровень ФСГ в I группе и II группе ($p < 0,01$)

У пациентов с азооспермией с сохраненным по данным биопсии сперматогенезом (I группа) уровень ингибина В составил $195,4 \pm 11,2$ пг/мл, у больных без сперматогенеза (II группа) — $88,4 \pm 7,8$ пг/мл. Сравнение у пациентов обеих групп уровня ингибина В представлено на Рисунке 2. Различие между группами по этому признаку было статистически достоверно ($p < 0,01$).

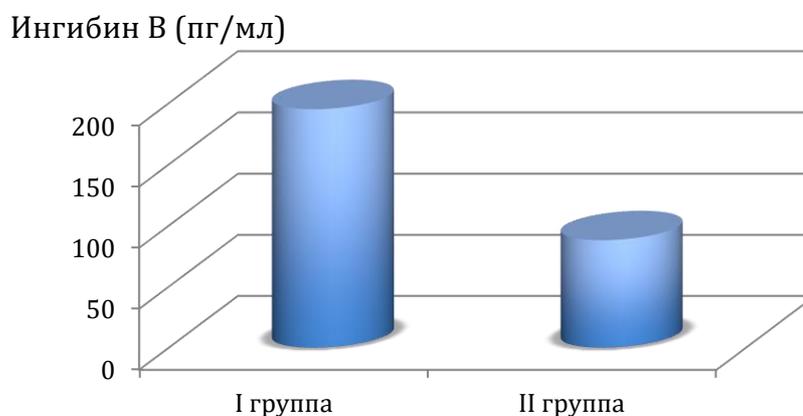


Рисунок 2 — Уровень ингибина В у инфертильных пациентов с секреторной азооспермией ($p < 0,01$)

Таким образом, полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют об отсутствии достоверного различия показателей ЛГ, ГСПГ, $T_{общ}$ и ТТГ в сыворотке крови у инфертильных больных с сохраненным или отсутствующим сперматогенезом, а с другой стороны, уровень ФСГ, ингибина В и объем яичка имели достоверную разницу и корреляционную связь у этих категорий больных, что важно для дифференциальной диагностики и выбора метода лечения.

Относительно взаимосвязи уровня ингибина В и ФСГ зафиксировано, что у больных с низким уровнем ингибина В ($93,0 \pm 10,9$ нг/мл) уровень ФСГ составил $18,3 \pm 4,5$ мЕд/л, а у больных с более высоким уровнем ($204 \pm 19,8$ нг/мл) среднее значение ФСГ — $4,5 \pm 1,3$ мЕд/л (Рисунок 3). Отмечена обратно пропорциональная связь между уровнями этих гормонов.

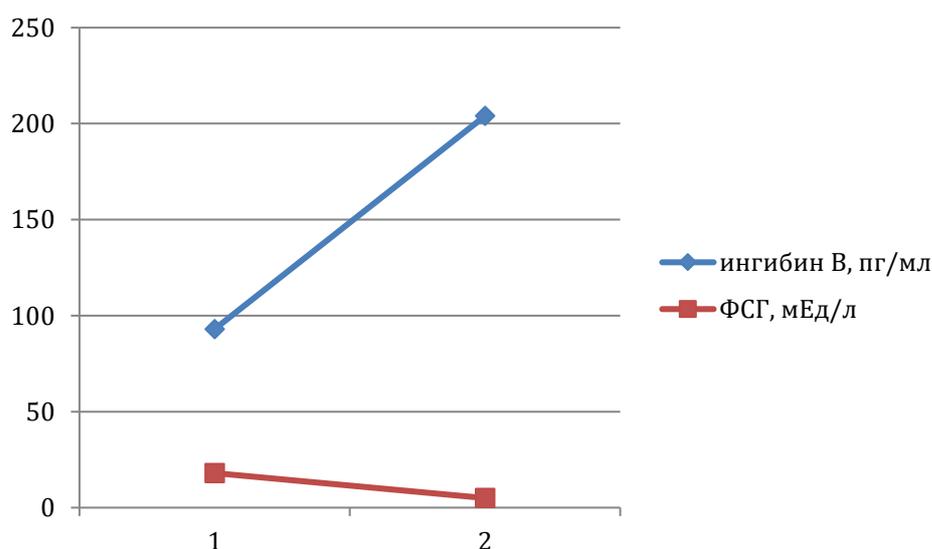


Рисунок 3 — Взаимосвязь уровня ингибина В и ФСГ их резервной функции

Мы выявили взаимосвязь уровней ингибина В и АМГ. При сравнении показателей ингибина В и АМГ в I группе пациентов получена слабая корреляционная связь ($r=0,34$). Таким образом, подтверждена достоверная разница между уровнем ингибина В и АМГ, что указывает на участие этих двух гормонов в функциональном состоянии яичек и на тот факт, что они являются его маркерами.

У больных II группы зафиксирована заметная корреляционная связь между уровнем ингибина В и уровнем АМГ ($r=0,65$ и $0,64$). Между уровнем ингибина В и

ФСГ корреляционная связь слабая ($r=0,27$). При сравнении показателей уровня ингибина В и АМГ выявлена слабая корреляционная связь ($r=0,34$).

По данным УЗИ у 94 (95,9%) пациентов I группы размеры яичек были в норме, у 4 (4,1%) — уменьшены, во II группе размеры яичек у 45 (59,2%) были нормальными и у 31 (40,8%) — уменьшенными. При УЗИ средний объем яичек у больных I группы составил $22,2 \pm 2,2$ см³ (18,2 до 25,0 см³), II группы — $16,8 \pm 1,6$ см³ (12 до 22,1 см³). Различие между группами по этому признаку было статистически достоверно ($p < 0,01$).

Повышенная эхогенность паренхимы яичек по данным УЗИ зафиксирована у 43 (43,9%) больных I группы и у 58 (76,3%) больных II группы ($p < 0,05$). Микрокальцинаты паренхимы яичка были обнаружены у 4 (4,1%) больных I группы, у 24 (31,6%) — II группы ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных II группы (с отсутствием сперматогенеза) выявлены достоверные изменения как размеров, так и эхогенности яичек, а также высокий процент интратестикулярных микрокальцинатов.

По данным доплерографии среднее значение линейной скорости кровотока (ЛСК) в артериях паренхимы у больных I группы справа составило $0,108 \pm 0,016$ м/с, слева — $0,104 \pm 0,010$ м/с, а среднее значение ЛСК в артериях паренхимы у больных II группы справа составило $0,086 \pm 0,012$ м/с, слева — $0,084 \pm 0,008$ м/с. Среднее значение индекса резистентности (RI) в артериях паренхимы II группы составило справа — $0,84 \pm 0,036$ и слева — $0,89 \pm 0,029$ соответственно, а среднее значение RI в артериях паренхимы I группы справа — $0,72 \pm 0,032$ и слева — $0,76 \pm 0,022$, соответственно. Показатели ЛСК и RI в сосудах паренхимы яичек у больных II группы достоверно отличались от больных I группы ($t=17,2$ и $36,4$; $p < 0,01$).

Таким образом, гемодинамические показатели органов мошонки и их индексные характеристики свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения отмечены у больных II группы, где сперматогенез отсутствует. Следовательно, ультразвуковые изменения паренхимы яичек играют решающую роль в перспективе выполнения ЭКО собственными сперматозоидами.

У больных с выявленным и законченным сперматогенезом по результатам

биопсии (пациенты I группы) возможно проведение процедуры ЭКО собственными сперматозоидами, в то время как пациентам II группы проведение процедуры ЭКО возможно только с использованием донорских сперматозоидов.

Мы провели сравнение полученных достоверных показателей гормонального профиля и УЗИ. У больных I группы наиболее заметные изменения были обнаружены при сравнении показателей ингибина В с объемом яичка, средней скорости кровотока в паренхиме яичка и RI. Кроме того, у некоторых больных выявлена взаимосвязь ингибина В с уровнем АМГ и ФСГ.

Установлено, что чем меньше объем яичка, тем ниже уровень ингибина В (Рисунок 4). При среднем объеме яичка $16,0 \pm 3,6 \text{ см}^3$ уровень ингибина В составил $66,0 \pm 8,6 \text{ пг/мл}$, при $20,6 \pm 4,6 \text{ см}^3$ — $163,0 \pm 14,7 \text{ пг/мл}$ и при объеме $24,5 \pm 4,9 \text{ см}^3$ — $251,0 \pm 18,6 \text{ пг/мл}$. Различие между полученными данными достоверно ($p < 0,01$). При статистической обработке полученных данных с помощью расчета корреляции r-Спирмена выявлена заметная прямая корреляционная связь между объемом яичка и уровнем ингибина В у больных II группы ($r=0,65$) (Рисунок 4).

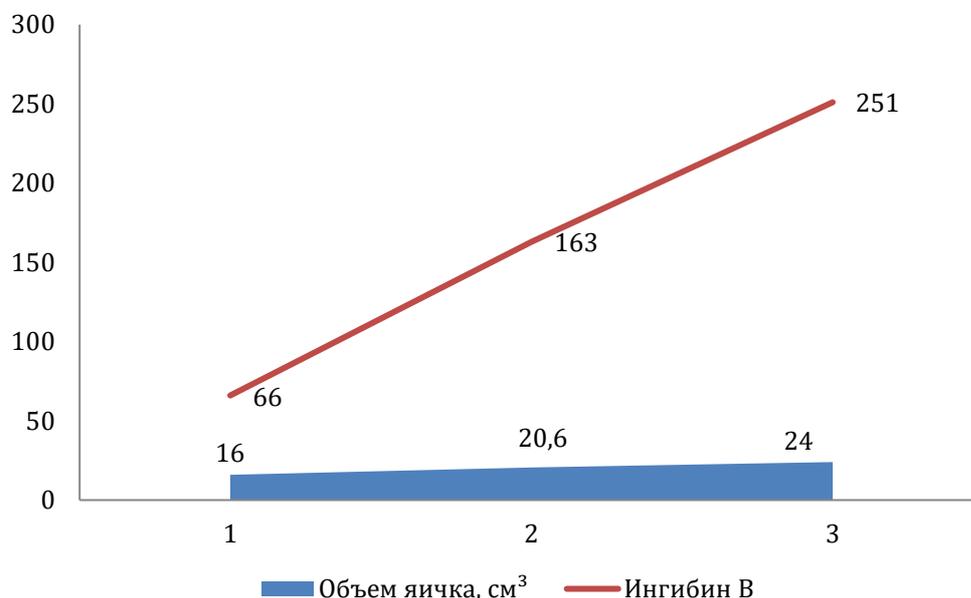


Рисунок 4 — Зависимость уровня ингибина В от объема яичка

При анализе полученных данных выявлена достоверная зависимость уровня ингибина В от показателей средней ЛСК в паренхиме яичка. Установлено, что чем ниже уровень ингибина В, тем ниже показатели ЛСК (Рисунок 5). При уровне

ингибина В $195,4 \pm 11,2$ пг/мл показатели ЛСК составили $108,0 \pm 9,4$ см/с, при $88,4 \pm 7,8$ нг/мл — $85 \pm 7,3$ см/с ($p < 0,01$).

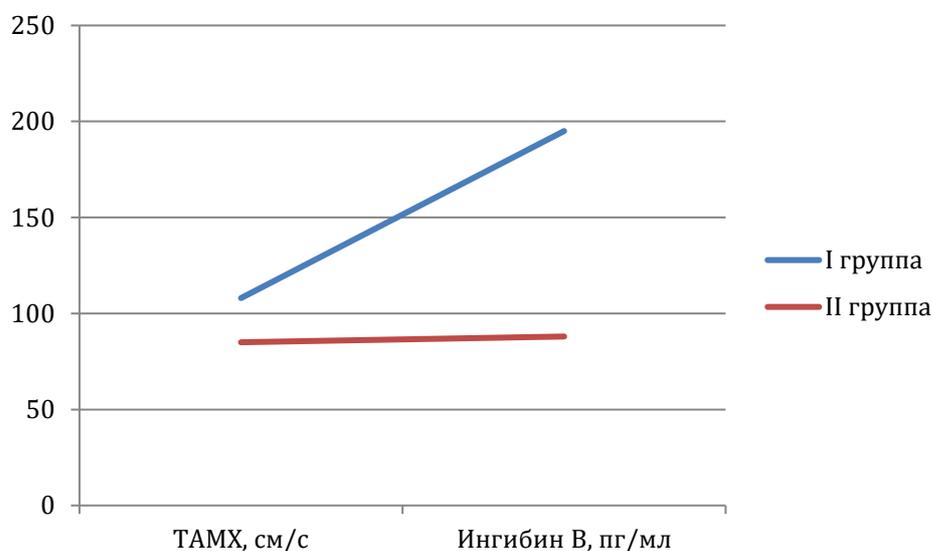


Рисунок 5 — Зависимость уровня ингибина В от линейной скорости кровотока в паренхиме яичка

Кроме того, подтверждена достоверная связь между уровнем ингибина В и RI. Оказалось, что чем ниже уровень ингибина В ($88,4 \pm 7,8$ пг/мл), тем выше RI ($0,84 \pm 0,036$) и наоборот (уровень ингибина В — $195,4 \pm 11,2$ пг/мл и RI — $0,74 \pm 0,027$), что указывает на нарушения кровотока в паренхимы яичка.

У больных I группы зафиксирована умеренная корреляционная связь между объемом яичка и уровнем ингибина В ($r=0,44$). Но никакой корреляционной связи между объемом яичка и уровнем ФСГ не было выявлено ($r=0,004$). При сравнении показателей АМГ мы отметили очень слабую связь с ЛСК в артериях паренхимы яичка и RI ($r=0,10$ и $0,14$).

У больных II группы зафиксирована заметная корреляционная связь между уровнем ингибина В, объемом яичка и уровнем АМГ ($r=0,65$ и $0,64$). При сравнении показателей уровня ингибина В, АМГ и ЛСК выявлена умеренная связь со средней скоростью кровотока в артериях паренхимы яичка ($r=0,45$) и слабая — с RI ($r=0,24$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между уровнем ингибина В и степенью нарушения сперматогенеза.

Таким образом, полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют об отсутствии достоверного различия показателей ЛГ, ПРЛ, ГСПГ, $T_{\text{общ}}$ и ТТГ в сыворотке крови у инфертильных больных с сохраненным или отсутствующим сперматогенезом. С другой стороны, уровень ФСГ сам по себе неспецифичен по отношению к степени нарушения сперматогенеза, но его физиологически обусловленная связь с уровнем ингибина В позволяет внести уточнения в определение тестикулярного резерва. Средние показатели ФСГ, ингибина В и объема яичка имели достоверную разницу у мужчин с азооспермией, что важно для дифференциальной диагностики, определения тестикулярного резерва и выбора метода лечения этих пациентов. Уровень ингибина В при нормальных показателях ФСГ является хорошим предиктором тестикулярного резерва. Чувствительность данного метода составляет 92%, специфичность — 86%.

Таким образом, сравнительная оценка лабораторных показателей и результатов инструментального и морфологического исследований у пациентов с секреторной азооспермией показала, что у больных II группы, характеризующихся отсутствием завершённого сперматогенеза, выявлены статистически достоверные изменения как размеров, так и экзогенности яичек ($p < 0,01$), а также высокий процент интрастестикулярных микрокальцинатов.

При гистологическом исследовании ткани яичка мы обнаружили, что у пациентов I группы с выявленным и законченным сперматогенезом возможно проведение процедуры ЭКО собственными сперматозоидами, а у пациентов II группы проведение программ ВРТ (искусственная инсеминация, ЭКО) возможно только с применением донорской спермы.

Результаты нашего исследования позволили разработать пошаговый алгоритм ведения больных с секреторной азооспермией (Рисунок 6).

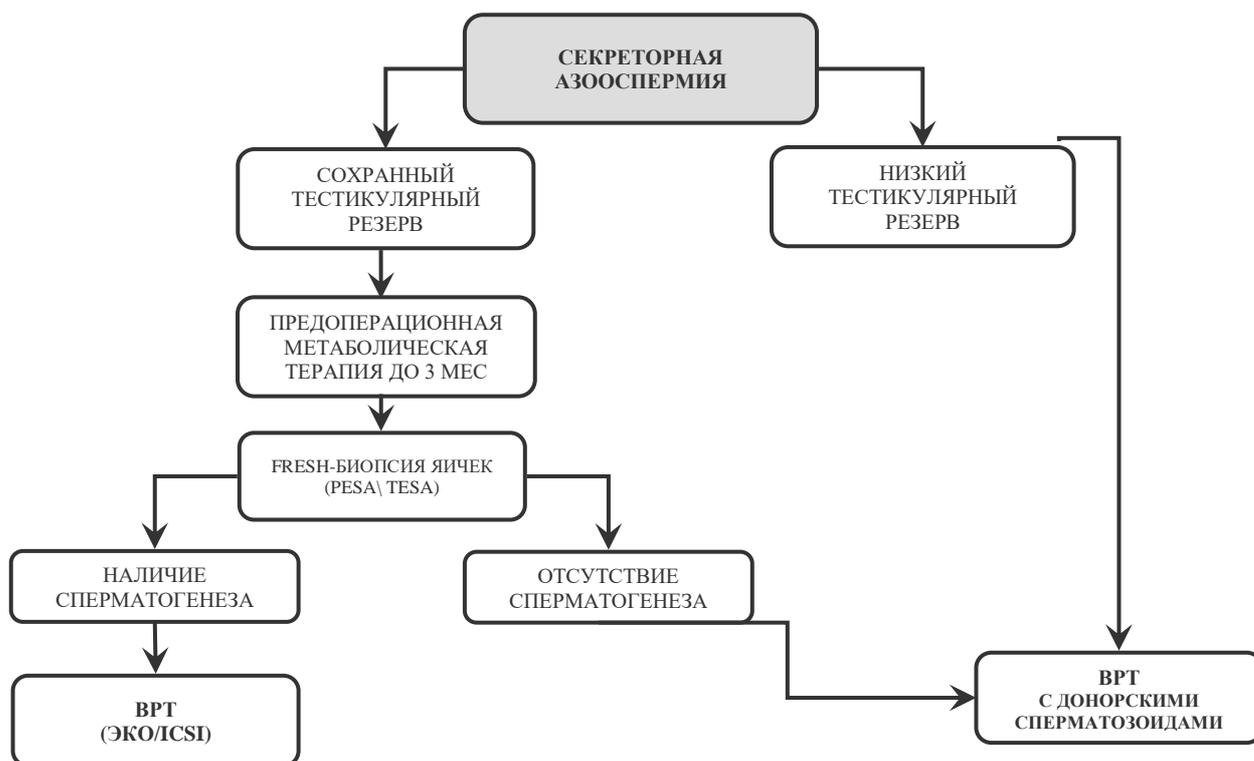


Рисунок 6 — Алгоритм ведения больных с секреторной азооспермией

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, проблема мужского бесплодия сохраняет свою актуальность и остроту. Особую когорту среди инфертильных мужчин, формируют пациенты с секреторной азооспермией. Чрезвычайно важным аспектом оказания специализированной помощи пациентам с секреторной азооспермией является объективная оценка морфо-функционального потенциала ткани яичка. В результате исследования получены данные, позволяют определить диагностическую ценность УЗИ, доплерометрии, морфологического исследования ткани яичка и гормонального профиля, и предложить технологию интегральной оценки результатов комплексного обследования пациентов с секреторной азооспермией в виде пошагового алгоритма.

Совокупность этих данных может рассматриваться как показатели тестикулярного резерва. По нашему мнению, тестикулярный резерв — это функциональный резерв яичка, который определяет способность сперматогенного эпителия к созреванию здорового сперматозоида и адекватному ответу на тестикулярную стимуляцию.

Зная показатели тестикулярного резерва в совокупности с данными анамнеза, можно с высокой степенью вероятности определять конкретный тип азооспермии у пациентов до выполнения им тестикулярной биопсии. Изучив показатели тестикулярного резерва, можно определять тактику ведения пациентов с секреторной азооспермией. При сохранённом тестикулярном резерве (пациенты I группы) возможно выполнение эффективной биопсии яичка в объёме PESA/TESA. При выявлении низкого тестикулярного резерва / отсутствие тестикулярного резерва перспективность выполнения биопсии яичка (PESA, TESA) прогностически низкая (пациенты II группы). Эти больные должны быть отнесены к группе пациентов с прогнозируемо крайне низкой эффективностью лечения. Таким пациентам рекомендовано проведение программ ВРТ с использованием донорской спермы.

Результаты проведенного исследования указывают, что прогноз перспективности тестикулярной биопсии у пациентов с необструктивной азооспермией определяют предикторы сохранности сперматогенного эпителия. Внедрение в клиническую практику пошагового алгоритма ведения пациентов с секреторной азооспермией позволяет повысить эффективность диагностики и лечения, способствует уменьшению количества инвазивных процедур и выбору оптимального метода лечения.

Результаты исследования дают основание сделать следующие **выводы:**

1. Для пациентов с заблокированным сперматогенезом (по данным тестикулярной биопсии) при УЗИ характерно достоверное снижение объёма яичек до $16,8 \pm 1,6 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), повышение эхогенности паренхимы у 73 (96,0%) человек, наличие интратестикулярных микрокальцинатов у 49 (64,4%), снижение средней скорости линейного кровотока на 21,8%, увеличение индекса резистентности на 17,8% по сравнению с группой пациентов с сохранным сперматогенезом ($p < 0,01$).

2. Предикторами сохранности сперматогенного эпителия у больных с секреторной азооспермией из всех показателей гормонального профиля являются АМГ, ФСГ, ингибин В. Наибольшая достоверность принадлежит ингибину В (чувствительность — 92%, специфичность — 86%).

3. При сохранённом тестикулярном резерве (пациенты I группы): ингибин В выше 80 пг/л, АМГ более 1,5 нг/л, ФСГ ≤ 18 мЕд/л, объем яичка более 20 см³, линейная скорость кровотока более 0,1 м/с, RI $\geq 0,7$) возможно выполнение эффективной биопсии яичка в объёме PESA/TESA с последующим включением в программу экстракорпорального оплодотворения. При выявлении низкого тестикулярного резерва экстракция сперматозоидов из тестикулярной ткани (PESA, TESA) невозможна (пациенты II группы). Таким пациентам следует рекомендовать проведение вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской спермы.

4. Внедрение в клиническую практику предложенного алгоритма ведения пациентов с секреторной азооспермией позволяет повысить число эффективных тестикулярных биопсий на 33,9% ($p < 0,05$), снизить количество безперспективных биопсий в два раза и уменьшить сроки преодоления мужского бесплодия биопсий на 28% за счет достоверной верификации диагноза и персонализированного выбора лечебной тактики с учетом сохранности тестикулярного резерва.

Полученные выводы позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Пациентам с секреторной азооспермией необходимо проведение комплексного обследования для уточнения этиологии и определения сохранности сперматогенного эпителия с использованием методов УЗИ, доплерографии, исследование гормонального профиля.

2. При сохранённом тестикулярном резерве показано выполнение биопсии яичка с последующим выполнением программы экстракорпорального оплодотворения собственными сперматозоидами.

3. У больных с низким тестикулярным резервом перспективность биопсии PESA/TESA низкая. Пациентам с прогнозируемо низкой эффективностью биопсии рекомендовано проведение вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской спермы.

На основании вышеизложенного считаем, что **перспективами дальнейшей разработки темы** является обоснование алгоритмов ведения пациентов с

различными видами мужского бесплодия с использованием критериев тестикулярного резерва.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Москвичев, Д.В. Показатели ингибина В в сыворотке крови больных бесплодием / Д.В. Москвичев, З.А. Кадыров, Х.С. Ишонаков // **Материалы XV конгресса Российского Общества урологов.** – Санкт-Петербург. — 2015. — С. 96-97.
2. Москвичев, Д.В. Прогностическая значимость ингибина В у инфертильных пациентов (обзор литературы) / Д.В. Москвичев, З.А. Кадыров, М.А. Астахова // **Андрология и генитальная хирургия.** — 2015. — №1. — С. 8–12.
3. Москвичев, Д.В. Показатели мужских половых гормонов и ингибина В у больных с азооспермией / Д.В. Москвичев, З.А. Кадыров, М.В. Фаниев // **Медицинский вестник Башкортостана.** — 2015. — №3. — С. 94-96.
4. Москвичев, Д.В. Прогностическое значение ингибина В у инфертильных пациентов / Д.В. Москвичев, З.А. Кадыров, М.В. Фаниев // **Андрология и генитальная хирургия: тезисы 10-го юбилейного конгресса профессиональной ассоциации России.** — 2015. — С. 26–28.
5. Прогнозирование резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией / Д.В. Москвичев, Н.Г. Кульченко, А.А. Костин, Ю.В. Самсонов // **Исследования и практика в медицине.** — 2016. — №3. — С. 42–48.
6. Москвичев, Д.В. Опыт определения тестикулярного резерва у пациентов с необструктивной азооспермией // Д.В. Москвичев, Н.Г. Кульченко // **Трудный пациент.** — 2017. — №6-7. — С. 53-54.

СЕКРЕТОРНАЯ АЗОСПЕРМИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Москвичев Дмитрий Викторович

(РОССИЯ)

В диссертации на основании комплексной интегральной оценки нарушений кровотока в тестикулярной ткани и лабораторного исследования половых гормонов, а также определения ингибина В, расширены диагностические возможности у пациентов с секреторной азооспермией. Чувствительность определения уровня ингибина В в сыворотке крови при нормальных показателях ФСГ составляет 92%, а специфичность — 86%. Установлено, что такие данные как уровень ингибина В, АМГ, ФСГ, показатели УЗИ яичек (скорость линейного кровотока, индекс резистентности, объём яичка) достоверно могут быть признаны предикторами сохранности сперматогенного эпителия. Совокупность этих данных может рассматриваться как показатели тестикулярного резерва. В результате проведённого исследования предложен алгоритм тактики ведения пациентов с секреторной азооспермией.

На наш взгляд определение сохранности тестикулярного резерва у пациентов с секреторной азооспермией позволит прогнозировать исход тестикулярной биопсии, а следовательно, позволяет выбрать приоритетный вид оперативного пособия.

Прогнозирование успеха тестикулярной биопсии позволяет избежать выполнения неэффективных операций и заблаговременно рассматривать вариант выполнения донорской программы ВРТ.

SECRETORY AZOOSPERMIA: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC
CRITERIA.

Moskvicev Dmitry Viktorovich

(RUSSIA)

In the present dissertation diagnostic opportunities in patients with secretory azoospermia have been expanded on the basis of complex integral evaluation of testicular

tissue blood stream disorders and laboratory examination of sex hormones and inhibin B determination. The sensitivity of the determination of serum inhibin B in normal performance of FSH is 92% and the specificity 86%.

It was found that such data as: inhibin B, AMH, FSH level as well as ultrasound examination (linear bloodstream velocity, resistance index, testicular volume) can be significantly recognized as predictors of spermatogenic epithelium safety.

These data can be considered as testicular reserve indices. As a result of the performed research, the treatment of patients with secretory azoospermia was suggested.

In our opinion determination of testicular reserve safety in patients with secretory azoospermia will allow to predict testicular biopsy results and consequently to choose the priority type of surgical treatment.

Prediction of testicular biopsy success enables to avoid ineffective operations and allows to consider a version of assisted reproductive technology (IVF) donor program at an early stage.