© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.69-008.6-07:616.681-076:612.43/45

В. А. Торопов¹, С. Ю. Боровец¹, С. Х. Аль-Шукри¹, А. М. Гзгзян²,
В. Я. Белоусов¹, И. Д. Фёдорова²

ЭНДОКРИННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ БИОПСИИ ЯИЧКА У БОЛЬНЫХ С АЗООСПЕРМИЕЙ

¹ Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой (зав. — проф. С. Х. Аль-Шукри), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова» Минздрава России; ² отделение вспомогательных репродуктивных технологий (зав. — д-р мед. наук А. М. Гзгзян), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить эндокринные предикторы обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка у больных с необструктивной азооспермией. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Результаты обследования и биопсии яичка 76 больных с секреторной азооспермией в возрасте от 20 до 55 лет. Всем больным перед открытой биопсией яичка был проведен широкий спектр инструментальных, лабораторных, физических методов исследования, в плазме крови определяли содержание гормонов (лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, пролактина, общего и свободного тестостерона, эстрадиола) и секс-стероидсвязывающего глобулина. Пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 43 больных, у которых сперматозоиды были обнаружены в биоптатах яичка, а 2-ю — у которых сперматозоиды не обнаружены (33 пациента). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Определен наиболее существенный гормональный предиктор, влияющий на частоту обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка, — содержание фолликулостимулирующего гормона в плазме крови. При этом оказалось, что если содержание этого гормона составляет от 12 до 16 МЕ/л, то предполагается низкая вероятность наличия сперматозоидов в биоптатах яичка, а если более 17 МЕ/л, то крайне низкая. Выяснено, что повышенное содержание фолликулостимулирующего гормона у больных старше 26 лет указывает на малую вероятность обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение содержания лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов или их соотношения в плазме крови указывает на малую вероятность обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка. Концентрация тестостерона, секс-стероидсвязывающего глобулина, пролактина и эстрадиола в плазме крови не является надёжным предиктором обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка.

Ключевые слова: бесплодие, азооспермия, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, открытая биопсия яичка, возраст

V.A. Toropov¹, S. Yu. Borovets¹, S. Kh. Al'-Shukri¹, A. M. Gzgzian², V. Ya. Belousov¹, I. D. Fedorova²

Endocrine predictors of testicular biopsy efficacy in patients with azoospermia

¹ Department of urology with the course of urology and clinic of I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ² Department of assisted reproductive technologies, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

OBJECTIVE. The study identified predictors of endocrine detection of sperm in case of open testicular biopsy in patients with non-obstructive azoospermia. **MATERIAL AND METHODS.** The research was based on the results of examination and testicular biopsy of 76 patients with secretory azoospermia aged from 20 to 55 years old. The instrumental, laboratory, physical methods of research were carried out for all the patients before performing of the open biopsy for testicular sperm extraction. Hormone levels were determined in blood plasma such as luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin, total and free testosterone, estradiol and sex steroid binding globulin. Patients were divided into two groups. The first group consisted of patients (n=43) whom sperms were found in testicular biopsies. The second group included patients (n=33) whom sperms weren't detected. **RESULTS.** Concentration of follicle stimulating hormone in blood plasma was the most significant hormone predictor. It was found that follicle stimulating hormone level between 12 and 16 IU/L indicated to the low probability of sperm presence in testicular biopsies and in case it was less than 17 IU/L the probability was extremely low. There was also established that elevated follicle stimulating hormone levels in patients older than 26 years pointed to the low probability of finding sperm using open testicular sperm extraction. **CONCLUSIONS.** Increase of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone or their correlation in blood plasma indicates to a low probability of finding sperm by open testicular sperm extraction. The concentrations of testosterone, sex steroid binding globulin, prolactin and estradiol in the blood plasma weren't reliable predictors of finding sperm in testicular biopsies.

Key words: infertility, azoospermia, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, open biopsy for testicular sperm extraction, age

Таблица 1

Частота выявления сперматозоидов при ОБЯ

Автор	Частота обнаружения сперматозоидов при ОБЯ
Friedler S. и соавт., 1997 [10]	16 из 37 (43%)
Ezeh U.I. и соавт., 1998 [9]	22 из 35 (63%)
Rosenlund B. и соавт., 1998 [15]	13 из 22 (59%)
Tournaye H. и соавт., 1999 [18]	9 из 14 (64%)
Bettella A. и соавт., 2005 [6]	74 из 125 (59%)
Hauser R. и соавт., 2006 [12]	54 из 87 (62%)
Nowroozi M.R. и соавт., 2012 [14]	196 из 385 (51%)

Таблица 2

Нормативные показатели содержания гормонов в плазме крови у мужчин

Гормон	Нормативные значения
ЛГ, МЕ/л	0,8–8,4
ФСГ, МЕ/л	1,1–11,8
Пролактин, мМЕ/л	105,0–540,0
Тестостерон (общий), нмоль/л	12,0–38,3
Тестостерон (свободный), пмоль/л	3,5–98,0
СССГ, нмоль/л	12,4–78,4
Эстрадиол, пмоль/л	70,0–194,5

Введение. Бесплодие диагностируют у 10–15% супружеских пар, при этом примерно в половине наблюдений оно обусловлено нарушениями репродуктивной функции мужчины [7]. Распространённость азооспермии в популяции всех мужчин составляет примерно 1%, среди мужчин, страдающих бесплодием, — 10–15% [3, 5]. Биопсия яичка показана при азооспермии для обнаружения сперматозоидов с последующими криопрезервацией и выполнением процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Чаще всего выполняют открытую биопсию яичка (ОБЯ). По данным различных авторов, частота обнаружения сперматозоидов при ОБЯ составляет от 43 до 64% (табл. 1).

Азооспермия связана с рядом необратимых нарушений функций тканей яичек (гландулоцитов, сустентоцитов), приводящих к угнетению сперматогенеза [8]. Выделяют обструктивную (ОА) и необструктивную (НОА) азооспермию. Последняя встречается чаще (почти у 60% больных). Гипогонадизм (гипер- и гипогонадотропный) нередко сопровождается НОА [2].

Материал и методы. Обследованы 76 больных с НА в возрасте от 20 до 55 лет, средний возраст ($34,5 \pm 2,3$) года. У всех больных производили сбор анамнеза, осмотр и пальпацию органов мошонки, УЗИ органов мошонки, в том числе в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК), УЗИ предстательной железы и семенных пузырьков. Гормональные исследования включали в себя определение в плазме крови содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, общего и свободного тестостерона (Т), эстрадиола, секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ). Нормативные значения содержания гормонов представлены в табл. 2.

Критериями исключения из исследования были диабет (1-го и 2-го типов), экскреторная азооспермия, варикоцеле (II стадии и более), тяжёлые соматические заболевания, использование гормонов, цитостатиков, антибиотиков и др., острые воспалительные заболевания мочеполовых органов, инфекционный паротит в анамнезе, гиперпролактинемия.

Всем пациентам производили ОБЯ по следующей методике. Выполняли поперечный разрез кожи мошонки длиной 2 см, разрез мясистой и влажной оболочки яичка, интрапаренхиматозно в яичко вводили 1 мл 1% раствора лидокаина в место предполагаемого разреза белочной оболочки для облегчения получения ткани. После этого надсекали белочную оболочку на 1 см, затем аккуратно надавливали на яичко для экструзии фрагмента его паренхимы, размер которого должен составлять приблизительно 5×5 мм, после чего его отсекали острыми ножницами, 2–3 фрагмента ткани яичка отправляли на интраоперационное цитологическое исследование тестикулярной ткани для обнаружения сперматозоидов. Рану белочной оболочки зашивали непрерывным вшивным швом с использованием викрила.

Всех больных разделили на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты, в биоптатах яичка у которых сперматозоиды

были обнаружены ($n=43$), а 2-ю — у которых сперматозоиды не обнаружены ($n=33$).

Статистический анализ включал в себя сравнение средних величин с указанием доверительного интервала, ROC-анализ (receiver operating characteristic) с определением AUC (area under curve), построение дерева решений.

Результаты. Сперматозоиды в биоптатах яичка были обнаружены у 43 из 76 больных. В табл. 3 представлены данные о частоте обнаружения сперматозоидов в зависимости от содержания гормонов в плазме крови перед выполнением биопсии яичка.

Как следует из табл. 3, достоверно различались средние значения показателей ЛГ ($p<0,01$) и ФСГ ($p<0,001$) в 1-й и 2-й группах больных.

Далее мы проанализировали частоту обнаружения сперматозоидов при ОБЯ в зависимости от содержания ЛГ в плазме крови с использованием ROC-анализа. Эти сведения представлены на рис. 1, а.

Оказалось, что пороговое значение (реперная точка показателя) содержания ЛГ составило 3,65 МЕ/л. При этом, если оно было более 3,65 МЕ/л, то предполагается отсутствие сперматозоидов при ОБЯ. Чувствительность метода составила 0,94, специфичность — 0,42, предсказательная способность отсутствия сперма-

Таблица 3

**Частота обнаружения сперматозоидов при биопсии яичка
в зависимости от содержания гормонов в плазме крови**

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=33)		p
	М	Доверительный интервал 95%	М	Доверительный интервал 95%	
ЛГ, МЕ/л	5	4,1–5,8	9,4	6,7–12,1	<0,01
ФСГ, МЕ/л	8,9	6,5–11,3	25,3	17,5–33,1	<0,001
Пролактин, мМЕ/л	241	200–281,0	251	207,0–295,0	>0,05
Т общий, нмоль/л	13	11–15,0	13,4	10,8–16,0	>0,05
Т свободный, пмоль/л	41,4	1,3–81,4	44,4	1,5–84,0	>0,05
СССГ, нмоль/л	34	12–56,0	38	15,0–61,0	>0,05
Эстрадиол, пмоль/л	99,7	40–159,3	96	45,0–165,0	>0,05

Рис. 1. Частота обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка.

*а — в зависимости от содержания ЛГ в плазме крови; б — в зависимости от содержания ФСГ в плазме крови;
в — в зависимости от возраста больных (ROC-анализ, по оси ординат — чувствительность, по оси абсцисс — специфичность)*

тозоидов — 0,57, наличия сперматозоидов — 0,89, значение AUC=0,688.

Далее с помощью ROC-анализа была проанализирована вероятность обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка в зависимости от содержания ФСГ в плазме крови (см. рис. 1, б).

Были определены пороговые значения (реперные точки) для данного показателя в отношении вероятности обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка — 12 и 17 МЕ/л. Таким образом, если содержание ФСГ составляет от 12 до 16 МЕ/л, то предполагается низкая вероятность наличия сперматозоидов при ОБЯ, а если значение ФСГ более 17 МЕ/л, то крайне низкая. Чувствительность метода составила 0,76, специфичность — 0,72, предсказательная способность отсутствия сперматозоидов — 0,68, наличие сперматозоидов — 0,78, AUC=0,796.

Мы также проанализировали частоту обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка в зависимости от возраста больных (см. рис. 1, в).

Расчётное пороговое значение данного показателя (реперная точка), указывающее на вероятность обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка, составило 36,5 года. При этом если возраст больных был менее 36,5 года, то наиболее вероятно было отсутствие сперматозоидов. Чувствительность метода — 0,72, специфичность — 0,56, предсказательная способность отсутствия сперматозоидов — 0,67, наличия сперматозоидов — 0,58, AUC=0,656.

При анализе влияния всех остальных показателей гормонов с использованием ROC-анализа оказалось, что каждый из них не оказывал статистически достоверного влияния на частоту обнаружения сперматозоидов в биоптатах

яичка — площадь под кривой статистически значимо не отличалась от 0,5.

С использованием дискриминантного анализа (с пошаговым исключением переменных) были выявлены факторы, существенно влияющие на вероятность присутствия сперматозоидов в биоптатах яичка. Ими оказались возраст больных и концентрация ФСГ в плазме крови. Далее мы приводим дискриминантную функцию, с помощью которой можно с высокой вероятностью, составляющей 75 %, рассчитать вероятность обнаружения сперматозоидов при проведении ОБЯ [1].

$$D = -0,101 \times \text{Age} + 0,042 \times \text{ФСГ} + 2,754,$$

где D — дискриминантная функция; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; Age — возраст больного, лет.

При $D=0,137$ и менее сперматозоиды в биоптатах, вероятно, присутствуют, а при $D > 0,137$ — отсутствуют.

Канонический коэффициент корреляции равен 0,53, λ Уилкса — 0,72, чувствительность метода — 0,70, специфичность — 0,78, предсказательная способность не обнаружения сперматозоидов — 0,66, обнаружения сперматозоидов — 0,75.

Кроме того, нами построен алгоритм для прогнозирования вероятности обнаружения сперматозоидов ещё до выполнения биопсии яичка, в котором наиболее значимым фактором, влияющим на частоту выявления сперматозоидов, также оказался ФСГ (рис. 2). Чувствительность метода составила 0,86, специфичность — 0,75, предсказательная способность не обнаружения сперматозоидов — 0,69, обнаружения сперматозоидов — 0,89.

Как следует из алгоритма, при содержании ФСГ более 17,8 МЕ/л частота обнаружения сперматозоидов зависит от возраста, и у больных в возрасте 26 лет и старше составляет всего 5 %, а у больных до 26 лет — 90 %. При содержании ФСГ менее 17,86 МЕ/л частота обнаружения сперматозоидов не зависит от возраста больных с азооспермией и достигает 90 %.

Обсуждение. Таким образом, с использованием трех разных методов статистического анализа (сравнение средних величин, ROC-анализ и построение алгоритма) был определен наиболее существенный гормональный предиктор, влияющий на частоту обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка — содержание ФСГ в плазме крови. В меньшей степени на неё влияли содержание ЛГ в плазме крови у больных с азооспермией, а также их возраст. Аналогичные данные были

Рис. 2. Алгоритм прогнозирования обнаружения сперматозоидов перед ОБЯ у больных с азооспермией

получены в исследованиях R.A.Schoor и соавт. [16], A.Gudeloglu и соавт. [11].

Содержание ЛГ у таких мужчин (страдающих НОА) обычно повышено или близко к верхней границе нормы. Поскольку отрицательная обратная связь секреции ФСГ и ЛГ определяется числом сперматогониев и гландулоцитов, содержания ФСГ и ЛГ могут быть нормальными [13]. Низкое содержание тестостерона у мужчин, страдающих ожирением, может отражать также адаптацию к изменениям концентрации СССГ, а не истинный дефицит тестостерона [17]. Наиболее частое отсутствие сперматозоидов у больных в возрасте старше 26 лет в сочетании с повышенным содержанием ФСГ в плазме крови (17,86 МЕ/л и более) мы связываем с ежегодным повышением концентрации данного гормона в организме [4].

Выводы. 1. Повышение содержания ЛГ, ФСГ или соотношения ЛГ/ФСГ в плазме крови указывает на низкую вероятность обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка.

2. При содержании ФСГ в плазме крови от 12 до 16 МЕ/л вероятность обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка низкая, а при содержании ФСГ более 17 МЕ/л — крайне низкая.

3. Использование дискриминантной функции с высокой предсказательной способностью (75 %) позволяет прогнозировать вероятность выявления сперматозоидов в биоптатах яичка при его открытой биопсии.

4. Концентрация тестостерона (общего и свободной фракции), СССГ, пролактина и эстрадиола в плазме крови не является надёжным предиктором обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Торопов В.А. и др. Частота обнаружения сперматозоидов и вероятность осложнений после различных видов биопсии яичка (TESA, TESE и micro-TESE) у больных не obstructивной азооспермией // Ученые записки. 2016. Т. XXIII, № 1. С. 10–14 [Al'-Shukri S.Kh., Borovets S.Yu., Toropov V.A. et al. Chastota obnaryzheniya spermatozoidov i veroyatnost' oslozhnenii posle razlichnykh vidov biopsii yaichka (TESA, TESE i micro-TESE) u bol'nykh neobstruktivnoi azoospermiei // Uchenye zapiski. 2016. Vol. XXIII, № 1. P. 10–14].
2. Витязева И.И. Современные подходы к лечению азооспермии методом микро-ТЕСЕ в программе ЭКО/ИКСИИ: Обзор литературы. Ч. II // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59, № 5. С. 47–60 [Vityazeva I.I. Sovremennye podkhody k lecheniyu azoospermii metodom mikro-TESE v programme EKO/IKSII: Obzor literatury. Ch. II // Problemy endokrinologii. 2013. Vol. 59, № 5. P. 47–60].
3. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Овчинников Р.И. Не obstructивная азооспермия — клинические рекомендации // Русский медицинский журнал. 2015. № 11. С. 595–601 [Gamidov S.I., Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I. Neobstruktivnaya azoospermia — klinicheskie rekomendatsii // Russkii meditsinskii zhurnal. 2015. № 11. P. 595–601].
4. Типисова Е.В., Киприянова К.Е. Динамика возрастных изменений концентраций гормонов в сыворотке крови у мужчин пожилого и старческого возраста г. Архангельска // Известия Самарского научного центра РАН. 2014. Т. 16, № 5. С. 805–808 [Tipisova E.V., Kipriyanova K.E. Dinamika vrazrastnykh izmenenii kontsentratsii gormonov v syvorotke krovi u muzhchin pozhilogo i starcheskogo vrazrasta g. Arkhangel'ska // Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2014. T. 16, № 5. P. 805–808].
5. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia // Clinics (Sao Paulo). 2013. Vol. 68, № 1. P. 35–38.
6. Bettella A., Ferlin A., Menegazzo M. et al. Testicular fine needle aspiration as a diagnostic tool in non-obstructive azoospermia // Asian J. Andrology. 2005. Vol. 7. P. 289–294.
7. Bhasin S., de Kretser D.M., Baker H.W. Clinical review 64: pathophysiology and natural history of male infertility // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. P. 1525–1529.
8. Esteves S.C., Agarwai A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives // Clinics (Sao Paulo). 2013. Vol. 68. P. 1–4.
9. Ezech U.I., Moore H.D., Cooke I.D. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia // Human Reproduction. 1998. Vol. 13. P. 3075–3080.
10. Friedler S., Raziel A., Strassburger D. et al. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia // Human Reproduction. 1997. Vol. 12. P. 1488–1493.
11. Gudelloglu A., Parekattil S.J. Update in the evaluation of the azoospermic male // Clinics (Sao Paulo). 2013. Vol. 68. P. 27–34.
12. Hauser R., Yorgev L., Paz G. et al. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration // J. andrology. 2006. Vol. 27. P. 28–33.
13. Hung A.J., King P., Schlegel P.N. Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia // J. Urol. 2007. Vol. 178. P. 608–612.
14. Nowroozi M.R., Ahmadi H., Ayati M. et al. Testicular fine-needle aspiration versus testicular open biopsy: comparable sperm retrieval rate in selected patients // Indian J. Urol. 2012. Vol. 28. P. 37.
15. Rosenlund B., Kvist U., Ploen L. et al. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia // Human Reproduction 1998. Vol. 13. P. 1266–1271.
16. Schoor R.A., Elhanbly S., Niederberger C.S., Ross L.S. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility // J. Urol. 2002. Vol. 167. P. 197–200.
17. Strain G., Zumoff B., Rosner W., Pi-Sunyer X. The relationship between serum levels of insulin and sex hormone-binding globulin in men: the effect of weight loss // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. P. 1173–1176.
18. Tournaye H. Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred? // Human Reproduction. 1999. Vol. 14, № 1. P. 71–81.

Поступила в редакцию 09.01.2017 г.

Сведения об авторах:

Торопов Виктор Александрович (е-mail: toropov-1990@mail.ru), аспирант кафедры; Боровец Сергей Юрьевич (е-mail: sborovets@mail.ru), д-р мед. наук, проф. кафедры; Аль-Шукри Сальман Хасунович (е-mail: urolog.kaf@mail.ru), д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой; Белоусов Владислав Яковлевич, канд. мед. наук, доц. кафедры; кафедра урологии с курсом урологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

Гэззян Александр Мкртычевич (е-mail: agzgzyan@gmail.com), д-р мед. наук, зав. отделением вспомогательных репродуктивных технологий; Фёдорова Ирина Дмитриевна (е-mail: irendf@mail.ru), канд. биол. наук, главн. эмбриолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий; отделение вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, ул. Менделеевская, 3.