

## Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных

З.А. Кадыров, Д.Д. Москвичев, М.В. Фаниев

Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3

Контакты: Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров [zieratsho@yandex.ru](mailto:zieratsho@yandex.ru)

Повышенный интерес к ингибину В, который вырабатывают клетки Сертоли, обусловлен тем, что на основании полученных данных некоторые авторы зафиксировали взаимосвязь уровня этого гормона с бесплодием. В статье представлены результаты исследования мужских половых гормонов (ингибин В, фолликулостимулирующий и антимюллеровский гормоны) в сыворотке крови пациентов с азооспермией (1-я группа), у которых по результатам биопсии выявлен сперматогенез, без сперматогенеза (2-я группа) и с олигоастенозооспермией (3-я группа). По результатам исследования в 1-й группе отметили нормальный уровень ингибина В, во 2-й — пониженный более чем в 2 раза. Кроме того, у больных 2-й группы зафиксирован повышенный уровень фолликулостимулирующего и низкий уровень антимюллеровского гормонов по сравнению с 1-й группой.

**Ключевые слова:** бесплодие, азооспермия, ингибин В, фолликулостимулирующий гормон, биопсия яичка, сперматогенез

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27

### Serum inhibin B values in infertile patients

Z.A. Kadyrov, D.D. Moskvichev, M.V. Faniev

Department of Endoscopic Urology, Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, People's Friendship University of Russia; Build. 3, 21 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

The increased interest in inhibin B generated by Sertoli cells is due to the fact that on the basis of findings, some authors recorded a relationship between the level of this hormone and infertility. The paper gives the results of an investigation of male sex hormones (inhibin B, follicle-stimulating and anti-Müllerian hormones) in the serum of patients with azoospermia (Group 1), who had spermatogenesis, as evidenced by testicular biopsy, who had no spermatogenesis (Group 2), and who had oligoasthenozoospermia (Group 3). The investigation indicated that Group 1 had a normal inhibin B level that was more than twice lower in Group 2. In addition, the latter group was recorded to have elevated follicle-stimulating hormone levels and low anti-Müllerian hormone concentrations as compared to Group 1.

**Key words:** infertility, azoospermia, inhibin B, follicle-stimulating hormone, testicular biopsy, spermatogenesis

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время примерно 15 % супружеских пар в мире не могут зачать ребенка в течение 1 года, одна из 8 пар испытывает трудности при зачатии первого ребенка, одна из 6 пар — второго и последующих детей [1]. При мужском бесплодии азооспермия составляет 10–15 %, обструктивная (инкреторная) и необструктивная (секреторная) — примерно 40 и 60 % соответственно [1].

Единственным методом диагностики азооспермии остается биопсия яичка, которая позволяет не только дифференцировать секреторную и экскреторную формы бесплодия, но и определить степень нарушения сперматогенеза. При олигоастенозооспермии у больных возможна тяжелая степень нарушения сперматогенеза [2, 3].

Несмотря на информативность биопсии яичка, она остается инвазивным методом, поэтому поиск новых способов оценки резервной функции яичек является актуальной задачей. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — биомаркер сперматогенеза в венозной крови, в основном зависящий от функции гипоталамуса [4].

Повышенный интерес к ингибину В, который вырабатывают клетки Сертоли [5], обусловлен тем, что на основании полученных данных некоторые авторы зафиксировали взаимосвязь уровня этого гормона с бесплодием [6–9]. Концентрация ингибина В оказалась ниже у больных с нарушением сперматогенеза, чем у пациентов, не имеющих проблем с зачатием [10]. Достоверная положительная корреляция между количеством сперматозоидов в эякуляте и уровнем ингибина В подтверждена в исследовании S.M. Manzoog

и соавт. [11]. Некоторые авторы используют уровень ингибина В как фактор прогноза при получении сперматозоидов с помощью чрескожной аспирации [12, 13]. Кроме того, выявлено снижение концентрации ингибина В у пациентов с варикоцеле с нарушением сперматогенеза и уменьшением объема яичек [14]. Однако роль ингибина В как маркера резервуарной функции яичка мало изучена. В литературе мы не встретили работ, касающихся исследования состояния яичка во взаимосвязи с определением уровня ингибина В не только физикальными и инструментальными методами, но и морфологическим методом, а также мужских половых гормонов.

Таким образом, актуальность проблемы обусловлена тем, что за последнее десятилетие оценка уровня ингибина В является важным этапом диагностики бесплодия. Полученные данные указывают на неоднозначность мнений и необходимость дальнейших исследований.

### Материалы и методы

Обследованы 65 инфертильных пациентов в возрасте 22–44 лет (средний возраст  $28,50 \pm 2,85$  года), которые разделены на группы: 1-я ( $n = 24$ ) — больные с азооспермией, у которых по результатам биопсии выявлен сперматогенез, 2-я ( $n = 16$ ) — пациенты без сперматогенеза, 3-я ( $n = 25$ ) — больные с олигоастенозооспермией. Кроме того, исследован уровень мужских половых гормонов и ингибина В в сыворотке крови мужчин в возрасте 24–30 лет с нормальной спермограммой, составивших контрольную группу ( $n = 12$ ).

Критерии включения: возраст до 44 лет, установленный факт бесплодия без предохранения, отсутствие патологии у супруги, двусторонних поражений яичек в анамнезе, гипоплазии яичек с 2 сторон, генетических и эндокринных факторов бесплодия, а также подписанное информированное согласие.

Кроме традиционных физикальных методов обследования (изучение жалоб и сбор анамнеза, осмотр и пальпация наружных половых органов, лабораторные методы исследования) больным выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек, доплерографию, цветное доплеровское картирование сосудов органов мошонки, анализ гормонов в сыворотке крови (ФСГ, лютеинизирующий гормон, глобулин, связывающий половые гормоны, пролактин, тестостерон, тиреотропный гормон), секрета предстательной железы, уровня ингибина В и антимюллеровского гормона (АМГ), спермограмму, генетические исследования крови и морфологическое обследование ткани яичка.

Уровень ингибина В определяли в лаборатории Научного центра молекулярно-генетических исследований ДНКМ с помощью ферментноусиленного «двуступенчатого» сэндвич-иммуноанализа, тест-системы производства Bectan Coulter, Diagnostic System La-

boratories и иммуноферментного анализа ридер Tescam Sunrise. Референсные значения концентрации ингибина В на данной технике составляли 25–325 пг/мл (медиана 166 пг/мл).

Биопсию выполняли под местной анестезией. В гистологическом препарате должны быть поперечные срезы не менее 30 канальцев. Гистологические препараты исследовали под световыми микроскопами «Ломо Микмед 80-1» и UNICO серии Н 600, оснащенными компьютерной видеопроставкой. Микрофотоснимки были получены и переведены в цифровой формат с помощью фотокамеры SP 350 в разрешении  $2594 \times 1944$  пикселей. При исследовании в каждом окрашенном срезе определяли калибр семенных канальцев, наличие клеток сперматогенеза и их соотношение, наличие зрелых сперматозоидов, толщину базальной мембраны, выраженность полей внутри- и периканальцевого гиалиноза.

Состояние сперматогенеза оценивали в виде медианы баллов, основанных на классификации De Kretserand Holstein. У пациентов с азооспермией с 8–10 баллами по De Kretserand Holstein диагностировали экскреторную форму бесплодия.

### Результаты

По данным биопсии у больных 1-й группы уровень ингибина В составил  $195,4 \pm 11,2$  пг/мл, 2-й —  $88,4 \pm 7,8$  пг/мл, 3-й —  $198,2 \pm 10,0$  пг/мл (рис. 1). Различия между 1-й и 3-й группами, контрольной и 2-й группами было статистически достоверно ( $p < 0,01$ ).

По данным УЗИ объем яичек у пациентов 1-й группы составил  $22,2 \pm 2,2$  см<sup>3</sup>, 2-й —  $16,8 \pm 1,6$  см<sup>3</sup> и 3-й —  $22,4 \pm 2,4$  см<sup>3</sup> (табл. 1). Различия между 1-й и 3-й группами, контрольной и 2-й группами было статистически достоверно ( $p < 0,01$ ). Было зафиксировано изменение эхогенности (повышенная, пониженная, неоднородная) у 9 (37,5 %) больных в 1-й группе, у 12 (75 %) — во 2-й, у 9 (36 %) — в 3-й и у 1 — в контрольной. Микрокальцинаты обнаружены у 1 (4,2 %) пациента в 1-й группе, у 5 (31,2 %) — во 2-й и у 1 (4 %) — в 3-й.



Рис. 1. Уровень ингибина В у инфертильных больных

Таблица 1. Данные УЗИ по группам

| Показатель                                                                   | Число пациентов, n (%)                       |                                              |                                               |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                              | 1-я группа<br>(n = 24)                       | 2-я группа<br>(n = 16)                       | 3-я группа<br>(n = 25)                        | контроль-<br>ная группа<br>(n = 12) |
| Размеры яичек:<br>нормальные<br>уменьшенные                                  | 23 (95,7)<br>1 (4,3)                         | 10 (62,5)<br>6 (37,5)                        | 25 (100)<br>—                                 | 12 (100)<br>—                       |
| Эхогенность яичек:<br>нормальная<br>повышенная<br>пониженная<br>неоднородная | 15 (62,5)<br>4 (16,7)<br>2 (8,3)<br>3 (12,5) | 4 (25,0)<br>3 (18,7)<br>3 (18,7)<br>6 (47,4) | 16 (64,0)<br>3 (12,0)<br>3 (12,0)<br>3 (12,0) | 11 (91,7)<br>1 (8,3)<br>—<br>—      |
| Микрокальцинаты                                                              | 1 (4,2)                                      | 5 (31,2)                                     | 1 (4,0)                                       | —                                   |

Данные УЗИ свидетельствуют о том, что у пациентов 2-й группы выявлены достоверные изменения размеров и эхогенности яичек, а также большой процент интратестикулярных микрокальцинатов.

В 1-й группе среднее значение линейной скорости кровотока (time average maximal, TAMX) в артериях паренхимы составило  $0,106 \pm 0,014$  м/с, среднее значение индекса резистивности в артериях паренхимы —  $0,74 \pm 0,020$ , во 2-й группе —  $0,085 \pm 0,010$  м/с и  $0,86 \pm 0,030$ , в 3-й —  $0,109 \pm 0,015$  м/с и  $0,73 \pm 0,020$  соответственно.

Гемодинамические показатели органов мошонки и их индексные характеристики свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных 2-й группы, где сперматогенез отсутствует. Показатели TAMX в паренхиме яичек и индекс резистивности во 2-й группе достоверно отличались от других групп (*t*-критерий Стьюдента 17,2 и 36,4;  $p > 0,01$ ). Кроме того, у пациентов 1-й и 3-й групп показатели TAMX и индекс резистивности достоверно отличались от таковых в контрольной группе (*t*-критерий Стьюдента 6,0 и 4,2;  $p > 0,01$ ), что также указывает на наличие гемодинамических нарушений в этих группах.

Уровень ФСГ в 1-й группе составил  $4,7 \pm 1,0$  мЕд/л, во 2-й —  $9,2 \pm 1,3$  мЕд/л, в 3-й —  $5,5 \pm 1,5$  мЕд/л. Несмотря на то, что концентрация ФСГ во всех группах в целом оказалась в норме, у пациентов 2-й группы она была выше (рис. 2). Кроме того, у 27,7 % больных уровень этого гормона оказался выше нормы.

Концентрация АМГ у пациентов в 1-й группе составила  $9,1 \pm 1,9$  нг/мл, во 2-й —  $3,2 \pm 1,4$  нг/мл и в 3-й —  $7,8 \pm 1,5$  нг/мл (рис. 3). Различия между 2-й и остальными группами было статистически достоверно ( $p < 0,01$ ). Показатели лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, тестостерона и тиреотропного гормона в сыворотке крови у больных и здоровых достоверно не различались.

При обследовании установлено, что чем меньше объем яичка, тем ниже уровень ингибина В (рис. 4).



Рис. 2. Уровень ФСГ у инфертильных больных



Рис. 3. Уровень АМГ у инфертильных больных

При объеме яичка  $16,4 \pm 3,6$  см<sup>3</sup> концентрация ингибина В составила  $66,0 \pm 8,6$  пг/мл, при  $20,6 \pm 4,6$  см<sup>3</sup> —  $163,0 \pm 14,7$  пг/мл и при  $24,5 \pm 4,9$  см<sup>3</sup> —  $251,0 \pm 18,6$  пг/мл. Различия между полученными данными достоверно ( $p < 0,01$ ).

При анализе полученных результатов выявлена достоверная зависимость уровня ингибина В от показателей TAMX в паренхиме яичка (рис. 5). Установлено, что чем ниже концентрация ингибина В, тем ниже показатели TAMX. При концентрации ингибина В  $195,4 \pm 11,2$  пг/мл показатели TAMX составили  $108,0 \pm 9,4$  см/с, при  $88,4 \pm 7,8$  пг/мл —  $85,0 \pm 7,3$  см/с, а при  $198,2 \pm 10,0$  пг/мл —  $109,0 \pm 8,9$  см/с ( $p < 0,01$ ). Оказалось, что чем ниже уровень ингибина В, тем выше индекс резистивности, что указывает на гемодинамические нарушения в паренхиме яичка.

Следующим гормоном, который взаимосвязан с уровнем ингибина В, оказался АМГ. При низкой концентрации ингибина В ( $64,4 \pm 8,8$  пг/мл) уровень АМГ составил  $1,1 \pm 0,3$  нг/мл, при высокой ( $219,0 \pm 20,2$  пг/мл) —  $7,8 \pm 1,6$  нг/мл (табл. 2). Таким образом, установлена достоверная разница между уровнями ингибина В и АМГ, что подтверждает влияние этих 2 гормонов на функциональное состояние яичек и тот факт, что маркер является их резервной функцией.

Относительно взаимосвязи уровней ингибина В и ФСГ (табл. 3) зафиксировано, что у больных с низкой концентрацией ингибина В ( $93,0 \pm 10,9$  пг/мл) уровень

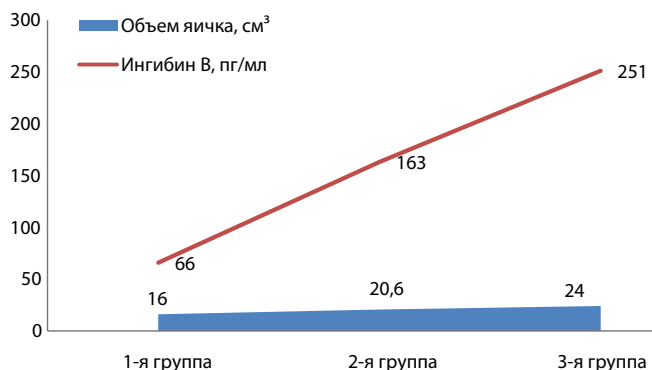


Рис. 4. Зависимость уровня ингибина В от объема яичка

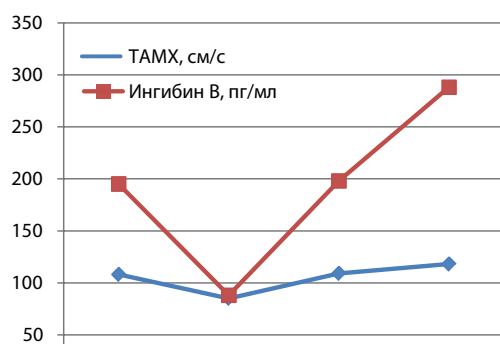


Рис. 5. Зависимость уровня ингибина В от средней скорости кровотока в паренхиме яичка

ФСГ составил  $18,3 \pm 4,5$  мЕд/л, а с более высокой концентрацией ( $204,0 \pm 19,8$  пг/мл) —  $4,5 \pm 1,3$  мЕд/л. Таким образом, подтверждена достоверная разница между уровнями ингибина В и ФСГ ( $p < 0,01$ ), что указывает на гипергонадотропное состояние пациентов, у которых низкая концентрация ингибина В.

При статистической обработке полученных данных у больных 1-й и 3-й групп с учетом расчета коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) выявлена слабая корреляционная связь между объемом яичка и уровнем ингибина В ( $r = 0,44$ ). Корреляционная связь между объемом яичка и уровнем ФСГ не выявлена ( $r = 0,004$ ). При сравнении показателей уровней ингибина В и АМГ выявлена слабая корреляционная связь ( $r = 0,34$ ), а также очень слабая связь со средней скоростью кровотока в артериях паренхимы яичка и индексом резистивности ( $r = 0,10$  и  $0,14$  соответственно).

Таблица 2. Уровень ингибина В в зависимости от уровня АМГ

| Показатель                              | Уровень ингибина В, пг/мл | Уровень АМГ, пг/мл |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Низкий уровень ингибина В и высокий ФСГ | $64,4 \pm 8,8$            | $1,1 \pm 0,3$      |
| Высокий уровень ингибина В и низкий ФСГ | $219,0 \pm 20,2$          | $7,8 \pm 1,6$      |

Таблица 3. Уровень ингибина В в зависимости от уровня ФСГ

| Показатель                              | Уровень ФСГ, мЕд/л | Уровень ингибина В, пг/мл |
|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Низкий уровень ингибина В и высокий ФСГ | $18,3 \pm 4,5$     | $93,0 \pm 10,9$           |
| Высокий уровень ингибина В и низкий ФСГ | $4,5 \pm 1,3$      | $204,0 \pm 19,8$          |

Заметные изменения и связи выявлены у пациентов 2-й группы. При статистической обработке полученных данных с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена зафиксирована заметная корреляционная связь между уровнем ингибина В и объемом яичка ( $r = 0,65$ ), уровнем ингибина В и уровнем АМГ ( $r = 0,64$ ). Между уровнями ингибина В и ФСГ корреляционная связь слабая ( $r = 0,27$ ). При сравнении показателей уровней ингибина В и АМГ выявлена не только слабая корреляционная связь ( $r = 0,34$ ), но и средняя скорость кровотока в артериях паренхимы яичка, а также индекс резистивности ( $r = 0,45$  и  $0,24$ ).

### Заключение

Отношение ингибина В к мужскому репродуктивному здоровью, а также прогностическая ценность уровня ингибина В в диагностике мужского бесплодия действительно имеют важное научно-практическое значение.

Анализ малочисленных работ относительно ингибина В свидетельствует о том, что его уровень различен при олигозооспермии, азооспермии и нормоспермии. Уровень ингибина В значительно меньше у бесплодных мужчин с олигоспермией/азооспермией по сравнению с мужчинами с нормоспермией [11]. Доказано, что концентрация ингибина В в крови является важным маркером качества сперматогенеза и функций клеток Сертоли [15]. На основании анализа биопсии тестикулярной ткани выявлена прямая корреляционная зависимость концентрации ингибина В от функции яичек. Уровень ингибина В у мужчин, у которых сперматогенез в норме, был выше, чем у пациентов с Сертоли-клеточным синдромом или с нарушением созревания сперматозоидов [10].

Установлено, что при азооспермии и олигоспермии ( $< 2$  млн/мл) низкий уровень ингибина В более чувствителен для определения повреждения семенников, чем высокий уровень ФСГ. Нормальный уровень ингибина В лучше прогнозирует, чем ФСГ, более эффективна тестикулярная экстракция сперматозоидов для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [16]. Исходя из этого, некоторые авторы использовали уровень ингибина В как показатель подвижности сперматозоидов для их экстракции из яичка и чрескожной аспирации из придатка яичка. Мужчи-

нам, у которых низкая концентрация ингибина В в сыворотке крови, можно предложить более инвазивные процедуры, например микродиссекцию экстракта тестикулярной спермы или открытую тестикулярную биопсию для оптимизации восстановления сперматогенеза даже при нормальном уровне гонадотропина и тестостерона [12]. X. Ruiz Plazas и соавт. (2012) проанализировали диагностическую величину ингибина В как маркера сперматогенеза и его прогнозируемую величину для тестикулярного экстракта спермы у пациентов с азооспермией [16].

Полученные нами данные позволяют констатировать некоторые положения, которые должны быть интерпретированы следующим образом:

- у больных с азооспермией, у которых нарушен или отсутствует сперматогенез, по данным биопсии выявлена достоверная корреляция между уровнем ингибина В в сыворотке крови: чем больше нарушен сперматогенез, тем ниже уровень ингибина В;
- у пациентов без сперматогенеза по результатам УЗИ выявлены достоверные изменения размеров и эхогенности яичек, а также большой процент интратестикулярных микрокальцинатов. У этих больных достоверно снижен уровень ингибина В по сравнению с пациентами, у которых сохранен сперматогенез и выявлена олигозооспермия;

- у больных с низким уровнем ингибина В и отсутствием сперматогенеза данные ультразвуковой доплерографии органов мошонки достоверно подтвердили снижение показателей гемодинамики (средняя скорость кровотока в паренхиме яичек, индекс резистивности) по сравнению с другими группами;
- уровень ФСГ во всех группах в целом был в норме, однако у больных без сперматогенеза и с низким уровнем ингибина В концентрация ФСГ оказалась выше, чем в других группах. Кроме того, у 27,7 % больных уровень этого гормона оказался выше нормы. Полученные данные указывают на гиперфункцию гипофиза как ответ на отсутствие функции яичка;
- у больных с низкой концентрацией ингибина В уровень АМГ также был ниже нормы, а с высокой концентрацией — в пределах нормы. Таким образом, установлена достоверная разница между уровнями ингибина В и АМГ, что подтверждает влияние этих 2 гормонов на функциональное состояние яичек и тот факт, что маркер является их резервной функцией.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что имеется тесная взаимосвязь уровня ингибина В в сыворотке крови и бесплодия, особенно при тяжелой степени нарушения сперматогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines. 2010; 2012; 2014.
2. Baker K., Sabanegh Jr.E. Obstructive azoospermia: reconstructive techniques and results. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68(Suppl 1):61–73.
3. Wosnitzer M., Goldstein M., Hardy M.P. Review of Azoospermia. Spermatogenesis 2014;4:e28218.
4. Chong Y.H., Pankhurst M.W., McLennan I.S. The Daily Profiles of Circulating AMH and INSL3 in Men are Distinct from the Other Testicular Hormones, Inhibin B and Testosterone. PLoS One 2015;10(7):e0133637.
5. Krause W., Bohring C. Inhibin B as a marker of spermatogenesis. A new dimension in andrology. Hautarzt 2002; 53(1):5–10.
6. Anawalt B.D., Bebb R.A., Matsumoto A.M. et al. Serum inhibin level reflect Sertoli's cells function in normal men and men with testicular dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(9):3341–5.
7. Bouvattier C., Esterle L., Renoult-Pierre P. et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(6):2303–13.
8. Braga L.H., Lorenzo A.J. The changing elaboration of inhibin B in patients with unilateral testicular maldescent vs vanished testis. J Urol 2015;193(5):1465–6.
9. Calogero A.E., Gullo G., La Vignera S. et al. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. Andrology 2015;3(3):491–5.
10. Anderson A.M., Muller J., Skakkebaek N.E. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(12):4451–8.
11. Manzoor S.M., Sattar A., Hashim R. et al. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. J Ayub Med Coll Abbottabad 2012;24(3–4):113–6.
12. Datta A., Nayini K., Eapen A. et al. Serum inhibin-B may predict successful sperm retrieval in azoospermic men with normal gonadotropin and testosterone levels. Hum Reprod 2012;27(Suppl 2).
13. Huang X., Bai Q., Yan L.Y. et al. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. Chin Med J 2012;125(16):2885–9.
14. Blevrakis E., Chatzidarellis E., Anyfantakis D. et al. Impact of varicocele on biological markers of gonadal function. Hernia 2015.
15. Grunewald S., Glander H.J., Paasch U., Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: A study in 2448 men. Reproduction 2013;145(3):237–44.
16. Ruiz Plazas X., Burgues Gasion J.P., Ozonas Moragues M., Piza Reus P. Utility of inhibin B in the management of male infertility. Actas Urol Esp 2010;34(9): 781–7.