

Варикоцеле и необструктивная азооспермия – с чего начать?

А.Ю. Попова^{1,2}, С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹, Н.П. Наумов¹, Н.Г. Гасанов¹

¹Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Алина Юрьевна Попова a_popova@oparina4.ru

Введение. Мужское бесплодие является причиной ненаступления беременности у партнера почти в половине случаев. Азооспермия при мужской infertility достигает 30 %, а варикоцеле – почти 40 %. Бесплодие, ассоциированное с варикоцеле, традиционно считается показанием к хирургическому лечению. В то же время основным способом получения сперматозоидов при азооспермии является биопсия яичек (экстракция сперматозоидов из ткани яичка – testicular sperm extraction, TESE).

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) и варикоцеле.

Материалы и методы. В исследование были включены 327 больных с НОА и варикоцеле в возрасте от 22 до 48 лет, проходивших лечение в 2012–2016 гг. в отделении андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Они были разделены на 2 сопоставимые группы. Пациентам 1-й группы проводили микрохирургическую варикоцелэктомию по Мармару на 1-м этапе, а на 2-м – биопсию яичка (микро-TESE). Во 2-й группе микро-TESE выполняли без предварительной хирургической коррекции варикоцеле.

Результаты. В 1-й группе появление сперматозоидов в эякуляте через 6 мес после микрохирургической варикоцелэктомии отмечено у 84 (44,4 %) больных. После микро-TESE обнаружены пригодные для вспомогательных репродуктивных технологий сперматозоиды у 60 (56,7 %) пациентов. Общая эффективность лечения в 1-й группе отмечена в 144 (76,2 %) случаях. Во 2-й группе сперматозоиды при микро-TESE были обнаружены у 66 (47,6 %) больных.

Заключение. Микрохирургическая варикоцелэктомия увеличивает эффективность лечения мужчин с НОА и варикоцеле. При отсутствии тотальных поражений сперматогенного эпителия у 76,2 % больных появляется возможность стать генетическим отцом, избегая в ряде случаев биопсии яичка.

Ключевые слова: бесплодие, азооспермия, необструктивная азооспермия, биопсия, варикоцеле, микрохирургическая экстракция сперматозоидов из яичка

DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80

Varicocele and non-obstructive azoospermia – where to start?

A. Yu. Popova^{1,2}, S. I. Gamidov^{1,2}, R. I. Ovchinnikov¹, N. P. Naumov¹, N. G. Gasanov¹

¹Department of Andrology and Urology, V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4, Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Male etiology is responsible for nearly half of cases of infertility. Frequency of azoospermia in infertile men reaches 30 %; varicocele is diagnosed in almost 40 % of the patients. Varicocele-associated infertility has traditionally been considered an indication for surgical treatment. At the same time, the main method of sperm retrieval in azoospermia is testicular biopsy (testicular sperm extraction, TESE).

Objective: to assess the efficacy of surgical treatment in patients with non-obstructive azoospermia (NOA) and varicocele.

Materials and methods. The study included 327 patients with NOA and varicocele aged between 22 and 48 years treated in the Department of Andrology and Urology at the V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology in 2012–2016. Study participants were divided into two comparable groups. Patients in the first group underwent microsurgical varicocelectomy (Marmara procedure) on the first stage and testicular biopsy (micro-TESE) on the second stage. Patients in the second group underwent micro-TESE with no surgical correction of varicocele prior to it.

Results. In the first group, the appearance of spermatozoa in ejaculate was observed in 84 (44.4 %) patients 6 month post microsurgical varicocelectomy. Upon micro-TESE, spermatozoa suitable for use in assisted reproductive technologies were obtained in 60 (56.7 %) men. Treatment was effective in 144 (76.2 %) patients from the first group. In the second group, spermatozoa were retrieved in 66 (47.8 %) men upon micro-TESE.

Conclusion. Microsurgical varicocelectomy increases treatment efficacy in males with NOA and varicocele. In the absence of severe degeneration of the seminiferous epithelium, 72.6 % of patients had the opportunity of becoming a genetic parent, avoiding in some cases testicular biopsy.

Key words: infertility, azoospermia, non-obstructive azoospermia, biopsy, varicocele, microdissection testicular sperm extraction



Введение

На сегодняшний день мужское бесплодие является причиной почти половины случаев отсутствия биологического отцовства [1]. Данный факт определяет актуальность этого вопроса не только для врачей-урологов, но и для здравоохранения и общества в целом. К сожалению, патогенез мужской инфертильности продолжает оставаться недостаточно хорошо изученным. Среди мужчин с бесплодием особое место занимают пациенты с азооспермией, которую характеризует специфический патогенез, в частности экскреторного характера (при котором нарушен транспорт сперматозоидов по половым путям), а также тяжелые гормональные и генетические расстройства с резким угнетением сперматогенеза. Проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют о достаточно высоком распространении азооспермии среди бесплодных мужчин (15–20 %) [2], при этом у них наиболее часто встречается ее необструктивная форма (60 %) [3]. После внедрения в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ – IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI) и различных методов биопсии яичка у больных с необструктивной азооспермией (НОА) появились реальные шансы на биологическое отцовство. Но несмотря на это, по имеющимся литературным данным, частота наступления беременности и рождения живого ребенка при этой форме азооспермии, к сожалению, не превышает 36 и 27 % соответственно [4]. В связи с этим сегодня продолжают работы, направленные на повышение эффективности биопсии яичка и результатов программы ВРТ (ИКСИ) у больных азооспермией. Одним из таких направлений является проведение коррекции сопутствующих заболеваний, которые имеются у пациентов и вызывают ухудшения характера сперматогенеза, до биопсии яичка. Одной из часто встречающихся сопутствующих патологий у мужчин с бесплодием является варикоцеле. Его более высокая распространенность наблюдается при вторичном бесплодии [5]. Данные исследований свидетельствуют о выраженном поражении сперматогенеза при варикоцеле, особенно при его двусторонней форме [6, 7]. От 4,3 до 13,3 % больных азооспермией или тяжелой олигозооспермией имеют варикоцеле [8]. В свою очередь, результаты некоторых исследований свидетельствуют о положительном влиянии варикоцелэктомии на результаты лечения пациентов с НОА. Однако данные о результатах этих исследований разноречивы: согласно им после хирургического лечения варикоцеле вероятность появления пригодных для ИКСИ сперматозоидов варьирует от 9,6 до 56 %, при этом ряд авторов показывают возможность достижения естественной беременности после подобной тактики [8]. Влияние варикоцелэктомии на результаты биопсии

яичка также является спорным. По данным некоторых авторов, хирургическая коррекция варикоцеле по сравнению с группой контроля почти 2 раза увеличивает вероятность нахождения пригодных сперматозоидов при биопсии яичка у мужчин с НОА [9, 10]. С другой стороны, американские исследователи, отмечая положительное влияние варикоцелэктомии на появление сперматозоидов в эякуляте, не выявляют улучшения результатов программ ВРТ в отношении качества эмбрионов, частоты имплантации, выкидыша или рождения живого ребенка у мужчин с НОА [4]. С учетом высокой актуальности данного вопроса, а также противоречивости имеющихся в литературе данных в отделе урологии и андрологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России были обследованы больные с НОА и варикоцеле, которым в 2012–2016 гг. выполнялись микрохирургическая варикоцелэктомия и микро-TESE.

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения пациентов с НОА и варикоцеле.

Материалы и методы

В исследование были включены 327 пациентов с НОА и варикоцеле, которые дали согласие на участие в данном исследовании.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; азооспермия, подтвержденная трехкратной спермограммой; варикоцеле, подтвержденное ультразвуковым исследованием (УЗИ) мошонки с доплером; наличие информированного согласия.

Критерии исключения: наличие в анамнезе тяжелых соматических заболеваний, при которых хирургические манипуляции противопоказаны, и заболеваний, приводящих к обструктивной азооспермии: двусторонней паховой грыжи, двустороннего поражения придатков и яичек воспалительного и травматического характера, мутации гена *CFTR*, *AZF* и хромосомных аномалий, кисты мюллеровых протоков, вазорезекции.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 22 до 48 лет (в среднем $30,2 \pm 6,6$ года). Кроме анализа жалоб, сбора анамнеза и физикального обследования всем больным провели трехкратную спермограмму, определение уровня половых гормонов крови, ингибина В, УЗИ и доплерографию сосудов органов мошонки, генетические анализы на наличие/отсутствие кариотипа, *AZF*-фактора, гена муковисцидоза.

После комплексного андрологического обследования все пациенты с НОА и варикоцеле ($n = 327$) были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 189 пациентов, которым сначала проводили микрохирургическую варикоцелэктомию по Мармару. Контрольную спермограмму выполняли через 6 мес после операции.



При появлении пригодных для ВРТ сперматозоидов их криоконсервировали. При отсутствии у больных после оперативного лечения варикоцеле сперматозоидов в эякуляте им проводили микрохирургическую биопсию яичек. Вторую группу составили 138 пациентов, которым биопсию яичка выполняли без предварительной хирургической коррекции варикоцеле.

В обеих группах биопсийный материал оценивался в операционной эмбриологами и отправлялся на гистологическое исследование. Данные обрабатывались с помощью стандартных методов статистики (χ^2 , критерий Фишера, парный t -тест). Пороговым уровнем значимости был принят $p = 0,05$.

Результаты

На ненаступление беременности у супруги в течение года предъявляли жалобы все больные, на ухудшение качества сексуальной жизни — 96 (29,4 %), на дискомфорт в мошонке при физической нагрузке — 39 (19,3 %), на уменьшение яичек в объеме — 38 (11,9 %) пациентов.

Большинство ($n = 201$, или 61,5 %) обследуемых имели первичное бесплодие, 110 (33,9 %) больных — одного и более детей. У 15 (4,6 %) мужчин в анамнезе отмечены беременности у супруги, не закончившиеся рождением ребенка. Около 1/4 ($n = 77$, или 23,6 %) пациентов отмечали прогрессирующее ухудшение показателей спермограммы на протяжении нескольких лет.

Антибактериальную и противовоспалительную терапию по поводу заболеваний мочеполовой системы получали 186 (56,9 %) больных. Эмпирическая стимуляция сперматогенеза в течение 2–6 мес была назначена ранее 126 (38,5 %) пациентам. Лишь у 12 (3,7 %) больных проведенное лечение привело к появлению сперматозоидов, однако криоконсервация их не проводилась.

Анализ данных анамнеза показал, что 32 (10,1 %) пациента курят более 20 сигарет в день, 66 (20,2 %) употребляют крепкие спиртные напитки чаще 1 раза в неделю. Ни один из пациентов не подвергался воздействиям ионизирующих излучений и не употреблял наркотических средств. Почти каждый шестой пациент ($n = 57$, или 17,4 %) страдал артериальной гипертензией. У 96 (29,4 %) больных выявляли варикоцеле слева, а у 231 (70,6 %) — с двух сторон. По данным УЗИ предстательной железы у 62,7 % больных обнаружены ультразвуковые признаки хронического простатита.

При пальпации органов мошонки отмечалось уменьшение объема 1 яичка в 23,9 % случаев, обоих яичек — в 28,4 %. Результаты УЗИ органов мошонки показали уменьшение объема яичек у 85,3 % больных. Средний суммарный объем тестикул составил $16,5 \pm 7,03 \text{ см}^3$ (от 6,1 до 59,8 см^3). У 65,7 % обследуемых обнаружены диффузные или очаговые изменения паренхимы, а у 16,7 % — придатков яичек, которые сопровождалась

реактивной водянкой. У каждого третьего (32,4 %) пациента выявлены кисты придатков яичка размерами от 5 до 15 мм. При цветовом доплеровском картировании сосудов органов мошонки у всех обследуемых ($n = 327$) зарегистрирован патологический рефлюкс на высоте пробы Вальсальвы.

По данным гормонального анализа крови повышение средних показателей фолликулостимулирующего гормона ($16,5 \pm 13,5$, от 5,4 до 89) отмечено у всех больных, снижение концентрации тестостерона ($15,6 \pm 15,4$, от 3,4 до 38) — у 36,3 %, гиперэстрогемия — у 26,5 %. У всех пациентов уровень пролактина был в пределах нормальных значений. Средние показатели ингибина В ($57,0 \pm 47,5$, от 3,9 до 224,3) были ниже его нормальных значений (от 150–350). При генетическом анализе у обследуемых пациентов отклонений не выявлено.

По результатам статистического анализа эффективность микрохирургической варикоцелэктомии по Мармару составила 44,4 %. Соответственно, после выполнения операции по поводу варикоцеле у 84 пациентов были обнаружены и криоконсервированы сперматозоиды, пригодные для использования в программе ВРТ. Пациентам ($n = 105$), у которых после варикоцелэктомии не были получены сперматозоиды, выполнена микрохирургическая биопсия яичек (микро-TESE), при которой у 60 больных (56,7 %) были обнаружены пригодные для криоконсервации сперматозоиды.

При неэффективности микро-TESE гистологически выявлен синдром клеток Сертоли у 36 (80 %) больных, субтотальная атрофия семенных канальцев — у 9 (20 %). Общая эффективность лечения в 1-й группе составила 76,2 % ($n = 144$). Во 2-й группе сперматозоиды при микро-TESE обнаружены у 66 (47,8 %) больных. У остальных больных группы при гистологическом исследовании отмечены, абс./ %: гипосперматогенез (27/37,5 %), блок сперматогенеза на стадии округлых сперматид (21/29,2 %), смешанная тестикулярная атрофия (12/16,7 %), синдром клеток Сертоли (9/12,5 %), субтотальная атрофия семенных канальцев (3/4,1 %). Различия по эффективности и результатам гистологического исследования между группами было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Обсуждение

Если учитывать, с одной стороны, данные авторов, которые рекомендуют проведение биопсии яичек как основной метод лечения мужского бесплодия при НОА, с другой стороны — имеющиеся работы, посвященные положительным результатам хирургического лечения варикоцеле у больных с азооспермией, то это диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению данной категории больных.

Полученные нами результаты подтвердили высокую эффективность микрохирургической варикоцелэктомии

у больных НОА и варикоцеле (44,4 %). Также выявлено положительное влияние предварительной варикоцелэктомии на результаты микро-TESE — эффективность биопсии составила 56,7 %. Сравнительная оценка в 2 группах результатов микро-TESE и биопсии по эффективности показала очевидное преимущество группы, в которой выполняли варикоцелэктомию. Следует отметить, что эффективность этих 2 методов — варикоцелэктомии и биопсии яичка — составила 76,2 %. Анализируя данные гистологической картины биоптатов разных групп, можно сделать вывод о том, что при наличии очагового сперматогенеза у пациентов с НОА и варикоцеле после хирургического лечения варикоцеле повышается вероятность получения сперматозоидов в эякуляте или ткани яичек при последующей биопсии. При этом чем более выражено угнетен сперматогенез, тем меньше вероятности получения положительного эффекта от проводимого лечения. А именно: вероятность нахождения сперматозоидов при гипосперматогенезе составила 37,5 %, блоке сперматогенеза на стадии округлых сперматид — 29,2 %, смешанной тестикулярной атрофии — 16,7 %, синдроме клеток Сертоли — 12,5 %, субтотальной атрофии семенных канальцев — 4,1 %.

Заключение

Согласно полученным данным микрохирургическая варикоцелэктомия увеличивает эффективность лечения пациентов с НОА и варикоцеле. При отсутствии тотальных поражений сперматогенного эпителия у 76,2 % больных появляется возможность стать генетическим отцом, в ряде случаев без биопсии яичка. Следует отметить, что лечение таких больных требует тщательной диагностики. Необходимы дальнейшие исследования в области патогенеза и лечения НОА у больных с бесплодием с применением новейших технологий для разработки и осуществления эффективных методов сохранения и восстановления репродуктивного здоровья мужчин. Следует усилить научные разработки в области протеомики и метаболомики семенной плазмы для поиска достоверных маркеров эффективности хирургических методов лечения больных НОА, а также улучшить социально-экономические условия для населения; создать медицинские учреждения мужского здоровья и учебные центры по подготовке врачей-специалистов, занимающихся данной проблемой; провести научный доказательный анализ для определения причин азооспермии, а также разработать методы патогенетически обоснованной терапии и профилактические мероприятия по сохранению мужского здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus J.M. et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000;73(3):435–42. PMID: 10688992.
2. Ramasamy R., Reifsnnyder J.E., Bryson C. et al. Role of tissue digestion and extensive sperm search after microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2011;96(2):299–302. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.033. PMID: 21669413.
3. Report on evaluation of the azoospermic male. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1): 210–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.030. PMID: 17055824.
4. Vernaev V., Bonduelle M., Tournaye H. et al. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2003;18(10):2093–7. PMID: 14507827.
5. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992;57(6):1289–93. PMID: 1601152.
6. Sakamoto H., Ogawa Y., Yoshida H. Relationship between testicular volume and varicocele in patients with infertility. *Urology* 2008;71(1):104–9. DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.019. PMID: 18242375.
7. Wu A.K., Walsh T.J., Phonsombat S. et al. Bilateral but not unilateral testicular hypotrophy predicts for severe impairment of semen quality in men with varicocele undergoing infertility evaluation. *Urology* 2008;71(6):1114–8. DOI: 10.1016/j.urology.2007.12.074. PMID: 18538693.
8. Weedin J.W., Khera M., Lipshultz L.I. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol* 2010;183(6):2309–15. DOI: 10.1016/j.juro.2010.02.012. PMID: 20400156.
9. Haydardedeoglu B., Turunc T., Kilicdag E.B. et al. The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology* 2010;75(1):83–6. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.023. PMID: 20400156.
10. Zampieri N., Bosaro L., Costantini C. et al. Relationship between testicular sperm extraction and varicocelectomy in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia. *Urology* 2013;82(1):74–7. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.037. PMID: 23680120.

Статья поступила: 15.09.2017. **Принята в печать:** 20.11.2017.

Article received: 15.09.2017. **Accepted for publication:** 20.11.2017.