

Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE

С. И. Гамидов¹, Т. В. Шатылко¹, А. Ю. Попова¹, Н. Г. Гасанов¹, Н. К. Дружинина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Надежда Константиновна Дружинина kvdrdnk@mail.ru

Цель исследования – описать взаимосвязь между изолированным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (иФСГ) и неудачей при проведении экстракции сперматозоидов путем микродиссекции яичек (microTESE) у пациентов с азооспермией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов microTESE у 565 пациентов с необструктивной формой азооспермии (НОА). Гистологическое заключение выставляли на основании доминирующей гистологической картины и показателя по шкале Бергмана–Клиш (BKS). Описательная статистика была представлена для пациентов с иФСГ. Уровень ингибина В, частота получения сперматозоидов (ЧПС) и значение BKS сравнивали у пациентов с иФСГ и остальных пациентов.

Результаты. Общая ЧПС составила 33,3 % при попытке microTESE, медиана BKS – 0,6 балла (межквартильный диапазон – 0–2). Из всей выборки пациентов с НОА у 132 пациентов было выявлено иФСГ. Процедура microTESE была успешной только у 11 пациентов с иФСГ, при этом ЧПС составила 8,3 %, в то время как у других пациентов с НОА ЧПС составила 38,1 % ($p < 0,001$). Чувствительность иФСГ как предиктора негативных результатов при проведении microTESE составила 32,1 % (95 % доверительный интервал 27,4–36,8), специфичность – 94,1 % (95 % доверительный интервал 90,8–97,5).

Заключение. Пациенты с иФСГ могут иметь характерный тестикулярный фенотип, ассоциированный с неудачными процедурами microTESE.

Ключевые слова: азооспермия, фолликулостимулирующий гормон, мужское бесплодие, microTESE

Для цитирования: Гамидов С. И., Шатылко Т. В., Попова А. Ю. и др. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):85–94. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-85-94

Isolated follicle-stimulating hormone elevation as a prognostic factor for negative microTESE outcome

S. I. Gamidov¹, T. V. Shatylko¹, A. Yu. Popova¹, N. G. Gasanov¹, N. K. Druzhinina²

¹V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia;

4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia

Contacts: Nadezhda Konstantinovna Druzhinina kvdrdnk@mail.ru

Aim. This study aimed to describe a distinct subpopulation of azoospermic patients with isolated elevation of follicle-stimulating hormone (iFSH) and poor outcomes of microdissection testicular sperm extraction (microTESE).

Materials and methods. A retrospective analysis of microTESE outcomes was conducted among 565 patients with non-obstructive azoospermia (NOA). Testicular pathology was assessed by the dominant histological pattern and Bergmann–Kliesch

score (BKS). Descriptive statistics were presented for the iFSH subgroup. Inhibin B levels, the sperm retrieval rate (SRR), and BKS were compared in iFSH patients and other NOA patients.

Results. The overall SRR was 33.3 % per microTESE attempt. The median BKS was 0.6 (interquartile range 0–2). Of all NOA patients, 132 had iFSH, and microTESE was successful only in 11 of those cases, with an SRR of 8.3 %, while the total SRR in other NOA patients was 38.1 % ($p < 0.001$). iFSH had a sensitivity of 32.1 % (95 % confidence interval 27.4–36.8) and specificity of 94.1 % (95 % confidence interval 90.8–97.5) as a predictor of negative microTESE outcomes.

Conclusion. Patients with iFSH may harbor a distinct testicular phenotype with total loss of the germ cell population and poor outcomes of surgical sperm retrieval.

Keywords: azoospermia, follicle-stimulating hormone, male infertility, microTESE

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Popova A.Yu. et al. Isolated follicle-stimulating hormone elevation as a prognostic factor for negative microTESE outcome. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023; 24(2):85–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-85-94

Введение

Большинство мужчин с диагнозом азооспермии считаются бесплодными, однако ряд пациентов смогут достичь биологического отцовства при помощи хирургического лечения и медикаментозной терапии. Успех проведения хирургической экстракции сперматозоидов гарантирован у пациентов с обструктивной формой азооспермии. При необструктивной форме азооспермии (НОА), характеризующейся сперматогенной недостаточностью, частота получения сперматозоидов (ЧПС) низкая и существенно зависит от техники хирургического вмешательства и фенотипа яичек. Экстракция сперматозоидов путем микродиссекции яичка (microdissection testicular sperm extraction, microTESE) впервые была предложена P.N. Schlegel и P.S. Li [1]. Сегодня microTESE является методом выбора при НОА. Невозможно определить фенотип яичек до проведения биопсии, что существенно ограничивает понимание вероятности успеха проведения microTESE и делает консультирование пациента неоптимальным. Даже диагностическая биопсия яичек, как описывают В.М. Вергоххим и соавт. [2], имеет небольшую прогностическую ценность ввиду потенциальной гетерогенности семенных канальцев и случайного характера этой процедуры.

Гормональный профиль пациента и объем яичка в настоящее время рассматриваются в качестве возможных маркеров успешного проведения microTESE. Несмотря на то что фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) наряду с ингибином В используется клиницистами в рутинной практике в качестве предиктора успешного проведения microTESE, уровень ФСГ представляется весьма ненадежным с «площадью под кривой» (ППК), продемонстрированной в метаанализе, основанном на 5 научных исследованиях [3]. Даже если считать уровень ФСГ предиктором успешного проведения microTESE, его связь с результатами операции определенно не является линейной. Действительно, слабая U-образная связь между уровнем ФСГ и ЧПС была отмечена как минимум в 1 исследовании [4]. Было бы логично попытаться объединить данные кли-

нические и биохимические показатели, чтобы выявить основные закономерности, соответствующие различным фенотипам яичек при НОА. Иными словами, вероятность успешного извлечения сперматозоидов не зависит и не должна зависеть от гормонального профиля пациента. Опираясь на гормональный профиль пациента, мы можем предположить, в каком состоянии находится паренхима яичек, а значит, определить возможную ЧПС. Оценка клинических данных гормонального профиля и патологии яичек в настоящее время разрозненна. Широко используемая классификация, включающая гипосперматогенез, задержку созревания сперматозоидов, Сертоли-клеточный синдром, не отражает всех сложностей, лежащих в основе данных проявлений.

Цель нашего исследования заключалась в выполнении эвристической идентификации основных фенотипов яичек путем сравнения наблюдаемых клинических закономерностей с результатами патогистологического исследования и репродуктивными результатами.

Клиническим показателем, часто упускаемым из виду, является изолированное повышение уровня ФСГ (иФСГ) при нормальных или пограничных значениях уровней тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Данное нарушение бывает ассоциировано с НОА, но при этом обсуждается не так активно, как более очевидный эндокринный показатель НОА — гипергонадотропный гипогонадизм. Поэтому мы решили описать иФСГ, которое, возможно, является наиболее неблагоприятным эндокринным фактором, что было отмечено S.C. Esteves и соавт. [5].

Наша гипотеза заключается в том, что иФСГ может отражать специфический тестикулярный фенотип, характеризующийся незначительной ЧПС и неблагоприятной патогистологической картиной.

Материалы и методы

Исследуемая выборка. Проведен ретроспективный анализ результатов microTESE у 565 пациентов с первичным бесплодием, обусловленным НОА. Пациенты проходили лечение на базе ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с октября 2010 по декабрь 2017 г. Диагноз бесплодия был установлен согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [6]. В исследование были включены пациенты с диагнозом «азооспермия», мужской фактор бесплодия в паре был очевиден. Перед проведением microTESE был собран подробный анамнез: продолжительность бесплодия, предыдущие методы лечения, хронические заболевания, семейный и хирургический анамнез, медикаментозное лечение, наличие профессиональных вредностей и факторов риска. Лабораторные и инструментальные исследования включали: общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование гормонального профиля, ультразвуковое исследование органов мошонки и электрокардиографию. Гормональный профиль пациентов оценивали с помощью анализатора cobas e 411 для иммунохимического тестирования (Roche Diagnostics, Швейцария). Уровень ингибина В измеряли при помощи анализа Inhibin B Gen II (Beckman Coulter United Kingdom Ltd., Великобритания). Пациенты, получавшие гормональную терапию, были исключены из исследования.

Анализ эякулята проводился в соответствии с лабораторным руководством Всемирной организации здравоохранения [7]. Диагноз азооспермии устанавливали при отсутствии сперматозоидов в эякуляте на основании данных 2 спермограмм. Пациенты с азооспермией, обусловленной недостаточностью сперматогенного эпителия (т.е. необструктивной формой), были отобраны на основании данных гистологического исследования ткани яичек, выявившего характерные изменения структуры канальцев (гипосперматогенез, остановку созревания сперматозоидов, Сертоли-клеточный синдром или атрофию канальцев).

Оперативное лечение. Всем пациентам было проведено microTESE по технике P.N. Schlegel и P.S. Li [1]. Перед оперативным вмешательством все пациенты подписали добровольное информированное согласие, включающее пункт о возможном использовании данных на условиях анонимности для последующего научного исследования.

В ходе операции проводили разрез по шву мошонки с последующей диссекцией мясистой оболочки и извлечением яичек. При подозрении на обструкцию семявыносящего протока или придатка яичка, поддающуюся хирургической коррекции (форма азооспермии еще не была известна, поскольку не было результатов гистологического исследования), выполняли боковые разрезы мошонки, позволяющие осмотреть семявыносящий проток. При выявлении НОА приступали к выполнению microTESE.

В случае отчетливой визуализации неоднородных семенных канальцев при оптическом увеличении $\times 15$ – 20 проводилась тщательная диссекция, целью

которой было обнаружение интактных семенных канальцев с последующей экстракцией сперматозоидов, при этом несколько образцов перенхимы яичка отбирались для гистологического исследования. Если при визуальном контроле семенные канальцы были «низкого качества», паренхима яичка казалась гомогенной, а тщательное вскрытие не выявляло здоровых канальцев, проводилась случайная биопсия тканей яичка. На всех этапах оперативного вмешательства в операционной находился эмбриолог.

Эмбриолог изучал извлеченные канальцы и проводил первоначальный поиск жизнеспособных сперматозоидов, направляя дальнейший поиск. Образцы ткани подвергались стандартной механической обработке, включавшей измельчение и многократное пропускание полученной суспензии через 24-G катетер перед микроскопией.

Изучаемые показатели. По каждой попытке экстракции сперматозоидов в данном ретроспективном исследовании были проанализированы следующие показатели: возраст пациента, сывороточные уровни ингибина В, тестостерона, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, данные ультразвукового исследования яичек, включавшего измерение их объема (с использованием формулы для расчета объема яичек: $\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота} \times 0,52$), наличие варикоцеле, возможные генетические причины тестикулярной недостаточности (делеции фактора азооспермии, синдром Клайнфельтера и другие аномалии кариотипа), применение цитотоксической химиотерапии в анамнезе и предшествующие операции на органах мошонки и паховой области. иФСГ определяли на основании данных референсных значений локальных лабораторий. При повышении ФСГ в сыворотке крови $>12,4$ мМЕ/мл и уровне ЛГ 8,6 мМЕ/мл диагностировалось иФСГ. Клинические данные исследуемой выборки представлены в табл. 1. При отсутствии вышеуказанных данных пациент исключался из окончательного анализа.

Репродуктивные результаты. Мы расценивали экстракцию сперматозоидов как прямой результат процедуры microTESE. Следует подчеркнуть, что процедура считалась успешной только при обнаружении сперматозоидов соответствующего качества и количества, пригодного для криоконсервации и/или процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). При нахождении единичных, нежизнеспособных или непригодных для последующего использования сперматозоидов попытки microTESE расценивались как неудачные.

Нами был выполнен ROC-анализ для определения потенциальных предикторов успешного проведения microTESE. Мы также оценили частоту рождения детей (ЧРД) у супруг пациентов, включенных в данное исследование. Эмбриологические результаты ICSI,

Таблица 1. Данные исследуемой выборки

Table 1. Data of the studied group

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, Ме (Q_1-Q_3), лет Age, Me (Q_1-Q_3), years	33 (30–38)
Ингибин В, Ме (Q_1-Q_3), пг/мл Inhibin B, Me (Q_1-Q_3), pg/ml	53 (20–103)
Тестостерон, Ме (Q_1-Q_3), нмоль/л Testosterone, Me (Q_1-Q_3), nmol/l	12 (8–18)
Лютеинизирующий гормон, Ме (Q_1-Q_3), мМЕ/мл Luteinizing hormone, Me (Q_1-Q_3), mIU/ml	6,7 (4,2–12)
Фолликулостимулирующий гормон, Ме (Q_1-Q_3), мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, Me (Q_1-Q_3), mIU/ml	14 (6–25)
Эстрадиол, Ме (Q_1-Q_3), пг/мл Estradiol, Me (Q_1-Q_3), pg/ml	93 (59–138)
Объем яичка, Ме (Q_1-Q_3), см ³ Testicle volume, Me (Q_1-Q_3), cm ³	15 (11–22)
Синдром Клайнфельтера, n (%) Klinefelter syndrome, n (%)	27 (4,5)
Робертсоновские транслокации, n (%) Robertson translocations, n (%)	22 (3,6)
AZFc-делеция, n (%) AZFc deletion, n (%)	36 (5,9)
Варикоцеле, n (%) Varicocele, n (%)	175 (28,9)
Крипторхизм, n (%) Cryptorchidism, n (%)	33 (5,4)
Применение химио- или лучевой терапии, n (%) The use of chemotherapy or radiation therapy, n (%)	12 (2,0)

такие как частота оплодотворения, качество эмбрионов, биохимическая частота наступления беременности и клиническая частота беременности, не изучались по причине недоступности данной информации для значительной части пациентов, что не является критичным, учитывая характер данного исследования и знание коэффициента ЧРД.

Результаты гистологического исследования ткани яичек. По результатам гистологического исследования яичек в соответствии с преобладающей гистологической картиной был выявлен ряд патологий: гипосперматогенез, остановка созревания сперматозоидов, Сертоли-клеточный синдром и полная атрофия канальцев. Учитывая возможные несоответствия между «доминирующей гистологической картиной» и вероятностью успешного проведения microTESE, мы так-

же оценили процент канальцев с различными стадиями сперматогенеза (отсутствие сперматогенеза, остановка созревания сперматозоидов при наличии круглых клеток, заверченный сперматогенез). Для упрощения статистического анализа полученные данные были представлены в виде числовой переменной на основе шкалы Бергмана–Клиш (Bergmann–Kliesch score, BKS) [8]. Сертоли-клеточный синдром определяли как полное отсутствие сперматогоний при наличии в образце исключительно клеток Сертоли. Остановкой созревания считали нахождение в семенных канальцах исключительно зародышевых клеток, не достигших определенных стадий сперматогенеза (например, круглые сперматиды, сперматоциты или сперматогонии). Если образец содержал удлинённые сперматиды менее чем в 75 % семенных канальцев (BKS <8 баллов), применялся термин «гипосперматогенез». Образцы с показателем BKS 8–10 баллов демонстрируют нормальный сохранный сперматогенез.

Статистический анализ. Описательная статистика была представлена для выборки пациентов с иФСГ. Оптимальность распределения числовых переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Мы сравнили ЧПС как первичную конечную точку у пациентов с азооспермией в сочетании с иФСГ и пациентов с НОА, используя критерий χ^2 . Значения BKS и уровни ингибина В (считаются более или менее независимыми от гонадотропина) сравнивали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Разница в ЧПС между пациентами с иФСГ и остальной частью выборки использовалась в качестве первичной оценки результата, а различия в уровнях BKS и ингибина В были вторичными показателями результата. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ статистических данных проводили с помощью программы IBM SPSS версии 23 (IBM Corp., США).

Результаты

Репродуктивные результаты microTESE. Сперматозоиды были успешно извлечены в 188 случаях, в целом ЧПС составила 33,3 % при попытке microTESE. ICSI с полученными сперматозоидами привели к рождению 78 детей. ЧРД составила 13,8 % для каждой пары. ROC-анализ потенциальных предикторов успеха проведения microTESE показал, что ППК для ингибина В составила 0,763 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,718–0,808) (рис. 1). ППК для тестостерона составила 0,543 (95 % ДИ 0,492–0,594), а ППК для объема яичек – 0,762 (95 % ДИ 0,718–0,807). Инвертированные кривые для уровней гонадотропинов представлены на рис. 2, 3. ППК для ФСГ составила 0,704 (95 % ДИ 0,654–0,754), в то время как показатели ЛГ были низкими, с ППК 0,608 (95 % ДИ 0,555–0,66).

Результаты патогистологического исследования тканей яичка, полученных при microTESE. Сертоли-клеточный

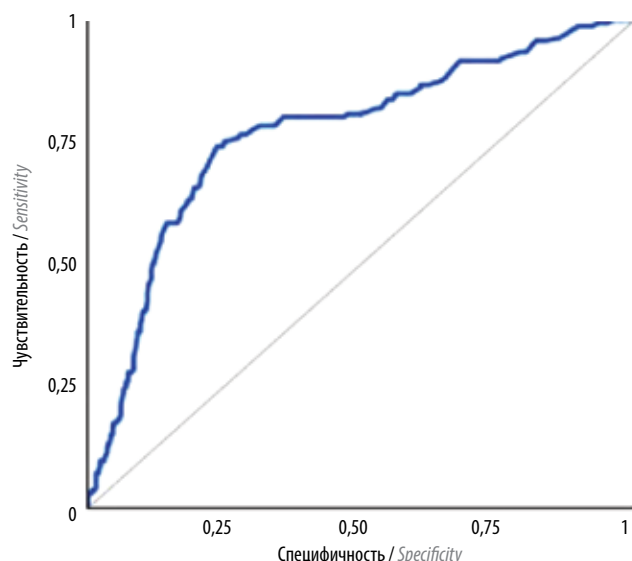


Рис. 1. ROC-кривая для ингибина В как потенциального предиктора успешного проведения microTESE

Fig. 1. ROC curve for inhibin B as potential predictor of successful microTESE

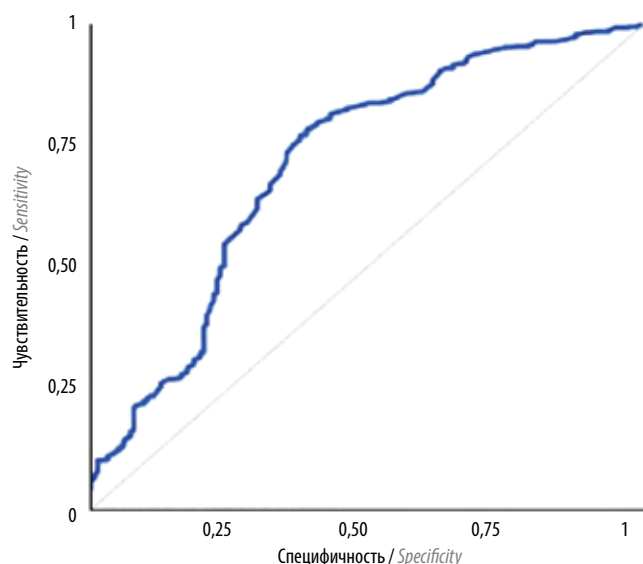


Рис. 2. ROC-кривая для фолликулостимулирующего гормона как потенциального предиктора успешного проведения microTESE

Fig. 2. ROC curve for follicle-stimulating hormone as potential predictor of successful microTESE

синдром или выраженная атрофия, поражающая 100 % семенных канальцев, были выявлены у 183 (32,4 %) пациентов. Полная остановка созревания сперматозоидов встречалась относительно редко — у 9 (1,6 %) пациентов. У 63 (11,1 %) пациентов гистологическое исследование выявило Сертоли-клеточный синдром, сочетавшийся с остановкой созревания сперматозоидов. В остальных 310 (54,9 %) случаях не менее 1 % семенных канальцев содержали удлинённые сперматиды, что может быть интерпретировано как гипоспермато-

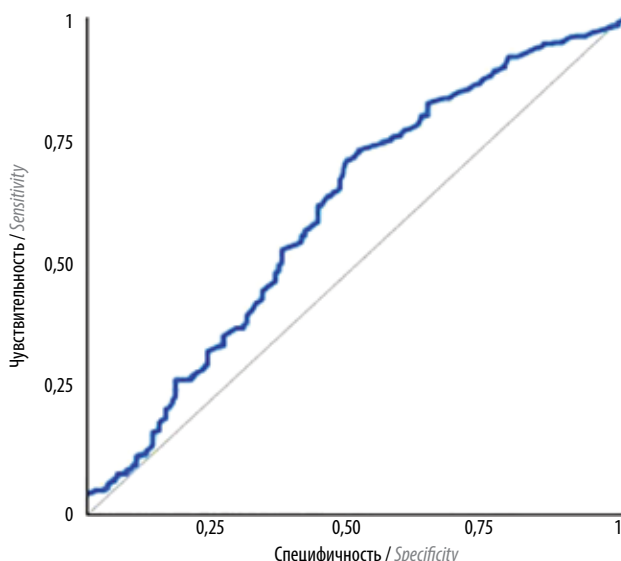


Рис. 3. ROC-кривая для лютеинизирующего гормона как потенциального предиктора успешного проведения microTESE

Fig. 3. ROC curve for luteinizing hormone as potential predictor of successful microTESE

генез. Только у 27 (4,8 %) пациентов значение BKS составило 8–9 баллов, что предположительно соответствует нормальному сперматогенезу в месте взятия биопсии (не отражает истинный сперматогенез во всех частях яичка). Ни у одного пациента показатель BKS не превышал 10 баллов. В 201 (35,6 %) случае показатель BKS находился в диапазоне от 1 до 7 баллов, что интерпретировалось как смешанная атрофия яичек. В 123 (21,8 %) случаях показатель BKS был <1 балла, что означает, что только 1–9 % канальцев содержали удлинённые сперматиды. Таким образом, медиана BKS составила 0,6 балла (межквартильный диапазон — 0–2).

Из 27 попыток биопсии яичка с BKS 8–9 баллов 24 (88,9 %) попытки были успешными. Три неудачные попытки были связаны с обнаружением недостаточно жизнеспособных сперматозоидов, пригодных для ICSI, несмотря на наличие удлинённых сперматид. Поскольку мы не выполняем инъекцию удлинённых сперматид, данные попытки были признаны неудачными. Восемьдесят пять (42,3 %) попыток проведения биопсии были успешными у пациентов со смешанной атрофией яичек. Удивительно, но 79 (64,2 %) из них оказались успешными при значении BKS <1 балла. Как и ожидалось, ЧПС составила 0 % при полной атрофии семенных канальцев или Сертоли-клеточном синдроме.

Результаты пациентов с иФСГ. У 132 пациентов наблюдалось иФСГ до проведения microTESE. MicroTESE имела положительный клинический результат в 11 случаях. ЧПС в данной когорте пациентов составила 8,3 %. Для сравнения: общая ЧПС у пациентов с НОА без иФСГ составила 38,1 %. Разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Статистически шансы успешного

Таблица 2. Данные пациентов с изолированным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови
Table 2. Data of patients with isolated follicle-stimulating hormone elevation in serum

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, Ме (Q ₁ –Q ₃), лет Age, Me (Q ₁ –Q ₃), years	32 (29–36)
Ингибин В, Ме (Q ₁ –Q ₃), пг/мл Inhibin B, Me (Q ₁ –Q ₃), pg/ml	31 (13–60)
Тестостерон, Ме (Q ₁ –Q ₃), нмоль/л Testosterone, Me (Q ₁ –Q ₃), nmol/l	13 (9,6–17,8)
Лютеинизирующий гормон, Ме (Q ₁ –Q ₃), мМЕ/мл Luteinizing hormone, Me (Q ₁ –Q ₃), mIU/ml	5,85 (4,58–7,10)
Фолликулостимулирующий гормон, Ме (Q ₁ –Q ₃), мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, Me (Q ₁ –Q ₃), mIU/ml	17,5 (14,9–22,7)
Эстрадиол, Ме (Q ₁ –Q ₃), пг/мл Estradiol, Me (Q ₁ –Q ₃), pg/ml	87 (47–127)
Объем яичка, Ме (Q ₁ –Q ₃), см ³ Testicle volume, Me (Q ₁ –Q ₃), cm ³	14,6 (11–17)
Синдром Клайнфельтера, n (%) Klinefelter syndrome, n (%)	4 (3,0)
Робертсоновские транслокации, n (%) Robertson translocations, n (%)	5 (3,8)
AZFc-делеция, n (%) AZFc deletion, n (%)	11 (8,3)
Варикоцеле, n (%) Varicocele, n (%)	33 (25,0)
Крипторхизм, n (%) Cryptorchidism, n (%)	6 (4,5)
Применение химио- или лучевой терапии, n (%) The use of chemotherapy or radiation therapy, n (%)	7 (5,3)

проведения microTESE в группе иФСГ составили 0,160 (95 % ДИ 0,084–0,305). Описательная статистика для пациентов с иФСГ представлена в табл. 2.

Средние уровни ингибина В составили 31 и 65 пг/мл в группе иФСГ и у остальных пациентов соответственно ($p < 0,001$). При проведении микродиссекции паренхимы яичек была однородной, с появлением желто-коричневых «пустых» канальцев без каких-либо участков, визуально напоминающих области очагового сперматогенеза (рис. 4).

Действительно, по данным гистологического исследования в 82 (63,6 %) образцах была выявлена гистологическая картина Сертоли-клеточного синдрома или тубулярной атрофии. В 1 (0,8 %) из образцов была



Рис. 4. Гомогенные семенные канальцы у пациента с изолированным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона

Fig. 4. Homogenous seminiferous tubules in a patient with isolated follicle-stimulating hormone elevation

выявлена полная остановка созревания сперматозоидов. В других 36 (27,3 %) образцах задержка созревания сочеталась с гистологической картиной Сертоли-клеточного синдрома и полным отсутствием клеток конечных стадий сперматогенеза. Однако в остальных 11 (17,8 %) случаях (положительное прогностическое значение – 91,7 %) по крайней мере в 1 % семенных канальцев содержались удлинённые сперматиды, и процедура microTESE была успешной. Среди данной когорты пациентов был выявлен случай с показателем BKS 8 баллов, 3 случая смешанной атрофии яичек (BKS 4, 4 и 1 балл соответственно), в остальных случаях значение BKS составило 0,1–0,6 балла. Медианы BKS составили 0 и 0,6 балла в группе иФСГ и в остальной когорте пациентов соответственно ($p < 0,001$).

Мы оценивали иФСГ в качестве потенциального предиктора неудачной попытки microTESE. Данный параметр продемонстрировал низкую чувствительность (32,1 %; 95 % ДИ, 27,4–36,8 %) в сочетании с высокими показателями специфичности (94,1 %; 95 % ДИ 90,8–97,5 %). Положительная прогностическая ценность неудачи microTESE составила 91,7 % (95 % ДИ 86,9–96,4 %), а отрицательная прогностическая ценность неудачи microTESE – 40,9 % (95 % ДИ 36,2–45,5 %).

Обсуждение

Фолликулостимулирующий гормон – один из основных гормонов, регулирующих сперматогенез. Его биологическое действие опосредовано рецепторами, расположенными на поверхности клеток Сертоли [9]. Хорошо известно, что мутации, влияющие на структуру ФСГ или его рецепторов, могут оказывать негативное воздействие на фертильность мужчины, хотя данная патология редко наблюдается в клинической

практике [10, 11]. Идея взаимосвязи между иФСГ-ассоциированной азооспермией и неудачной попыткой получения сперматозоидов не нова. Мы предполагаем, что иФСГ ассоциирована с наиболее неблагоприятным фенотипом при азооспермии [5].

В исследованиях и клинической практике уровень ФСГ рассматривается как сывороточный предиктор неудачи при проведении microTESE, но это предположение является предвзятым. Существует слабая линейная корреляция между численным значением концентрации ФСГ в сыровотке крови и вероятностью сохранения сперматогенеза. Объединенный анализ, выполненный Q. Yang и соавт., выявил ППК $0,72 \pm 0,04$ при анализе ROC-кривой для ФСГ как предиктора удачной попытки microTESE [12]; ППК в лучшем случае умеренная и отражает несостоятельность ФСГ в качестве самостоятельного маркера. В недавнем проведенном исследовании A. Zeadna и соавт. ФСГ также не был признан значимым предиктором ЧПС [13]. В исследовании T.W. Kelsey и соавт. уровень ФСГ имел приемлемую ППК (0,89) при дифференцировке пациентов, перенесших рак в детском возрасте, с азооспермией и без азооспермии, однако со специфичностью и чувствительностью 81 и 83 % соответственно [14]. Опираясь на полученные данные, предполагать, что уровень ФСГ способен стать дифференциальным критерием, позволяющим различать азооспермию и очаговый сперматогенез, было бы опрометчиво. Спорно, но некоторые авторы описали положительную корреляцию между ФСГ и ЧПС [15]. Мы предполагаем, что это несоответствие может быть устранено, если уровень ФСГ будет интерпретирован не как самостоятельная переменная, а скорее как признак определенных фенотипов яичек, таких как тот, который мы попытались описать в данной статье. Примечательно, что уровень ФСГ у пациентов с иФСГ-ассоциированной азооспермией бывает незначительно или умеренно повышен.

Данную закономерность можно объяснить вовлечением нескольких факторов в гипоталамо-гипофизарно-гонадотропную регуляцию (ГГПР). Тяжелое нарушение сперматогенеза характеризуется низким уровнем ингибина В, что приводит к дискоординированной выработке ЛГ и ФСГ. Однако при адекватной работе клеток Лейдига тестостерон и эстрадиол запускают отрицательную обратную связь, ограничивающую высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к нормализации уровня ЛГ и лишь умеренному повышению ФСГ. Это различие обусловлено влиянием ГнРГ на их выработку. По-видимому, ФСГ зависит от частоты импульсов ГнРГ в меньшей степени и обладает базальным уровнем секреции [16]. Кроме того, ингибин В блокирует активин-индуцированную секрецию ФСГ гонадотропинами гипофиза, в то время как его влияние на секрецию

ЛГ ограничено [17]. Этот сценарий возможен в случае аплазии сперматогоний или их избирательной гибели, вызванной вирусной инфекцией или другим повреждением яичек, при котором интерстициальные клетки, продуцирующие тестостерон, остаются интактными. В отличие от иФСГ-ассоциированной азооспермии, при полной тестикулярной недостаточности с нарушением сперматогенеза и синтеза половых стероидов нарушается принцип отрицательной обратной связи, что приводит к полному гипергонадотропному гипогонадизму. Что касается разницы в ЧПС, аплазия сперматогоний или сокращение их количества ввиду действия неизвестных в настоящее время факторов ведут практически к нулевой вероятности удачного проведения microTESE (сценарий иФСГ). Однако даже при серьезном повреждении паренхимы яичек часть канальцев могут остаться относительно интактными, при этом доказательства их сохранившейся функции маскируются подавляющим ответом ГГПР, когда разрываются 2 основные петли отрицательной обратной связи (сценарий гипергонадотропного гипогонадизма). Фактически именно в последнем случае microTESE показывает наилучшие результаты.

Исследование, проведенное Y. Yu и соавт. продемонстрировало парадоксальные результаты: у пациентов с более узкими семенными канальцами и более высоким уровнем ФСГ шанс успешного проведения microTESE был выше [18]. Эти результаты могут на самом деле отражать тот же феномен и даже служить косвенным морфологическим доказательством. Относительно хорошая прогностическая ценность уровня ФСГ для экстракции сперматозоидов при стандартной TESE, по наблюдениям L. Gnassi и соавт. [19], может быть результатом предвзятой интерпретации. Для пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом и участками очагового сперматогенеза применение microTESE предпочтительнее TESE, что сводит на нет принципиальную разницу между данной когортой пациентов и пациентами с иФСГ. Это приводит к более равномерной ЧПС и одинаково отрицательным результатам во всех группах ФСГ.

Возможны успешные попытки TESE у пациентов с умеренным повышением гонадотропинов в сочетании с гипосперматогенезом, что доказало бы существование «классической» обратной связи между ФСГ и ЧПС. Действительно, вышеупомянутый метаанализ, проведенный Q. Yang и соавт. [12], показал приемлемую ППК (0,72) для ФСГ, но он включал применение как TESE, так и microTESE. Та же логика применима и к аспирации сперматозоидов из яичек (testicular sperm aspiration, TESA), которая, по сути, случайна, как и TESE, но при этом менее инвазивна. В недавнем исследовании Y.P. Liu и соавт. выявили отрицательную корреляцию между уровнем ФСГ и ЧПС при TESA, как и ожидалось,

корреляция между уровнем ФСГ и успехом microTESE оказалась положительной [20].

В исследовании Z.G. Zhu и соавт. ФСГ имел ППК 0,87 для успешного хирургического извлечения сперматозоидов, но большинству пациентов была выполнена TESE [21]. Тем не менее метаанализ, проведенный Н. Li и соавт., основанный строго на исследованиях microTESE, продемонстрировал низкую ППК, равную 0,612 [3]. ППК в нашей выборке (0,704) находится в пределах диапазона значений, наблюдаемых другими исследователями.

Для microTESE была описана U-образная связь между ФСГ и ЧПС. Концепция иФСГ-ассоциированной азооспермии идеально соответствует этим данным. В таких неблагоприятных случаях уровень ФСГ имеет тенденцию к умеренному повышению, что формирует «область с низкой ЧПС» на U-образной кривой ФСГ – ЧПС. R. Ramasamy и соавт. наблюдали эту «область» с ЧПС в 51 % при уровне ФСГ <15 МЕ/мл, в то время как ЧПС в других группах составляла >60 % [4]. В другом исследовании отрицательный прогноз для проведения microTESE констатировали при уровне ФСГ, находящемся в пределах 10–15 МЕ/мл. В данном исследовании изучалась специфическая выборка пациентов с гистологически подтвержденным Сертоли-клеточным синдромом [2].

Н. Zhang и соавт. [22] также продемонстрировали скромные результаты microTESE с «областью с низкой ЧПС» у пациентов с умеренным повышением уровня ФСГ в сочетании с низким объемом яичек. В этой работе авторы проанализировали уровни ФСГ и ЛГ по отдельности, поэтому неизвестно, может ли на полученные ими результаты влиять иФСГ. Если гипотеза «области с низкой ЧПС» верна, то она отрицает концепцию «пограничной точки ФСГ» при отборе пациентов, у которых microTESE бессмысленна. Однако S.C. Chen и соавт. [23] обнаружили, что уровень ФСГ 19,4 МЕ/л является предиктором отсутствия сперматозоидов, хотя данное исследование было основано исключительно на прямом сравнении средних уровней ФСГ у пациентов с положительным и отрицательным результатом биопсии яичек. Средний уровень ФСГ у пациентов при успешном проведении microTESE составил $7,94 \pm 4,95$ МЕ/л, что указывает на возможное нахождение в данной группе пациентов с обструктивной и транзиторной азооспермией. У большинства пациентов с иФСГ наблюдалась идиопатическая азооспермия, которая, вероятно, связана с нераспознанными мутациями, негативно влияющими на сперматогонию.

Недавнее исследование А. Das и соавт. [24] вызывает большой интерес в данном контексте, поскольку у пациентов с идиопатической НОА уровни ФСГ были значительно ниже (хотя все еще вне референсного диапазона), чем у пациентов с известной этиологией

НОА. В этом исследовании не оценивали уровень ЛГ, что делает невозможным выявление пациентов с иФСГ в данной группе. Однако, учитывая, что уровень тестостерона был выше у пациентов с идиопатической формой азооспермии, возможно предположить, что пациенты с иФСГ находились в данной когорте.

В нашем исследовании также приняли участие 7 пациентов, проходивших ранее цитотоксическое лечение рака, побочным эффектом которого, возможно, стало серьезное повреждение сперматогенного эпителия. Норвежские исследователи назвали такой побочный эффект «экзокринным гипогонадизмом», развивающимся у пациентов, получавших лечение при злокачественных лимфомах [25].

Повышение уровня ФСГ, наблюдаемое у мужчин с возрастом, также может быть связано с постепенным истощением сперматогенного эпителия [26]. Теоретически с возрастом у любого мужчины в конечном итоге разовьется азооспермия с повышенным уровнем ФСГ.

Наше исследование ограничено его ретроспективным характером, отсутствием адекватной контрольной группы и тем фактом, что определение иФСГ было основано на референсных значениях, принятых в локальных лабораториях. Выработка ФСГ зависит от многих факторов помимо обратной связи, включая общую чувствительность ГГР, количество гонадотропинов, частоту импульсов ГнРГ и базальную выработку ФСГ. Лабораторные референсные значения не являются универсальными в биологическом смысле, и даже несмотря на то, что пациенты с умеренно повышенным уровнем ФСГ и пограничным повышенным уровнем ЛГ потенциально могут иметь один и тот же фенотип, ассоциированный с иФСГ, они не включались в группу с иФСГ в силу зависимости от референсных значений. Поэтому результаты, полученные в ходе данного исследования, не следует обобщать: их можно использовать в качестве основы для дальнейших исследований.

Заключение

В данной статье мы попытались описать иФСГ как отдельную клиническую группу пациентов с азооспермией, а также часто упоминали гипергонадотропный гипогонадизм в качестве альтернативной причины азооспермии, главным образом в качестве сравнительной характеристики. Могут существовать и другие специфические фенотипы НОА, нуждающиеся в описании. По нашему мнению, числовые параметры, отражающие гормональный профиль пациента, легко поддаются анализу и могут служить маркерами для оценки репродуктивных результатов и материалом для построения номограмм. Следует продолжить исследования нелинейных ассоциаций и закономерностей при НОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Schlegel P.N., Li P.S. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998;4(4):439. DOI: 10.1093/humupd/4.4.439
- Berookhim B.M., Palermo G.D., Zaninovic N. et al. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril* 2014;102(5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007
- Li H., Chen L.P., Yang J. et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2018;20(1):30–6. DOI: 10.4103/aja.aja_5_17
- Ramasamy R., Lin K., Gosden L.V. et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009;92(2):590–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1703
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(4):691–700. DOI: 10.1590/s1807-59322011000400026
- Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J. et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92(5):1520–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
- Cooper T.G., Aitken J., Auger J. et al. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva: WHO Press, 2010.
- Bergmann M.N., Kliesch S. Hodenbiopsie. In: *Andrologie*. Ed. by W. Krause, W. Weidner. Stuttgart: Enke Verlag, 1998. Pp. 66–71.
- Meduri G., Bachelot A., Cocca M.P. et al. Molecular pathology of the FSH receptor: new insights into FSH physiology. *Mol Cell Endocrinol* 2008;282(1–2):130–42. DOI: 10.1016/j.mce.2007.11.027
- Simoni M., Gromoll J., Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997;18(6):739–73. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0320
- Themmen A.P.N., Huhtaniemi I.T. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000;21(5):551–83. DOI: 10.1210/edrv.21.5.0409
- Yang Q., Huang Y.P., Wang H.X. et al. Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2015;17(2):281–4. DOI: 10.4103/1008-682X.139259
- Zeadna A., Khateeb N., Rokach L. et al. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod* 2020;35(7):1505–14. DOI: 10.1093/humrep/deaa109
- Kelsey T.W., McConville L., Edgar A.B. et al. Follicle stimulating hormone is an accurate predictor of azoospermia in childhood cancer survivors. *PLoS One* 2017;12(7):e0181377. DOI: 10.1371/journal.pone.0181377
- Amer M.K., Ahmed A.R., Abdel Hamid A.A., GamalEl Din S.F. Can spermatozoa be retrieved in non-obstructive azoospermic patients with high FSH level? A retrospective cohort study. *Andrologia* 2019;51(2):e13176. DOI: 10.1111/and.13176
- Marques P., Skorupskaitė K., Rosario K.S. et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion. In: *Endotext* [Internet]. Ed. by K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
- Namwanje M., Brown C.W. Activins and inhibins: roles in development, physiology, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(7):a021881. DOI: 10.1101/cshperspect.a021881
- Yu Y., Xi Q., Wang R. et al. Intraoperative assessment of tubules in predicting microdissection testicular sperm extraction outcome in men with Sertoli cell-only syndrome. *J Int Med Res* 2019;47(2):722–9. DOI: 10.1177/0300060518809257
- Gnessi L., Scarselli F., Minasi M.G. et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). *BMC Urol* 2018;18(1):63. DOI: 10.1186/s12894-018-0379-7
- Liu Y.P., Qi L., Zhang N.N. et al. Follicle-stimulating hormone may predict sperm retrieval rate and guide surgical approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol* 2020;20(4):573–9. DOI: 10.1016/j.repbio.2020.10.006
- Zhu Z.G., Zhao Z.G., Pang Q.Y. et al. Predictive significance of serum inhibin B on testicular haploid gamete retrieval outcomes in nonobstructive azoospermic men. *Asian J Androl* 2019;21(2):137–42. DOI: 10.4103/aja.aja_94_18
- Zhang H., Xi Q., Zhang X. et al. Prediction of microdissection testicular sperm extraction outcome in men with idiopathic nonobstruction azoospermia. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(18):e19934. DOI: 10.1097/MD.00000000000019934
- Chen S.C., Hsieh J.T., Yu H.J., Chang H.C. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:108. DOI: 10.1186/1477-7827-8-108
- Das A., Halpern J.A., Darves-Bornoz A.L. et al. Sperm retrieval success and testicular histopathology in idiopathic nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2020;22(6):555–9. DOI: 10.4103/aja.aja_137_19
- Kiserud C.E., Fosså A., Bjørø T. et al. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer* 2009;100(3):455–63. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604892
- Veldhuis J.D., Iranmanesh A., Demers L.M., Mulligan T. Joint basal and pulsatile hypersecretory mechanisms drive the monotropic follicle-stimulating hormone (FSH) elevation in healthy older men: concurrent preservation of the orderliness of the FSH release process: a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3506–14. DOI: 10.1210/jcem.84.10.6076



Вклад авторов

С.И. Гамидов: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение операций;

Т.В. Шатылко: выполнение операций, ассистирование на операциях, статистический анализ данных, написание текста статьи;

А.Ю. Попова: выполнение операций, ассистирование на операциях, научное редактирование;

Н.Г. Гасанов: выполнение операций, ассистирование на операциях, обработка материала, сбор и интерпретация данных;

Н.К. Дружинина: сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contribution

S.I. Gamidov: development of the concept and design of research, execution of operations;

T.V. Shatyloko: performing operations, assisting in operations, statistical data analysis, writing the text of the article;

A.Y. Popova: performing operations, assisting in operations, scientific editing;

N.G. Hasanov: performing operations, assisting in operations, material processing, data collection and interpretation;

N.K. Druzhinina: collecting and processing material, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>

Т.В. Шатылко / T.V. Shatyloko: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

А.Ю. Попова / A.Yu. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>

Н.Г. Гасанов / N.G. Gasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4695-9789>

Н.К. Дружинина / N.K. Druzhinina: <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Данное исследование носило ретроспективный характер, в связи с чем не требует рассмотрения этическим комитетом. Перед оперативным вмешательством все пациенты подписали добровольное информированное согласие, включающее пункт о возможном использовании данных на условиях анонимности для последующего научного исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. This study was retrospective in nature, and therefore does not require consideration by the ethics committee. Before surgery, all patients signed a voluntary informed consent, including a clause on the possible use of data on the condition of anonymity for subsequent scientific research.