

УДК 616.69-008.6
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-8-13

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПТАТОВ ЯИЧЕК ПРИ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН С АЗОСПЕРМИЕЙ

А.К. Абаралиев, Ж.К. Райимбеков, Г.К. Райимбекова, Н.Р. Рыскулбеков

Рассматриваются биоптаты яичек у мужчин с азооспермией клинико-инструментальными методами. В ходе исследования были охарактеризованы клинические и морфологические данные, раскрывающие значимость этиопатогенетического пересмотра лечения мужского бесплодия. Совокупность полученных данных позволила раскрыть вид, стадию и степень нарушения сперматогенеза, обозначив тем самым наиболее оптимальные методы сохранения мужской фертильности. Полученные нами результаты подтверждают необходимость более детального исследования при азооспермии, сопоставляя данные гормонального фона, гистоморфологического анализа биоптата яичка. Особое внимание следует уделить множественной биопсии яичка, так как можно утвердительно говорить о наличии локального сперматогенеза вглубьлежащих тестикулярных тканях.

Ключевые слова: азооспермия; биопсия яичек; суправитальная микроскопия; бесплодие; фертильность.

АЗООСПЕРМИЯ МЕНЕН ООРУГАН ЭРКЕКТЕРДИН ТУКУМСУЗДУГУНДА УРУК БЕЗИНИН БИОПТАТЫНЫН КЛИНИКАЛЫК ЖАНА МОРФОЛОГИЯЛЫК МҮНӨЗДӨМӨЛӨРҮ

А.К. Абаралиев, Ж.К. Райимбеков, Г.К. Райимбекова, Н.Р. Рыскулбеков

Макалада клиникалык жана аспаптык ыкмаларды колдонуу менен азооспермия менен ооруган эркектердин урук безинин биоптаты каралат. Изилдөөнүн жүрүшүндө эркектердин тукумсуздугун дарылоонун этиопатогенетикалык кайра кароонун маанилүүлүгүн ачып берген клиникалык жана морфологиялык маалыматтар мүнөздөлгөн. Алынган маалыматтардын жыйындысы сперматогенездин түрүн, бузулуу баскычын жана даражасын аныктоого мүмкүндүк берди, муну менен эркектин тукумдуулугун сактоонун бир кыйла оптималдуу ыкмаларын көрсөттү. Биз тараптан алынган натыйжалар азооспермияда гормоналдык фондун маалыматтарын, урук бездин биоптатынын гистоморфологиялык анализин салыштыруу менен бир кыйла кеңири изилдөөнүн зарылдыгын ырастайт. Бир нече урук биопсиясына өзгөчө көңүл буруу керек, анткени урук ткандарынын тереңинде жергиликтүү сперматогенездин болушу жөнүндө оң пикир айтууга болот.

Түйүндүү сөздөр: азооспермия; урук биопсиясы; суправиталдык микроскопия; тукумсуздук; тукумдуулук.

CLINICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF TESTICULAR BIOPSTATES IN INFERTILITY MEN WITH AZOOSPERMISM

A.K. Abaraliev, Zh.K. Rayimbekov, G.K. Rayimbekova, N.R. Ryskulbekov

The study described clinical and morphological data revealing the significance of the etiopathogenetic revision of the treatment of male infertility. The totality of the obtained data made it possible to reveal the type, stage and degree of spermatogenesis disorder, thereby indicating the most optimal methods for preserving male fertility. The results we obtained confirm the need for a more detailed study in azoospermia comparing hormonal background data, histomorphological analysis of testicular biopsy. Special attention should be paid to multiple testicular biopsies, since it can be argued that there is local spermatogenesis in the depths of the underlying testicular tissues.

Keywords: azoospermia; testicular biopsy; supravital microscopy; infertility; fertility.

Введение. В бесплодном браке процент мужской инфертильности в настоящее время занимает 30 %. Мужское бесплодие складывается из многих факторов, требующих пристального внимания и порой довольно трудно поддающихся коррекции, в связи с этим вопрос восстановления и сохранения мужской фертильности остается актуальным [1–3]. В связи с вышеизложенным была определена и поставлена цель данного исследования. Критерии постановки диагноза и изучение анамнеза больных мужчин с азооспермией и тем более гистоморфологические характеристики изменений ткани яичек требуют пересмотра в аспекте современной медицины [4–6]. В настоящее время увеличились шансы восстановления и сохранения мужской фертильности, гарантирующие возможность иметь ребенка в бесплодном браке [7, 8]. Также расширились возможности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий [9, 10].

Цель исследования – изучить клинкоморфологические особенности биоптатов яичек у мужчин с азооспермией.

Материалы и методы исследования.

Методика клинического исследования.

При выполнении нашей работы 40 пациентам проводились интраоперационные методы получения сперматозоидов MESA, TEZA. Стандартно, для оценки функционального состояния, проводился гистоморфологический анализ биоптата.

Получение сперматозоидов путем биопсии яичка. Операция проводилась под местной анестезией. После соответствующей обработки операционного поля проведено рассечение кожного покрова по передней поверхности мошонки. Доступ к яичкам осуществляли путем послышного рассечение семи оболочек яичка до белочной оболочки.

Гемостаз сосудов. Яичко выведено в рану. Для получения сперматозоидов из придатка пунктировали головку придатка с помощью шприца среднего диаметра. Полученный материал исследовали на наличие сперматозоидов. Для доступа к тестикулярной ткани, в яичке иссечена белочная оболочка размером до 0,5 см. Так как процесс сперматогенеза может проходить локально, забор тестикулярного материала

проводился в разных слоях яичка. Полученную тестикулярную ткань одновременно исследовали на наличие сперматозоидов. При обнаружении сперматозоидов получали биоптат размером 5–10 мм в длину, содержащий около 20–30 канальцев в поперечном сечении. Именно при таком размере результаты можно экстраполировать на весь орган для дальнейшего морфологического исследования. После получения биоптата операционная рана ушивалась узловыми швами материалом Пегасорб-3.0. Рассеченный кожный покров обработан и наложены узловые швы, асептическая повязка. Перевязку проводили ежедневно в амбулаторных условиях. Швы снимали на 7-е сутки после операции.

Проводилось супровитальное морфологическое исследование биоптата тестикулярной ткани. При обнаружении сперматозоидов биоптат фиксировался в стерильной пробирке со средой культивирования SpermPreparesh и отправлялся в эмбриологическую лабораторию Научно-исследовательского центра криомедицины и клеточных технологий НПК «ЭЛЬДОС».

Результаты исследования. Морфологическими критериями нормального сперматогенеза принято считать неизменную тестикулярную паренхиму и интерстиций, что предполагало наличие семенных канальцев, в эпителиальной выстилке которых определялись половые клетки, соответствовавшие всем стадиям развития – сперматогонии, сперматоциты, сперматозоиды и клетки Сертоли.

Рассмотрены лабораторные данные уровня гормонов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ и тестостерон) у больных с азооспермией по возрастным группам. В целом, среди больных (n = 40) было в 4 раза больше больных с повышенным (80,0 %), чем нормальным (20,0 %) содержанием ФСГ (таблица 1).

Так, нормальное содержание ФСГ отмечалось у 5,0 % больных с бесплодием, азооспермией в возрастной группе 20–29 лет, 30–39 лет – у 12,5 % и 40–49 лет – у 2,5 %. Повышенное содержание ФСГ выявлено у 30,0 % больных в возрастной группе 20–29 лет, 45,0 % – в группах 30–39 лет и 40–49 лет и в группе 50–59 лет – у 2,5 % больных, соответственно.

Таблица 1 – Средний уровень гормонов по возрастным группам (М)

№ п/п	Гормон	Возрастная группа (лет)			
		20–29	30–39	40–49	50–59
1	Фолликулостимулирующий гормон	31,6	25,4	2,6	2,6
2	Лютеинизирующий гормон	9,8	12,8	95,2	9,7
3	Пролактин	395,4	603,9	471,9	174,0
4	Тестостерон	15,6	17,6	19,0	10,0

При повышенном уровне ФСГ наибольший удельный вес занимали больные с бесплодием, азооспермией (62,5 %). У больных с варикоцеле, бесплодием, азооспермией повышение содержания ФСГ выявлено у 7,5 %.

Таким образом, наибольший удельный вес больных с повышенным содержанием ФСГ выявлен у больных с бесплодием, обусловленным азооспермией (62,5 %) в возрастных группах 30–39 (32,5 %) и 20–29 (25,0 %) лет.

Рассмотрено содержание лютеинизирующего гормона у больных с криоконсервацией тестикулярной ткани по возрастным группам (см. таблицу 1).

В целом, у больных (n = 40) с повышенным уровнем лютеинизирующего гормона было больше в 1,1 раза (52,5 %), чем у имеющих нормальный уровень гормона (47,5 %).

Содержание лютеинизирующего гормона в норме выявлено у 7,5 % больных в возрастной группе 20–29 лет, 35,0 % – 30–39 лет и 5,0 % – 40–49 лет. Повышенный уровень лютеинизирующего гормона отмечался у 27,5 % больных в возрастной группе 20–9 лет, у 22,5 % – в группе 30–39 лет и у 2,5 % в группе 50–59 лет.

При повышенном уровне ЛГ наибольший удельный вес занимали больные с азооспермией (37,5 %). Выявлена незначительная часть больных с увеличением содержания лютеинизирующего гормона. Так, больные с бесплодием, обусловленным крипторхизмом, составили 2,5 %, также больные с варикоцеле, азооспермией и астенотератозооспермией по 2,5 %, соответственно.

Таким образом, наибольший удельный вес занимали больные с повышенным содержанием лютеинизирующего гормона с азооспермией (37,5 %) в возрастных группах 30–39 (15,0 %) и 20–29 (20,0 %) лет.

Анализ содержания уровня тестостерона у больных с биопсией с последующей криоконсервацией тестикулярной ткани по возрастным группам показал, что у 90,0 % больных тестостерон находился в норме (5,76–30,43 нмоль/л). Следует отметить, что у 10,0 % больных наблюдалось снижение тестостерона в возрастных группах 20–29 лет (5,0 %), 30–39 и 40–49 лет (по 2,5 %, соответственно).

Также рассмотрено содержание пролактина у больных с криоконсервацией тестикулярной ткани по возрастным группам (см. таблицу 1).

В целом, у больных (n = 40) с повышенным уровнем гормона пролактин составили 55,0 %, с нормальными значениями – 45,0 %.

Содержание пролактина в норме выявлено у 12,5 % больных в возрастной группе 20–29 лет, 27,5 % – 30–39 лет, по 2,5 % больных в группах 40–49 и 50–59 лет, соответственно. Повышенный уровень пролактина отмечался у 22,5 % больных в возрастной группе 20–29 лет, у 30,0 % – в группе 30–39 лет и у 2,5 % – в группе 40–49 лет.

При повышенном уровне пролактина наибольший удельный вес занимали больные с азооспермией (35,0 %). Незначительный удельный вес составили больные с увеличенным содержанием пролактина. Так, на больных с варикоцеле приходилось 7,5 %, крипторхизмом – 5,0 %, астенотератозооспермией – 5,0 %, остальные факторы – 2,5 %.

Таким образом, высокую долю с повышенным содержанием пролактина занимали больные с диагнозом «Азооспермия» (35,0 %) в возрастных группах 20–29 (17,5 %) и 30–39 (15,0 %) лет.

Проведен также анализ структуры заболеваний у обследованных больных по возрастным группам (таблица 2).

Таблица 2 – Структура заболеваний по данным УЗИ

№ п/п	Диагноз	Возрастная группа (лет)									
		20–29		30–39		40–49		50–59			
		абс. число	удельный вес (%)	абс. число	удельный вес (%)	абс. число	удельный вес (%)	абс. число	удельный вес (%)	абс. число	удельный вес (%)
1	Хронический простатит	4	7,0	7	12,2	-	-	-	-	11	19,2
2	Атрофия, гипотрофия, гипоплазия яичка	4	7,0	6	10,5	-	-	1	1,7	11	19,2
3	Варикоцеле	2	3,5	5	8,8	1	1,7	-	-	8	14,0
4	Киста придатков			5	8,8	1	1,7	-	-	6	10,5
5	Киста эякулярного протока	2	3,5	-	-	-	-	-	-	2	3,5
6	Крипторхизм	1	1,7	2	3,5	-	-	-	-	3	5,2
7	Синдром венозного застоя в малом тазу	-	-	1	1,7	-	-	-	-	1	1,7
8	Агенезия	-	-	1	1,7	-	-	-	-	1	1,7
9	Гидроцеле	-	-	1	1,7	-	-	-	-	1	1,7
10	Гипогонадизм	-	-	1	1,7	-	-	-	-	1	1,7
11	Паховая грыжа	-	-	2	3,5	-	-	-	-	2	3,5
12	Без особенностей	3	5,2	6	10,5	1	1,7	-	-	10	17,5

Наибольший удельный вес в структуре заболеваний приходился на хронический простатит (19,2 %). Больные с хроническим простатитом выявлены в возрастных группах 30–39 лет (12,2 %) и 20–29 лет (7,0 %).

Атрофия, гипотрофия, гипоплазия яичка наблюдались у 19,2 % больных. Удельный вес их в возрасте 30–39 лет составил 10,5 %, 20–29 лет – 7,0 % и в группе 50–59 лет – 1,7 %.

По данным УЗИ, среди больных также отмечалась значительная доля варикоцеле (14,0 %). Существенный удельный вес приходился на возрастные группы 30–39 лет (8,8 %), 20–29 лет – 3,5 % и 40–49 лет – 1,7 %.

Киста придатков наблюдалась у 10,5 % больных, в возрасте 30–39 лет выявлена у 8,8 % и 40–49 лет – у 1,7 % больных. У больных 5,2 %, по данным УЗИ, выявлен крипторхизм. Киста эякулярного протока отмечалась только в 20–29 лет (3,5 %). Паховой грыжей страдали 3,5 % больных в возрастной группе 30–39 лет. Синдром венозного застоя в малом тазу, агенезия, гидроцеле, гипогонадизм выявлены, по данным УЗИ, у 1,7 % больных и только в возрастной группе 30–39 лет.

Данные УЗИ были без особенностей у 17,5 % обследованных больных. Таким образом, наибольшее число патологий выявлено в возрастной группе 30–39 лет и незначительно – в группе 20–29 лет. Первое ранговое место занимают атрофия, гипотрофия, гипоплазия яичка и хронический простатит второе ранговое место – варикоцеле и третье – киста придатков (см. таблицу 2).

Характеризуя особенности морфологического изучения ткани яичка, следует отметить, большинство исследователей рекомендуют брать несколько образцов ткани яичка для более успешного поиска сперматозоидов и объективного исключения или подтверждения тестикулярной интраэпителиальной неоплазии (ТИН) и других форм бесплодия. По данным зарубежных источников, при изучении множественных биоптатов обоих яичек у пациентов с обструктивной азооспермией (ОА) только в 2 % наблюдений выявились различия в степени нарушений сперматогенеза между разными образцами из одного яичка, в то время как у пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) региональные отличия в образцах одного и того же яичка в отношении

Таблица 3 – Патогистологическая характеристика биоптатов яичек у больных с азооспермией

Патогистологическое заключение	Кол-во случаев (%)
Обструктивная азооспермия	10 (24 %)
Необструктивная азооспермия	30 (75 %)
Полное отсутствие сперматозоидов	2 (5 %)
Гипосперматогеenez	7 (17,5 %)
Остановка созревания	10 (25 %)
Блокада первичных сперматид	9 (22 %)
Гиалинизация канальцев	5 (5 %)

нарушений сперматогеenezа составляют 32 %. При этом различия между правым и левым яичком достигают 7 % при ОА и 13 % – при НОА.

Среди изученного нами материала множественные биоптаты из двух яичек составили 20 % (у 8 мужчин из 40), множественные из одного яичка – 30 % (у 12 пациента) и одиночные – 50 % (у 20 пациентов).

Среди 40 обследованных заключение о нормальном сперматогеenezе нами было сделано лишь в 4 (10 %) наблюдениях, в 10 (24 %) из всех имелись признаки обструктивной азооспермии (ОА), развившиеся в основном в хроническом эпидидимите. Наряду с этим анализ разновидностей половых клеток в семенных канальцах позволяет выделить ряд вариантов нарушения сперматогеenezа. Так, если в семенных канальцах уменьшено число вытянутых сперматид или наблюдается неполный клеточный состав, то речь идет о гипосперматогеenezе.

Среди изученного нами материала гипосперматогеenez был диагностирован у 7 (17,5 %) больных. У 8 (20 %) пациентов имелись также признаки ОА в виде наличия спермы в просвете семявыносящего протока. Остановку сперматогеenezа на какой-либо специфической стадии, характеризующуюся наличием во всех канальцах ранних округлых сперматид, первичных сперматоцитов или сперматогоний, обозначают термином «остановка созревания». Подобное заключение было нами сделано в 10 (25 %) наблюдениях: у 9 (22,5 %) больных установлена блокада на уровне развития первичных сперматоцитов, и у 1 (2,5 %) – на уровне сперматогоний.

Практически у всех обследованных нами пациентов имелись нарушения уровня гормонов (повышение содержания фолликулостимулирующего гормона и снижение ингибина. Аномалии

ядер в виде многоядерных сперматид указывают на нарушения спермиогенеenezа и сперматогоний или дефекты мейоза, проявляющиеся в виде мегалосперматоцитов. Подобные признаки гиалинизации канальцев выявлены нами в 5 (12,5 %) наблюдениях (таблица 3).

При гистологическом изучении препаратов в одном наблюдении нами диагностирован орхит. При выявлении разных морфологических форм нарушения сперматогеenezа в одном и том же яичке следует говорить о «смешанной атрофии», признаки которой были нами выявлены у 6 больных. При этом наряду с семенными канальцами, в которых отмечалась картина сохранного сперматогеenezа, как в качественном, так и в количественном аспектах наблюдались канальцы с признаками остановки сперматогеenezа на разных стадиях, а также канальцы, содержащие только клетки Сертоли и канальцы-тени. Важным этапом микроскопического изучения биоптата яичка является, на наш взгляд, количественная оценка степени нарушений сперматогеenezа. Такая система наиболее значима для пациентов с олигозооспермией, поскольку имеется сильная зависимость между балльной оценкой сперматогеenezа при гистологическом исследовании и количеством обнаруженных сперматозоидов. Более того, при НОА балльная оценка указывает лишь на среднее число канальцев без учета количества канальцев с вытянутыми сперматидами. На основании полученных значений определяют степень выраженности атрофии эпителия семенных канальцев яичка.

Заключение. Таким образом, морфологическое изучение ткани яичек при биопсии позволило установить вид, стадию и степень нарушения сперматогеenezа, выяснить причину мужского бесплодия и назначить этиопатогенетическое

лечение и дальнейшее использование сперматозоидов.

При лабораторных исследованиях среди больных отмечается повышение ФСГ в 4 раза больше больных с повышенным (80,0 %), чем нормальным (20,0 %) содержанием ФСГ. Повышенные показатели ЛГ было больше в 1,1 раза (52,5 %), чем имеющих нормальный уровень гормона (47,5 %). С повышенным пролактином отмечается у 55,0 %, и с нормальными значениями – 45,0 % обследованных больных.

Анализ содержания уровня тестостерона у больных с биопсией по возрастным группам показал, что у 90,0 % больных тестостерон находился в норме (12–36 нмоль/л). Следует отметить, что у 10,0 % больных наблюдалось снижение тестостерона в возрастных группах 20–29 лет (5,0 %), 30–39 и 40–49 лет (по 2,5 %, соответственно).

При гистологическом исследовании у больных отмечаются признаки необструктивной азооспермии (30 %), у 10 % больных выявлена обструктивная азооспермия. Следует отметить: практически во всех случаях отмечаются признаки локального сперматогенеза с наличием сперматозоидов разной стадии развития.

Литература

1. Айламазян Э.К. Эпидемиология бесплодия в семье / Э.К. Айламазян, Т.И. Устинкина, И.Г. Баласанян // *Акушерство и гинекология*. 1990. № 9. С. 5–8.
2. Алипов В.И. О структуре бесплодного брака / В.И. Алипов, И.Г. Баласанян, Г.Ф. Хрусталева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 1986. № 7. С. 12–18.
3. Дранник Г.Н. Совместимость супругов по антигенам системы HLA при бесплодии / Г.Н. Дранник, И.Ф. Юнда, Т.С. Монтан [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 1986. № 7. С. 94–102.
4. Абаралиев А.К. Морфофункциональные показатели сперматозоидов при криоконсервации экскреторного бесплодия у мужчин / А.К. Абаралиев, Г.С. Чернецова // *Вестник КPCУ*. 2017. Т. 17. № 10. С. 3–6.
5. Абаралиев А.К. Морфофункциональное состояние и стероидогенный потенциал тестикулярной ткани при криоконсервации / А.К. Абаралиев, А.С. Сооданбекова // *Молодой ученый*. 2016. № 20.1 (124.1). С. 1–3. URL: <https://moluch.ru/archive/124/27465/>.
6. Исраилов С.Р. О факторах риска развития бесплодия у мужчин / С.Р. Исраилов // *Врачебное дело*. 1990. № 6. С. 134–146.
7. Antinori S. et al. Fertilization with Human Testicular Spermatids: Four Successful Pregnancies // *Hum Reprod* 1997; 12:2: P. 286–291.
8. Araki Y. et al. Intracytoplasmic injection with late spermatids: a successful procedure in achieving childbirth for couples in which the male partner suffers from azoospermia due to deficient spermatogenesis // *Fertil Steril* 1997; 67:3: P. 559–561.
9. Kimura Y. et al. Mouse oocytes injected with testicular spermatozoa or round spermatids can develop into normal offspring // *Development*. 1995; 121: P. 2397–2405.
10. Lacham-Kaplan O. et al. Activation of mouse oocytes with human sperm extract increases fertilization rates after injection of immotile mature sperm and nuclei isolated from round spermatids // *ASRM Abstract*. 1996. P. 142.