

Качественные критерии морфологической оценки сперматогенеза при азооспермии

Н.Г.Кульченко

Российский университет дружбы народов,
Москва

Рост бесплодия среди супружеских пар стал глобальной проблемой здравоохранения. На сегодняшний день около 15% пар репродуктивного возраста не могут зачать ребенка в течение 12 мес. Для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии, окончательного установления диагноза и разработки индивидуального плана лечения необходимо выполнение биопсии яичка. *Цель:* оценить качественные морфологические изменения сперматогенеза у мужчин с идиопатическим бесплодием. *Материалы и методы:* был проведен ретроспективный анализ 264 пациентов с мужским фактором бесплодия. Из них у 38 (14,3%) мужчин была выявлена необструктивная азооспермия. Пациентам с азооспермией по показаниям выполнялась биопсия яичка с последующим морфологическим анализом биоптатов. *Результаты:* у пациентов с необструктивной азооспермией наиболее часто встречаются синдром «только клетки Сертоли» и субтотальная аплазия сперматогенного эпителия – 26,3 и 36,8%, соответственно. *Вывод:* степень нарушения сперматогенеза играет решающее значение для выбора методологического подхода в лечении пациента с бесплодием.

Ключевые слова: мужское бесплодие, азооспермия, гипоплазия сперматогенного эпителия, синдром «только клетки Сертоли».

Qualitative Criteria for Morphological Evaluation of Spermatogenesis in Azoospermia

N.G.Kulchenko

RUDN University, Moscow

Currently, the growth of infertility among couples has become a global health problem. To date, about 15% of couples of reproductive age cannot conceive a child within 12 months. Testicular biopsy is necessary for the differential diagnosis of obstructive/non-obstructive azoospermia, the final diagnosis, and the development of an individual treatment plan. Aim of the study: to evaluate qualitative morphological changes in spermatogenesis in men with idiopathic infertility. Materials and methods: a retrospective analysis of 264 patients with male infertility factor was carried out. Of these, 38 (14.3%) men were diagnosed with non-obstructive azoospermia. Patients with azoospermia underwent testicular biopsy with subsequent morphological analysis of biopsies. Results: in patients with non-obstructive azoospermia, the most common were Sertoli-cell-only

syndrome and germ cell aplasia subtotal – 26.3% and 36.8%, respectively. Conclusion: the degree of spermatogenesis impairment is crucial for choosing a methodological approach to the treatment of a patient with infertility.

Keywords: male infertility, azoospermia, germ cell aplasia subtotal, Sertoli-cell-only syndrome

Рост бесплодия среди супружеских пар является глобальной проблемой здравоохранения [1–3]. На сегодняшний день около 15% пар репродуктивного возраста не могут зачать ребенка в течение 12 мес [4, 5]. Такая высокая заболеваемость бесплодием отчасти обусловлена мужским фактором, на долю которого приходится до 50% [6–8].

Наиболее изученными причинами мужского бесплодия являются: варикоцеле, гипогонадизм, крипторхизм, инфекции, оксидативный стресс, аутоиммунные заболевания, системные заболевания, рак яичек и генетические аномалии [3–5, 7, 9, 10]. Тем не менее, по данным современных авторов, примерно в 30–40% случаев у больного не удается выявить причины бесплодия [2, 8]. В этом случае пациенту устанавливается диагноз «идиопатическое мужское бесплодие» [7, 8]. Очень часто (до 80%) идиопатическая форма мужского бесплодия взаимосвязана с азооспермией [7]. С целью дифференциальной диагностики обструктивной/необструктивной азооспермии, окончательного установления диагноза и разработки плана лечения конкретного пациента необходимо выполнение биопсии яичка для аспирации (TESA)/экстракции (TESE) сперматозоидов [1, 11, 12].

Согласно рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) (2010), биопсия яичек необходима в первую очередь для получения зрелых сперматозоидов, используемых в программе ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) [2]. Однако успех извлечения тестикулярных сперматозоидов, по данным разных авторов, составляет около 50% [11, 12]. Публикации зарубежных авторов свидетельствуют: «...так как сперматогенный эпителий в разных участках изви-тых семенных канальцах гетерогенный, то отсутствие половых клеток в тестикулярном биоптате не означает, что у данного мужчины сперматогенез угнетен тотально...» [13]. Поэтому биопсия яичка необходима так же и для оценки степени изменений сперматогенного эпителия.

Цель исследования: оценить качественные морфологические изменения сперматогенеза у мужчин с идиопатическим бесплодием.

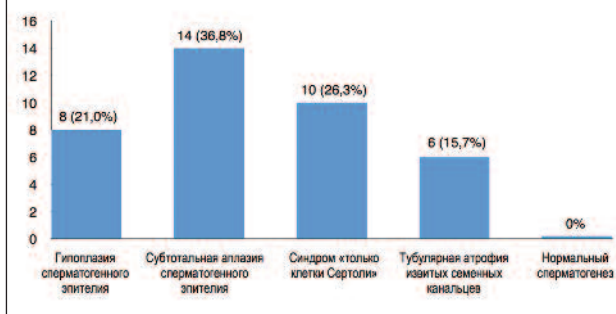
Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ 264 пациентов с мужским фактором бесплодия. Из них у 38 (14,3%) мужчин была выявлена необструктивная азооспермия. Диагноз необструктивная азооспермия был установлен на основании: осмотра пациентов, двукратного анализа спермограммы (ВОЗ, 2010), оценки гормонального профиля, ультразвукового исследования мошонки и предстательной железы. Критериями исключения являлись обструктивная азооспермия, варикоцеле, цитогенетические аномалии, микроделеции Y-хромосом и уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л.

Протокол настоящего исследования был одобрен решением этического комитета медицинского института РУДН (№7 от 22.09.2016). Согласие пациентов на исследование было получено.

Пациентам с азооспермией по показаниям выполнялась биопсия яичка с последующим морфологиче-

Рис. 1. Морфологические виды нарушения сперматогенеза у мужчин с необструктивной идиопатической азооспермией



ским анализом биоптатов. Ткань яичка подвергалась стандартной гистологической проводке, с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином.

Результаты морфометрических исследований были подвергнуты статистической обработке (программа Статистика 6,0) с соблюдением критерия Манна–Уитни. Достоверная разница составила 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Пациенты с азооспермией были в возрасте от 24 до 39 лет (31±6) лет. Все мужчины отрицали в анамнезе перенесенные детские инфекции, вредные факторы на производстве. Результаты клинического исследования больных: клинический анализ крови, мочи, анализ секрета простаты, биохимический анализ крови, гормоны крови, мазок из уретры на инфекции, передаваемые половым путем, ультразвуковое исследование мошонки патологических изменений не выявили. То есть, у пациентов с азооспермией была зафиксирована необструктивная идиопатическая форма мужского бесплодия.

Результаты гистологического исследования биоптатов яичка представлены на рис. 1. У пациентов с необструктивной азооспермией наиболее часто встречаются синдром «только клетки Сертоли» и субтотальная аплазия сперматогенного эпителия – 26,3 и 36,8%, соответственно.

Качественные критерии морфологической оценки сперматогенеза при азооспермии представлены в таблице.

Результаты качественного анализа морфологической оценки сперматогенеза у мужчин с азооспермией		
Виды нарушений сперматогенеза	Качественные морфологические изменения в извитых семенных канальцах	
	Морфологические критерии	Микропрепараты (гематоксиллин и эозин, увеличение $\times 200$)
Гипоплазия сперматогенного эпителия	Сперматогенный эпителий истончен, истощение всех видов популяций половых клеток: сперматогонии, сперматоциты I и II, сперматиды (количество снижено), могут встречаться единичные сперматозоиды. В просвете ИСК могут быть фрагменты слущенного сперматогенного эпителия. Видны вершины цитоплазмы sustentоцитов, достигающих просвета извитого семенного канальца (ИСК).	
Субтотальная аплазия мужских половых клеток	Редукция сперматогенного эпителия разной степени выраженности. Хорошо видны локально сохранившиеся сперматогонии. Сперматиды и сперматоциты I и II отсутствуют. Sustentocytes представлены зрелыми формами, прикрепленными к базальной мембране, содержат хорошо выраженное ядро с четко видимыми ядрышками, вершины клеток Сертоли хорошо контурируются.	
Синдром клеток Сертоли	Атрофия сперматогенного эпителия. В базальном отсеке преимущественно визуализируются только клетки Сертоли, которые удлиненной формы, гипертрофированы, их цитоплазма может содержать вакуоли. Гиалиноз стенки ИСК.	
Тубулярная атрофия	Извитые семенные канальцы деформированы, сужены (вплоть до облитерации), отсутствие половых и соматических клеток в них, выраженный гиалиноз базальной мембраны, гипотрофия миоидных клеток.	

Данное исследование демонстрирует, что для достоверного и индивидуального прогноза репродуктивного потенциала мужчины с необструктивной азооспермией необходимо учитывать гистологические особенности развития половых клеток. A. Abdel Raheem и соавт. считают, что результат биопсии яичек является лучшим предиктором успешного проведения последующих TESA/TESE [14].

По данным T. Audin и соавт., у 44,3% пациентов удавалось извлечь тестикулярные сперматозоиды при TESE, но успешность экстракции была достоверно выше у пациентов с гипоплазией сперматогенного эпителия по сравнению с пациентами с синдромом «только клеток Сертоли» ($p < 0,01$) [11]. Если в 2% извитых семенных канальцев выявлены гистологические признаки гипоплазии сперматогенного эпителия, то успех положительной экстракции сперматозоидов при повторной биопсии яичка возрастает на 50% у пациентов с необструктивной азооспермией [14].

F. Dadkha и соавт. утверждают: «...если у мужчины с необструктивной азооспермией при первичной биопсии яичка (TESE) была выявлена гипоплазия сперматогенного эпителия, но не получены зрелые сперматозоиды, то таким пациентам можно выполнять, по крайней мере, три биопсии с целью получения тестикулярных сперматозоидов, прежде чем рекомендовать донорские программы вспомогательных репродуктивных технологий» [15].

Выводы

Гистопатологическое исследование ткани яичка у мужчин с необструктивной азооспермией позволяет качественно оценить состояние сперматогенеза и выраженность дисфункции гонад. Степень нарушения сперматогенеза играет решающее значение для выбора методологического подхода в лечении пациента с бесплодием.

Литература

- Guler I., Erdem M., Erdem A., et al. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016;48:765–73.
- Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012; 62: 324–32.
- Каприн А.Д., Круглов Д.П., Костин А.А. и соавт. Инфекционные аспекты бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. – 2009. – № 2. – С. 101–102. / Kaprin A.D., Kruglov D.P., Kostin A.A. i soavt. Infektsionnye aspekty besplodiya. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2009; 2: 101–102. [in Russian]
- Alahmar A.T. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoatozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2018; 45 (2): 57–66.

- Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Хасан. Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма G-105A гена SEPS1 при мужском бесплодии. *Исследования и практика в медицине*. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 6571. / Kul'chenko N.G., Myandina G.I., Al'khedzhoy KHasan. Geneticheskoe assotsiativnoe issledovanie roli polimorfizma G-105A gena SEPS1 pri muzhskom besplodii. *Isslodovaniya i praktika v meditsine*. 2018; 5: 2: 6571.
- Boivin J., Bunting L., Collins J.A., et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007; 22: 1506–1512.
- Cocuzza M., Alvarenga C., Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68: 15–26.
- Кульченко Н.Г. Воспаление и мужское бесплодие. Что общего? *Вестник РУДН. Серия Медицина*. – 2017. – Т. 21. – № 4. – С. 402–407. / Kul'chenko N.G. Vospalenie i muzhskoe besplodie. CHto obshchego? *Vestnik RUDN. Seriya Meditsina*. 2017; 21: 4: 402–407. [in Russian]
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята. *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2017. – №3. – С. 70–77. / Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Prognosticheskaya tsennost' pokazatelya DNK-fragmentatsii spermatozoidov v uspekhе programм vspomogatel'nykh reprodktivnykh tekhnologiy. Empiricheskaya antioksidantnaya terapiya v korrektsii DNK-fragmentatsii na fone patologicheskogo oksislitel'nogo stressa eyakulyata. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2017; 3: 70–77. [in Russian]
- Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с. / Gromov A.I., Buylov V.M. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2011; 544. [in Russian]
- Aydin T., Sofikerim M., Yucel B., et al. Effects of testicular histopathology on sperm retrieval rates and ICSI results in non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol*. 2015; 35: 829–31.
- Schwarzer J.U., Steinfatt H., Schleyer M., et al. No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 non-obstructive azoospermic men. *Asian J Androl*. 2013; 15: 795–98.
- Tsujimura A., Matsumiya K., Miyagawa Y., et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004; 172, 1944–47.
- Abdel Raheem A., Garaffa G., Rushwan N., et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int*. 2013; 111: 492–99.
- Dadkha F., Hosseini S.J., Sadighi Gilani M.A., et al. Optimal number of biopsies and impact of testicular histology on the outcome of testicular sperm extraction. *Urol J*. 2013; 10: 795–801.

Сведения об авторе:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва