

Гістологічна картина біоптату яєчок і рівень статевих гормонів у хворих з аспермією/азооспермією

Д.З. Воробець¹, Ю.О. Поспішіль¹, Р.В. Марухняк², М.З. Воробець¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

²Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів

За класичним визначенням Товариства ендокринологів [1], чоловічий гіпогонадизм – це клінічний синдром, який розвивається внаслідок порушення здатності яєчок продукувати фізіологічні рівні тестостерону (андродефіцит) та нормальну кількість сперматозоїдів внаслідок порушення одного чи більше рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової (ГГЯ) осі. Порушення ГГЯ-осі на рівні яєчок спричиняє первинний гіпогонадизм, тоді як центральні пошкодження гіпоталамуса чи гіпофіза призводять до розвитку вторинного гіпогонадизму. Гіпогонадизм може відображати одночасне ураження усієї осі.

Первинний гіпогонадизм спостерігається при низькому рівні тестостерону, порушенні сперматогенезу та підвищеному рівні гонадотропінів. Вторинний гіпогонадизм спостерігається при низькому рівні тестостерону, порушенні сперматогенезу та низькому чи на нижній межі рівні гонадотропінів.

Поєднаний гіпогонадизм констатують при низькому рівні тестостерону, порушенні сперматогенезу та різних рівнях гонадотропінів, залежно від переважання первинних чи вторинних порушень.

У дослідженні ми намагались узгодити вітчизняну класифікацію неплідності [2] з європейською [3, 4]. За вітчизняною класифікацією ескреторно-обтураційну неплідність (відповідає посттестикулярній формі неплідності [4]) констатували при аспермії внаслідок непрохідності сім'явиносних шляхів будь-якого генезу, – як у разі їхньої обструкції після перенесеного запального процесу, так і в разі агенезії. Секреторно-ендокринну неплідність констатували при первинному гіпергонадотропному гіпогонадизмі, як при вродженому, так і при набутому. Ця форма відповідає тестикулярній за класифікацією WHO (2010) – в даному випадку виключено претестикулярну форму при вторинному гіпогонадотропному гіпогонадизмі, враховуючи його рідкість [5], а також перспективність лікування (відсутня необхідність виконання біопсії). Оскільки у більшості пацієнтів з аплазією гермінальних клітин і нормальних значеннях гонадотропінів спостерігався нормальний рівень тестостерону, а це не вписується в класичне поняття гіпогонадизму, на нашу думку, доцільніше виставляти діагноз «первинна тестикулярна патологія», що є синонімом «тестикулярної неплідності» та не має аналогів у вітчизняній класифікації. Проте, якщо відштовхуватись від гіпогонадизму, як збірного поняття, яке включає всі стани, що супроводжуються гіпофункцією яєчок, при нашому трактуванні діагнозу як «секреторна неплідність, первинний нормогонадотропний гіпогонадизм» при гістологічно доведеної аплазії гермінальних клітин присутня така складова, як «гіпофункція яєчок», тобто ураження тубулярного апарату, навіть за нормальних розмірів яєчок і нормальних рівнів статевих гормонів.

На жаль, до цього часу, за даними провідних фахівців

Європейської асоціації урологів, у 30–40% випадків констатують ідіопатичну чоловічу неплідність [3], отже існує значна потреба у виявленні можливих механізмів та ланок її розвитку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього в клініці урології Львівського національного медичного університету з 2005 по 2012 рік виконано 91 відкрити біопсію яєчок з метою диференціальної діагностики секреторних (тестикулярних) та ескреторно-обтураційної (посттестикулярної) форм неплідності при верифікованій відсутності сперматозоїдів у еякуляті [6]. Також, за підозри на тестикулярну неплідність (як і в разі ідіопатичної аплазії гермінальних клітин, так і в разі секреторно-ендокринної неплідності внаслідок первинного гіпер- та нормогонадотропного гіпогонадизму) вивчали можливість острівцевого повноцінного сперматогенезу для визначення доцільності подальшої ICSI в клініці репродуктології. Пацієнтів обстежено згідно з класичними алгоритмами [3, 7].

Усіх пацієнтів, котрим виконано біопсію яєчок, розподілено на 5 груп:

Група 1 (n=18) – секреторно-ендокринна неплідність. Первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм (підвищення ФСГ та ЛГ).

Група 2 (n=15) – секреторно-ендокринна неплідність. Первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм (ізольоване підвищення ФСГ).

Група 3 (n=2) – секреторно-ендокринна неплідність. Первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм (ізольоване підвищення ЛГ).

Група 4 (n=18) – секреторна неплідність. Нормогонадотропний гіпогонадизм.

Група 5 (n=38) – ескреторно-обтураційна неплідність.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих, госпіталізованих для виконання біопсії яєчок з приводу тестикулярної неплідності, становив 28,6 року, з приводу посттестикулярної неплідності – 31,5 року. Середній термін неплідності складав 4,2 року. Це може свідчити про тривалий шлях пацієнта, що пройшов не таке тривале в часі обстеження (максимум 2–3 тиж необхідно для повноцінної неінвазивної діагностики причини неплідності), але, з одного боку, не відважувався на інвазивне дослідження, а з іншого – часто довго необгрунтовано емпірично лікувався на поліклінічному рівні без чітко встановленого діагнозу.

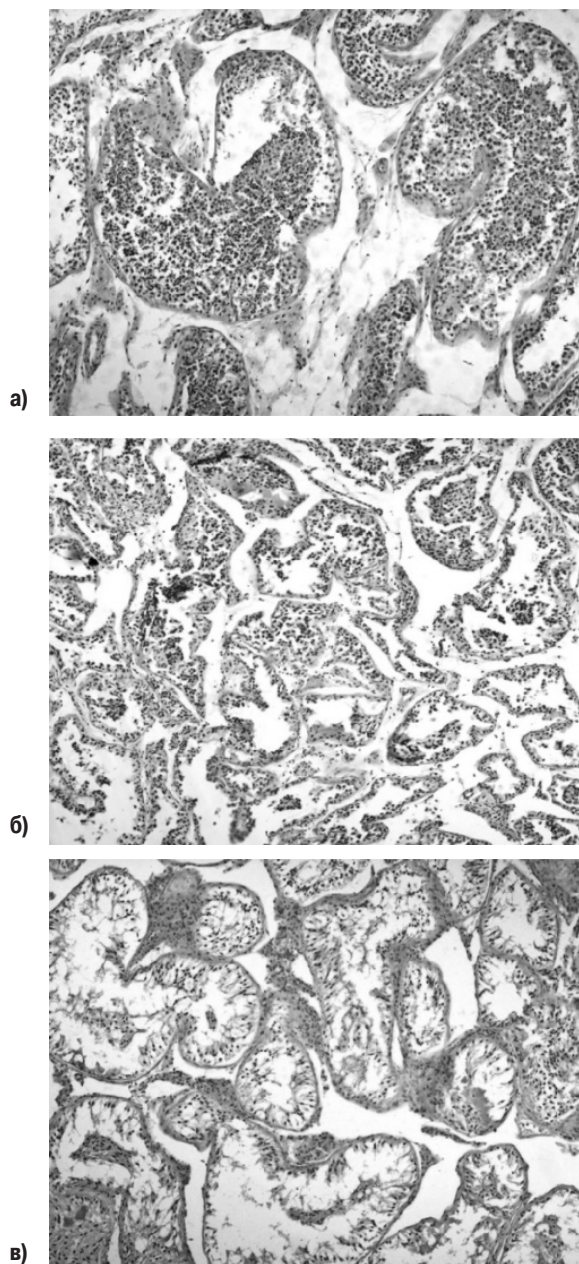
Серед 91 обстеженого пацієнта з аспермією/азооспермією у 53 (58,24%) діагностовано тестикулярну (секреторну) неплідність (у тому числі андродефіцит лише у 10 хворих (18,9%), а у 38 (41,76%) констатовано збережений сперматогенез при ескреторно-обтураційній неплідності.

Серед 53 хворих із тестикулярною формою неплідності у 18 виявлено аспермію (відсутність сперматозоїдів та клітин сперматогенезу), що становило 34% з усіх пацієнтів з тестикулярною неплідністю (у тому числі 2 – лейкоцитоаспермію, що свідчило про ураження тубулярного апарату унаслідок перенесеного/в'ялоперебігаючого орхіту); у 35 (66%) – азооспермію (відсутність сперматозоїдів за наявності клітин попередників сперматогенезу).

Середні значення рівнів статевих гормонів пацієнтів представлено у табл. 1. Варіанти гістологічної картини біоптатів яєчка відображено на малюнку.

Серед 18 хворих (група 1) з тотальним гіпергонадотропним гіпогонадізмом – 3 (16,7%) в анамнезі перенесли вірусний орхіт у дитинстві; 1 (5,6%) відзначає зменшений розмір яєчок в калитці з дитинства, після перенесеної операції у 1977 р. з приводу флегмони калитки, омфоліту; 1 (5,6%) зазначає відсутність правого яєчка у калитці з дитинства; 2 (11,1%) хворіли на невірусний орхоепідидиміт; 11 інших пацієнтів (61%) будь-які фактори, які б могли негативно вплинути на плідність, заперечують. У всіх 18 яєчка пальпаторно гіпоплазовані (від 18 до 37 мм в найбільшому розмірі). У 12 (66,7%) спостерігалась азооспермія, у 6 (33,3%) – аспермія.

Лише у 3 хворих групи 1 (16,7%) спостерігався знижений рівень тестостерону. В 1 (5,6%) – функціональна помірна гіперпролактинемія. Цікавою знахідкою виявилась тенденція до підвищеного рівня пролактину у даній групі ($p=0,03$). У групі 1 сильний прямий кореляційний зв'язок спостерігався між показниками ФСГ та ЛГ $r=0,46$, ЛГ та загального тестостерону $r=0,57$, ЛГ та естрадіолом $r=0,64$ (тобто, зі зростанням рівня одного показника – зростає інший). Сильний обернений кореляційний зв'язок виявили між показниками естрадіолу та пролактину $r=-0,98$, естрадіолу та ФСГ $r=-0,87$, ЛГ та пролактину $r=-0,53$ (тобто, зі зниженням рівня одного показника – зростає інший). У всіх чоловіків групи 1 каріотип 46XY, у досліджуваних ділянках Y-хромосоми мікроделецій не виявлено, аналізованих мутацій гена ТРБМ не виявлено. У всіх пацієнтів біопсію виконували з однієї сторони, при різних розмірах і консистенції яєчок, – з пальпаторно більш повноцінного яєчка. У 1 (5,6%) чоловіка з вірусним орхітом в анамнезі в гістологічному заключенні зазначено: «стінка всіх каналців потовщена і склерозована, їхній просвіт звужений, клітини сперматогенезу і клітини Сертолі відсутні. В інтерстиції – виражений фіброз». У 14 чоловіків (77,8%) у гістологічному заключенні констатовано: «майже в усіх каналцях визначається лише один клітинний ряд, побудований з витягнутих перпендикулярно до базальної мембрани клітин Сертолі, які розташовані паралельно одна до одної. Просвіт каналців порожній. Просвіт цих каналців також порожній» (табл. 2). Аналогічною гістологічна картина була як у чоловіків після орхопексії, після перенесеного вірусного орхіту, хламідійного та бактеріального орхоепідидиміту, так і у чоловіків без обтяженого андрологічного анамнезу. У 2 пацієнтів (11%) без обтяженого андрологічного анамнезу виявлено: «в більшості каналців визначається лише один клітинний ряд, побудований з витягнутих перпендикулярно до базальної мембрани клітин Сертолі, які розташовані паралельно одна до одної. Просвіт цих каналців порожній. В частині каналців визначається зменшена рядність герміногенних клітин, представлених в основному лише сперматогоніями. В деяких каналцях клітинних рядів більше, в них



Гістологічні варіанти біоптатів яєчок: а – збережений сперматогенез. Обтураційна неплідність; б – аплазія гермінальних клітин з фокальним неповним сперматогенезом (зупинкою дозрівання); в – аплазія гермінальних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином $\times 100$

визначаються клітини ранніх стадій сперматогенезу, переважають сперматогонії, але виявляються і сперматоцити. Клітин пізніх стадій сперматогенезу і зрілих сперматозоїдів в просвіті каналців немає». В 1 чоловіка (5,6%) після орхоепідидиміту в анамнезі – «в більшості каналців визначається зменшена рядність герміногенних клітин, серед яких переважають сперматогонії, виявляються сперматоцити, і невелика кількість сперматидів. У просвіті цих каналців знаходяться групи клітин з дегенеративними змінами. Зрілих сперматозоїдів в просвіті каналців немає. В частині каналців визначається лише один клітинний ряд, побудова-

Рівень статевих гормонів у пацієнтів з азооспермією/аспермією при різних формах неплідності

Групи	ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	Тестостерон, нмоль/л	Естрадіол, пг/мл	Пролактин, нг/мл
<i>Група 1</i> Секреторно-ендокринна неплідність. Гіпергонадотропний гіпогонадізм (підвищення ФСГ та ЛГ) (n=18)	28,1±3,75	12,52±1,63	16,13±3,5	23,74±6,89	12,42±2,24
<i>Група 2</i> Секреторно-ендокринна неплідність. Гіпергонадотропний гіпогонадізм (ізолюване підвищення ФСГ) (n=15)	13,85±0,62	5,3±0,64	14,63±4,95	40±12,72	8,6±0,44
<i>Група 3</i> Секреторно-ендокринна неплідність. Гіпергонадотропний гіпогонадізм (ізолюване підвищення ЛГ) (n=2)	8,75±0,75	8,65±0,15	11,6±0,4	34±0,94	3,1±1,27
<i>Група 4</i> Секреторна неплідність. Нормогонадотропний гіпогонадізм (n=18)	6,2±0,53	4,8±0,52	30,7±7,48	36,8±8,1	8,3±1,19
<i>Група 5</i> Екскреторно-обтураційна неплідність (n=38)	5,72±1,34	5,29±0,53	17,25±2,46	42,42±7,77	6±0,8

ний з витягнутих перпендикулярно до базальної мембрани клітин Сертолі, які розташовані паралельно одна до одної. Просвіт цих каналців порожній. Морфологічних ознак запального процесу в наданому матеріалі немає. В інтерстиції визначаються групи клітин Лейдіга. У 3 чоловіків групи 1 (16,7%) гістологія не відобразила ураження інтерстицію; у 5 (27,8%) визначався набряк клітини Лейдіга, які місцями формували невеликі клітинні острівці (ймовірно стан, який передував склерозу); в інших 10 (55,5%) стінки частини каналців були потовщеними і склерозованими, а в інтерстиції – виражений фіброз.

Серед 15 хворих (група 2) з гіпергонадотропним гіпогонадізмом при ізолювано підвищеному рівні ФСГ, 4 (26,7%) перенесли двобічну орхопексію у різному віці, інші 11 (73,3%) заперечують андрологічний анамнез. У 5 з них (33,3%) яєчка нормальних розмірів та консистенції (не менше 4 см в найбільшому розмірі), в 10 (66,7%), включно з усіма пацієнтами після орхопексії яєчка гіпоплазовані (від 26 до 35 мм в найбільшому розмірі). У 10 (66,7%) спостерігалась аспермія, у 5 (33,3%) – азооспермія, при цьому залежності від обтяженого урологічного чи андрологічного анамнезу не виявлено. Середні значення статевих гормонів групи 2 наведено у табл. 1. У п'яти хворих (33,3%) спостерігався знижений рівень тестостерону. Як і в групі 1, виявлялась тенденція до підвищення рівня пролактину паралельно з підвищенням ФСГ у групі 2 ($p=0,02$). У групі 2 прямий кореляційний зв'язок спостерігався між показниками ФСГ та загального тестостерону $r=0,6$. Сильний обернений кореляційний зв'язок виявили між показниками загального тестостерону та естрадіолу $r=-0,77$, ФСГ та ЛГ $r=-0,51$ (що неможливо однозначно інтерпретувати), тестостерону та пролактину $r=-0,59$. У всіх чоловіків групи 1 каріотип 46XY, у досліджуваних ділянках Y-хромосоми мікроделецій не виявлено, аналізованих мутацій гена TRBM не виявлено. У 3 чоловіків (20%) гістологічне заключення відобразило: в каналцях визначається зменшена рядність герміногенних клітин, представлених в основному лише сперматогоніями і сперматоцитозитами. У частині каналців визначаються лише 1–2 клітинні ряди, в яких переважають клітини Сертолі і виявляються незначна кількість сперматогоній. Зрілих клітин кінцевих стадій сперматогенезу в просвіті каналців немає. У інших 12 (80%) гістологічна картина аналогічна: Майже в усіх каналцях визначається лише один клітинний ряд, побудований з витягнутих перпендикулярно до базальної мембрани клітин Сертолі, які розташовані паралельно

одна до одної. Просвіт каналців порожній. Лише в поодиноких каналцях визначається невелика кількість герміногенних клітин, представлених в основному тільки сперматогоніями. У 7 чоловіків (46,7%) в інтерстиції визначався набряк невеликих груп клітин Лейдіга, у 8 (53,3%) – стінки деяких каналців були потовщеними і склерозованими, в стромі спостерігався фокальний фіброз.

У 2 пацієнтів групи 3 з ізолюваним помірним підвищенням ЛГ (8,65±0,15 МО/л) та нормальними рівнями ФСГ, тестостерону, естрадіолу, на фоні дещо зниженого пролактину (3,1±1,27 нг/мл) при аспермії, необтяженому анамнезі та пальпаторно нормальних зовнішніх статевих органах, спостерігалась аплазія гермінальних клітин: «в більшості каналців визначається лише один клітинний ряд, побудований з витягнутих перпендикулярно до базальної мембрани клітин Сертолі, які розташовані паралельно одна до одної. У частині каналців визначаються 1 – 2 клітинні ряди, в яких переважають клітини Сертолі і виявляється незначна кількість сперматогоній. Просвіт каналців переважно порожній, в просвіті деяких каналців знаходяться групи клітин з дегенеративними змінами. Клітин пізніх стадій сперматогенезу і зрілих сперматозоїдів в просвіті каналців немає. В інтерстиції визначаються групи клітин Лейдіга».

Серед 18 хворих (група 4) з нормогонадотропним гіпогонадізмом 2 (11%) до 3-річного віку оперовані з приводу двобічного крипторхізму, 2 (11%) перенесли операцію Бергмана з однієї сторони, 1 (5,6%) операцію Іванісевича, 1 (5,6%) переніс вірусний орхіт, 1 (5,6%) в неонатальний період отримували високі дози кортикостероїдів з приводу проблем з диханням, 1 (5,6%) отримували протягом 2 років перед обстеженням та біопсією яєчка цитостатики з приводу підозри на рак сигмоподібної кишки, інші 10 (55,6%) андрологічний анамнез заперечують. У 6 пацієнтів (33,3%) констатовано гіпоплазію яєчок (включно з тими, котрі перенесли орхопексію, орхіт, 2 з необтяженим анамнезом); у 12 (66,7%) пальпаторно патології зовнішніх статевих органів не виявлено. В 11 чоловіків (61,1%) виявлено азооспермію, в 7 (38,9%) – аспермію. При цьому залежності між наявністю аспермії/азооспермії та даними анамнезу чи об'єктивного обстеження не виявлено. Лише в 1 пацієнта (5,6%) концентрація загального тестостерону була зниженою та становила 6,5 нмоль/л, в іншого пацієнта (5,6%) концентрація естрадіолу була високою – 91,12 пг/мл. У групі 4 прямий кореляційний зв'язок спостерігався між показниками ЛГ та пролактину $r=0,74$. У жодному випадку не спостерігалось гіпер-

Таблиця 2

Гістологічна картина біоптатів яєчок у пацієнтів з азооспермією/аспермією внаслідок різних форм неплідності

Групи	Аплазія гермінальних клітин, в поодиноких каналцях невелика кількість сперматогоній, кількість біоптатів	Аплазія гермінальних клітин з фокальним неповним сперматогенезом – зупинкою дозрівання на рівні сперматоцитів, кількість біоптатів	Аплазія гермінальних клітин з фокальним неповним сперматогенезом – зупинкою дозрівання на рівні сперматидів, кількість біоптатів	Фокальний тубулярний склероз, фокальний склероз, інтерстицію кількість біоптатів	Набряк клітин Лейдіга, кількість біоптатів
<i>Група 1</i> Секреторно-ендокринна неплідність. Гіпергонадотропний гіпогонадизм (підвищення ФСГ та ЛГ), (n=18)	14	2	1	10	5
<i>Група 2</i> Секреторно-ендокринна неплідність. Гіпергонадотропний гіпогонадизм (ізолюване підвищення ФСГ), (n=15)	12	3	-	8	7
<i>Група 3</i> Секреторно-ендокринна неплідність. Гіпергонадотропний гіпогонадизм (ізолюване підвищення ЛГ), (n=2)	2	-	-	-	-
<i>Група 4</i> Секреторна неплідність. Нормогонадотропний гіпогонадизм, (n=18)	12	-	6	12	-
<i>Група 5</i> Екскреторно-обтураційна неплідність, (n=38)	-	-	2	6	2

пролактинемії. В 1 пацієнта (5,6%) спостерігали каріотип 46 XY, 9ph. 12 хворим (66,7%) з нормальними розмірами яєчок паралельно з двобічною біопсією яєчок виконано генітографію, при якій у всіх випадках прохідність сім'яносних випадків була задовільною. У 6 пацієнтів (33,3%) аналогічно виявлено зупинку дозрівання з фокальною аплазією гермінальних клітин: «У частині каналців визначається зменшена рядність герміногенних клітин, серед яких переважають сперматогонії, виявляються сперматоцити і невелика кількість сперматидів. У просвіті деяких каналців знаходяться групи клітин з дегенеративними змінами. Зрілих сперматозоїдів в просвіті каналців немає. У частині каналців визначається лише один клітинний ряд, побудований з витягнутих перпендикулярно до базальної мембрани клітин Сертолі, які розташовані паралельно одна до одної. Просвіти цих каналців порожні. В інтерстиції визначається невелика кількість клітин Лейдіга, які місцями формують невеликі клітинні острівці». У інших 12 (66,7%) гістологічна картина була однотипною – аплазія гермінальних клітин з фокальним фіброзом інтерстицію, як описано для груп 1 та 2.

Усім пацієнтам груп 1, 2, 3, 4 з гіпогонадизмом, враховуючи відсутність повноцінного острівцевого сперматогенезу, запропоновано звернутись у клініку репродуктології для проведення донорської внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ).

Серед 38 пацієнтів зі збереженим сперматогенезом – 36 (94,7%) пацієнтам (група 5) встановлено діагноз «Екскреторно-обтураційна неплідність. Аспермія», 2 іншим (5,3%) – «Змішана форма неплідності. Екскреторно-обтураційний компонент (після перенесеного епідидиміту, фунікуліту). Первинний (набутий) гіпергонадотропний гіпогонадизм (ізолюване підвищення ФСГ). Аспермія». Серед обстеже-

них у 20 (52,6%) в ході збору анамнезу вдалось виявити перенесений орхоепідидиміт в анамнезі, 1 чоловік (2,6%) у 5-річному віці переніс двобічну орхопексію з приводу крипторхізму, 2 (5,3%) пригадали травму калитки в анамнезі, решта 15 (39,5%) будь які, потенційно вражучі фертильність фактори в анамнезі заперечують. Помірна гіпоплазія яєчок (менше 4 см в найбільшому розмірі) спостерігалась у 4 хворих (10,5%). Лише у 4 (10,5%) пальпувались чоткоподібні ділянки ущільнення на рівні дистальних відділів сім'яносних проток та вивідної протоки придатків яєчок, в 1 (2,6%) за даними УЗД візуалізувалися різко кальциновані еякуляторні протоки (хворий з підозрою на позалегеневий туберкульоз, який не вдалось підтвердити бактеріологічним методом), у 4 хворих (10,5%) не пальпувались дистальні відділи сім'яносних проток, у інших 29 пацієнтів (76,3%) при пальпації органів калитки патології не виявлено, навіть після перенесеного орхоепідидиміту в 16 з них. У 37 спостерігалась аспермія (97,4%), в 1 – стійка лейкоцитозаспермія (2,6%) за відсутності уrogenітальних захворювань в анамнезі та відсутності запального процесу за даними мікроскопії секрету передміхурової залози простати. У цього самого чоловіка за даними генетичного дослідження 46XY (4) (p152q12). Ще в 5 (2,6%) виявлено, що дані особи є гетерозиготами за мутацією F508del гена ТРБМ, що ймовірно стало причиною агенезії ductus deferens. У інших 32 (84,2%) каріотип 46XY, у досліджуваних ділянках Y-хромосоми мікрodelецій не виявлено, аналізованих мутацій гена ТРБМ не виявлено. У 1 пацієнта (2,6%) зі змішаною формою неплідності та збереженим сперматогенезом, коли первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм (ізолюване підвищення ФСГ) поєднувався з обтурацією еякуляторних проток після перенесеного урогенітального запального процесу ФСГ становив 23,1 МО/л.

У 3 пацієнтів (7,9%) спостерігався низький рівень тестостерону, проте лише в 1 з них анамнез був обтяжений травмою органів калитки в дитинстві, інші 2 заперечували будь-які обтяжливі фактори. В 1 чоловіка (2,6%) з нормальним індексом маси тіла концентрація естрадіолу в крові становила 87,5 пг/мл. 10 хворим (26,3%) після перенесених орхоепідимітів, котрі не були носіями гена муковісцидозу, а також усвідомлювали незначну ефективність мікрохірургічних реконструктивних операцій на сім'яносних шляхах і допускали можливість проведення такого оперативного втручання в майбутньому, паралельно з біопсією обох яєчок виконували генітографію. На генітограмах незадовільна прохідність у дистальному напрямку з двох сторін (на рівні переходу хвоста придатка яєчка в сім'яносну протоку) спостерігалась у 4 хворих (10,5%); у інших 6 (15,8%) на генітограмах дефектів наповнення не виявлено, за рахунок обструкції на рівні придатків яєчок. При подальшому виконанні вазоепідидимоанастомозів цим 6 пацієнтам візуалізовано обструкцію (відсутність спермальної рідини) на рівні хвоста та тіла придатка яєчка. У 30 чоловіків групи 5 (78,9%) спостерігалась однотипна гістологічна картина збереженого сперматогенезу: в більшості каналців кількість клітинних рядів збережена, в них визначаються клітини різних стадій сперматогенезу: сперматогонії, сперматоцити, в тому числі з поодинокими фігурами поділу, помірна кількість сперматидів. У просвіті каналців визначаються злушені клітини і помірна кількість сперматозоїдів. У деяких каналцях кількість клітинних рядів зменшена, хоча в них також визначаються клітини різних стадій сперматогенезу, а в просвіті – сперматозоїди. Клітини Сертолі збережені. У стромі визначаються невеликі скупчення клітин Лейдіга. У 2 з 30 констатовано набряк інтерстицію. У 6 хворих (15,8%) відзначали збережений сперматогенез і фокальний тубулярний склероз, зумовлений імовірно обструкцією сім'яносних проток: більш як в половині каналців кількість клітинних рядів збережена, в них визначаються клітини різних стадій сперматогенезу: сперматогонії, сперматоцити, помірна кількість сперматидів. У просвіті деяких каналців визначаються злушені клітини. У деяких каналцях кількість клітинних рядів зменшена, клітини Сертолі збережені, в деяких – визначається лише один клітинний ряд. Стінки таких каналців потовщені і склерозовані. Довкола багатьох каналців спостерігається периканалікулярний фіброз. У стромі визначається фокальна лімфо-макрофагальна запальна інфільтрація, фокальний склероз і поодинокі групи клітин Лейдіга. У 2 хворих (5,3%) зі змішаною формою неплідності (поєднання обструкції з розвитком гіпогонадізму) виявляли герміногенно-клітинну аплазію з фокальним сперматогенезом та дифузним набряком інтерстицію: каналці неоднакової будови. У більшості каналців визначається зменшена рядність герміногенних клітин, представлених в основному лише сперматогоніями. Просвіт цих каналців порожній. У частині каналців визначаються лише 1–2 клітинні ряди, в яких переважають клітини Сертолі і виявляється незначна кількість сперматогоній. У поодиноких каналцях кількість клітинних рядів збережена, в них визначаються клітини різних стадій сперматогенезу: переважають сперматогонії, виявляються сперматоцити, в

тому числі з поодинокими фігурами поділу, і невелика кількість сперматидів. У просвіті цих каналців знаходяться групи клітин з дегенеративними змінами і поодинокі сперматозоїди. В інтерстиції визначається виражений набряк і невелика кількість клітин Лейдіга, які місцями формують невеликі клітинні острівці. Обидва чоловіки в подальшому успішно пройшли процедуру TESA – ICSI, мають дітей. Іншим 36 також запропоновано звернутись у клініку репродуктології для виконання екстракорпорального запліднення.

ВИСНОВКИ

1. Фокальний повноцінний сперматогенез за нашими даними гістологічного дослідження відкритих біопсій яєчок у пацієнтів з аспермією/азооспермією внаслідок секреторної неплідності, гіпер- та нормогонадотропного гіпогонадізму зустрічався рідко – у 3,64% (2/55).

2. Низький рівень загального тестостерону у пацієнтів з аспермією/азооспермією внаслідок секреторної неплідності, гіпер- та нормогонадотропного гіпогонадізму зустрічався лише у 12,72% (7/55), що обґрунтовує можливість встановлення діагнозу (поняття) «гіпогонадізм» при аплазії гермінальних клітин, а не лише при андрогенодефіциті (ураженні інтерстицію). У пацієнтів з екскреторно-обтураційною неплідністю та збереженим сперматогенезом андрогенодефіцит визначався у 8% (3/38).

3. Найчастіше у пацієнтів з аспермією/азооспермією внаслідок секреторної неплідності, гіпер- та нормогонадотропного гіпогонадізму спостерігалась гістологічна картина аплазії гермінальних клітин з наявністю сперматогоній в поодиноких каналцях – 72,73% (40/55), що супроводжувалося набряком клітин Лейдіга у 25,45% (14/55), фокальним тубулярним склерозом та фокальним фіброзом інтерстицію у 54,55% (30/55).

4. Запідозрити екскреторно-обтураційну неплідність за пальпаторними даними (чіткоподібними ущільненнями дистальних відділів сім'яносних протоків) вдалось лише у 10,5% пацієнтів (4/38). Ймовірно, у більшості пацієнтів з обтураційною (посттестикулярною) неплідністю спостерігається внутрішньопридаткова обструкція.

ЛІТЕРАТУРА

1. An Endocrine Society. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*. – 2010. V. 95, №6. – P.2536–2559.
2. Юнда И.Ф. Бесплодие в супружестве. – К., 1990. – 463 с.
3. Dohle G.R. Guidelines on Male Infertility / G.R. Dohle, T. Diemer, A. Giwercman et al. / *European Association of Urology*, 2010.
4. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
5. Сексология и андрология / Н.И. Бойко, Ю.А. Борисенко, А.А. Быстров [и др.]; под общ. ред. И.И. Горпинченко. – К.: Абрис. – 1997. – 873 с.
6. Silber S.J. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure / S.J. Silber, Z. Nagy, P. Devroey et al. // *Hum. Reprod.* – 1997. – №11. – P. 2422-2428.
7. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.