УДК 616.69-008.8-07
https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-19-31

# Трудности в дифференциальной диагностике обструктивной и необструктивной азооспермии

**© Сафар И. Гамидов [1, 2], Тарас В. Шатылко [1], Алихан Х. Тамбиев [2], Натиг Г. Гасанов [1], Алина Ю. Попова [1], Абдальрахман А.А. Альравашдех [2]**

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
*117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4*

[2] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
*119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*

## Аннотация

**Введение**. Различие между обструктивной азооспермии (ОА) и необструктивной азооспермией (НОА) имеет важное значение для выбора тактики лечения и адекватного консультирования супружеской пары.

**Цель исследования**. Описать, проанализировать и классифицировать возможные проблемы дифференциальной диагностики двух типов азооспермии.

**Материалы и методы**. Проведён ретроспективный анализ базы данных, в которую включили пациентов, перенесших попытки хирургического извлечения сперматозоидов в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (n = 754). Была сформирована выборка из 216 пациентов, которым на основании обследования предварительно был установлен диагноз ОА. Данные были сопоставлены с результатами гистологического исследования. Сравнивали первоначальный и заключительный диагнозы. Все случаи несоответствия первоначального и заключительного диагнозов подвергали отдельному анализу.

**Результаты**. У 216 пациентов первоначально была диагностирована ОА. У 131 (60,6%) из них имелись гистологические признаки, указывавшие на нарушение сперматогенеза. Многофакторный регрессионный анализ показал, что только регулярное воздействие высоких температур было независимым предиктором обнаружения НОА у пациентов с нормальными эндокринными и клиническими показателями (OR = 1,989; 95% CI = 1,101 – 3,595). Анализ дерева принятия решений показал, что пациенты с уровнем ингибина В ниже 93 пг/мл имели самый высокий риск неправильного первоначального диагноза (82,6%).

**Заключение**. Дифференциальная диагностика ОА и НОА является непростой задачей. Любой случай азооспермии на фоне нормального объёма эякулята по умолчанию должен рассматриваться как случай НОА, если нет анамнестических или клинических данных, чётко указывающих на обструкцию. Регулярное воздействие высокой температуры, вероятно, может спровоцировать азооспермию у мужчин с исходно тяжёлыми нарушениями сперматогенеза. Референсные значения ингибина В, предлагаемые большинством лабораторий, не предназначены для оценки репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** необструктивная азооспермия; обструктивная азооспермия; гипертермия; ингибин-В

**Аббревиатуры:** антимюллеров гормон (АМГ); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов – IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI); лютеинизирующий гормон (ЛГ); микродиссекционная биопсия яичка – Microdissection Testicular Sperm Extraction (microTESE); микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка – Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration (MESA); необструктивная азооспермия (НОА); обструктивная азооспермия (ОА); Сертоли-клеточный синдром (СКС); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Протокол № 03-20 от 19 февраль 2020 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Вклад авторов:** С.И. Гамидов – концепция и дизайн исследования, научное руководство и редактирование; Т.В. Шатылко – статистическая обработка данных, доработка текста рукописи, написание итоговых выводов; А.Х. Тамбиев – сбор и интерпретация данных, обзор литературы, написание текста рукописи; А.Ю. Попова – научное редактирование; Н.Г. Гасанов – сбор данных; А.А.А. Альравашдех – обзор литературы. ✉ **Корреспондирующий автор:** Алихан Халитович Тамбиев; e-mail: dr.tambiev@gmail.com
**Поступила в редакцию:** 03.11.2021. **Принята к публикации:** 14.04.2022. **Опубликована:** 26.06.2022. **Для цитирования:** Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х., Гасанов Н.Г., Попова А.Ю., Альравашдех А.А.А. Трудности в дифференциальной диагностике обструктивной и необструктивной азооспермии. *Вестник урологии.* 2022;10(2):19-31. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-19-31.

# Difficulties in differential diagnosis between obstructive and non-obstructive azoospermia

**© Safar I. Gamidov [1, 2], Taras V. Shatylko [1], Alikhan Kh. Tambiev [2], Natig G. Gasanov [1], Alina Yu. Popova [1], Abdalrahman A.A. Alravashdeh [2]**

[1] Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
*4 Acad. Oparina St., Moscow, 117997, Russian Federation*

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
*8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation*

## Abstract

**Introduction.** The difference between obstructive and non-obstructive azoospermia (OA and NOA) is important for the choice of treatment tactics and adequate counseling of a married couple.

**Objective.** To describe, analyze, and classify possible challenges in differentiating between two types of azoospermia

**Materials and methods.** The retrospective review of database on surgical sperm retrieval attempts performed our hospital (n = 754). A subpopulation of 216 patients who were preliminary diagnosed with OA, was selected for further analysis. All patients had testicular pathology data following sperm retrieval attempt. Rate of reclassification was assessed as a primary outcome. Reclassified cases were further analyzed to find a possible reason for incorrect differential diagnosis.

**Results.** Among 216 patients with initially suspected OA, 131 (60.6%) had evidence of spermatogenic dysfunction on pathological examination of seminiferous tubules. Multivariate regression analysis showed that only regular exposure to high temperatures was an independent predictor of NOA detection in patients with normal endocrine and clinical parameters (OR = 1.989; 95% CI = 1.101 – 3.595). Analysis of the decision tree showed that patients with inhibin B levels below 93 pg/ml had the highest risk of an incorrect initial diagnosis (82.6%).

**Conclusions.** Differential diagnosis of OA and NOA is not such a simple task. Any case of azoospermia against the background of normal semen volume by default should be considered as a case of NOA if there is no anamnestic or clinical data clearly indicating obstruction. Regular exposure to high temperature is likely to cause azoospermia in men with initially severe disorders of spermatogenesis. Finally, the reference values of inhibin B offered by most laboratories are not intended to assess reproductive function.

**Keywords:** non-obstructive azoospermia; obstructive azoospermia; hyperthermia, inhibin B

**Abbreviations:** anti-Mullerian hormone (AMH); assisted reproductive technologies (ART); IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI); luteinizing hormone (LH); Microdissection Testicular Sperm Extraction (microTESE); Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration (MESA); non-obstructive azoospermia (NOA); obstructive azoospermia (OA); Sertoli cell-only syndrome (SCOS); follicle stimulating hormone (FSH)

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Sechenov University (protocol No. 03-20, dated 19/02/2020). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study. **Authors' contributions:** S.I. Gamidov – supervision, research concept and design, scientific text editing, final approval; T.V. Shatylko – data analysis; data interpretation; statistical data processing; scientific text editing; final approval; A.Kh. Tambiev – data acquisition; data interpretation; literature review; drafting the manuscript; A.Yu. Popova – scientific text editing; N.G. Gasanov – data acquisition; A.A.A. Alravashdeh – literature review. ✉ **Corresponding author:** Alikhan Kh. Tambiev; tel.: +7 (915) 499-69-45; e-mail: dr.tambiev@gmail.com
**Received:** 11/03/2021. **Accepted:** 04/14/2022. **Published:** 06/26/2022. **For citation:** Gamidov S.I., Shatylko T.V., Tambiev A.Kh., Gasanov N.G., Popova A.Yu., Alravashdeh A.A.A. Difficulties in differential diagnosis between obstructive and non-obstructive azoospermia. *Vestn.Urol*. 2022;10(2):19-31. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-19-31.

## Введение

Использование передовых вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) значительно повысило частоту наступления беременности в бесплодных парах с азооспермией у партнёров-мужчин. Важно отличать обструктивную азооспермию (ОА) от необструктивной азооспермии (НОА), так как существует принципиальная разница между этими двумя состояниями. ОА является относительно доброкачественным состоянием с превосходными репродуктивными результатами, а иногда успешно поддаётся хирургической реконструкции [1, 2, 3, 4]. С другой стороны, НОА заведомо сложна в лечении и в большинстве случаев требует технически сложной микродиссекционной биопсии яичка (microTESE) с последующей интрацитоплазматиче-

ской инъекцией сперматозоидов (ICSI), которая даёт относительно скромные результаты [5, 6]. Таким образом, различие между ОА и НОА имеет важное значение при консультирования пациентов, чтобы обеспечить адекватные ожидания супружеской пары.

НОА встречается чаще, чем ОА. Её этиология может оставаться неизвестной, несмотря на обширные диагностические поиски. Напротив, ОА в большинстве случаев имеет более отчётливую этиологию, будучи врождённой или приобретённой. Визуализирующие методы исследования могут выявить точное место обструкции, что может повлиять на дальнейшую тактику лечения. Дифференциальный диагноз между ОА и НОА возможен путём оценки истории болезни пациента, результатов физикального и инструментального обследования, спермограммы, уровня сывороточных гормонов и результатов генетического скрининга [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Было показано, что 96% пациентов с ОА имеют уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ниже 7,6 МЕ/л и нормальный объём яичек (измерение по длинной оси > 4,6 см), в то время как у 89% пациентов с НОА уровень ФСГ повышен, объём яичек ниже нормы [12]. Это правило обычно используется в клинической практике для дифференциальной диагностики ОА и НОА, но есть и неопределённости.

Граница между ОА и НОА начинает размываться из-за давней обструкции семенных путей [13, 14]. Более того, некоторые случаи НОА с нормальным объёмом яичек и уровнем сывороточных гормонов от нормальных до пограничных значений могут имитировать ОА [15]. Уролог-андролог может столкнуться со сложными случаями с неожиданно низким количеством сперматозоидов (или даже с их отсутствием) во время попытки хирургической экстракции сперматозоидов при подозрении на ОА. При патологии яичек в таких случаях могут наблюдаться изменения, характерные для сперматогенной недостаточности.

### Цель исследования

Описать, проанализировать и классифицировать возможные проблемы дифференциальной диагностики двух типов азооспермии.

## Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ базы данных, в которую вошли пациенты, перенесшие попытки хирургического извлечения сперматозоидов (MESE, мультифокальная TESE и microTESE) за период 2010 – 2018 года в отделении андрологии и урологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова (Москва, Россия) (n = 754). Была сформирована выборка из 216 пациентов с нормальными клинико-лабораторными характеристиками, включающими объём яичек, уровень тестостерона и гонадотропных гормонов, на основании которых пациентам предварительно устанавливался диагноз ОА.

Эндокринный профиль оценивали с помощью анализатора Cobas e411 («Roche Diagnostics International Ltd.», Rotkreuz, Switzerland) для иммунохимического анализа. Уровень ингибина В измеряли с помощью анализа Inhibin B Gen II («Beckman Coulter United Kingdom Ltd.», High Wycombe, UK). Для гистологического исследования ткань яичка фиксировали раствором Боуэна и проводили окраску гематоксилином и эозином. Оценку степени нарушений сперматогенеза проводили по балльной шкале, предложенной в 1998 году *M. Bergmann u S. Kliesch* [16] (табл. 1). В дальнейшем данные пациентов были сопоставлены с результатами гистологического исследования. Сравнивали первоначальный и заключительный диагнозы, и было установлено, что некоторые пациенты «перешли» из категории ОА к НОА, так как имели гистологические признаки нарушения сперматогенеза. Все случаи несоответствия первоначального и заключительного диагнозов в дальнейшем подвергали отдельному анализу.

### Методики хирургического извлечения сперматозоидов

*Методика MESA.* Микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка (MESA) предложена в 1985 году *P.D. Temple-Smith et al.* [17]. Операцию начинают с выведения яичка через продольный разрез на мошонке длиной 2 – 3 см. Оболочку придатка рассекают, с помощью микроскопа определяют расширенные канальцы и рассекают их. Выделяющуюся жидкость аспирируют. MESA повторяют в разных участках придатка до тех пор, пока полученных

**Таблица 1.** Балльная оценка нарушений сперматогенеза [16]
***Table 1.*** *Score assessment of spermatogenesis disorders [16]*

| Доля семенных канальцев, содержащих вытянутые сперматиды, %<br>*Proportion of seminiferous tubules containing elongated spermatids, %* | Интерпретация<br>*Interpretation* |
|---|---|
| 100 – 75 | Нормальный сперматогенез<br>*Normal spermatogenesis* |
| 74 – 10 | Смешанная атрофия яичек<br>*Mixed testicular atrophy* |
| *9 – 1* | Выраженная атрофия эпителия семенных канальцев с наличием единичных вытянутых сперматид<br>*Severe atrophy of the epithelium of the seminiferous tubules, along with the presence of single elongated spermatids* |
| 0 | Синдром наличия только клеток Сертоли, остановка созревания сперматогенного эпителия, тотальная атрофия яичек, наличие канальцев-теней<br>*Sertoli cell-only syndrome, stopping the maturation of the spermatogenic epithelium, total testicular atrophy, the presence of shadow tubules* |

сперматозоидов не будет достаточно для попыток фертилизации и криоконсервации.

*Методика мультифокальной TESE.* Для стандартной TESE применяют хирургическую методику без помощи операционного микроскопа, но могут использоваться бинокулярные лупы. Эта процедура может выполняться без полного выведения яичка в рану, через небольшой разрез-«окно» длиной около 2 см. Кожа, fascia dartos и tunica vaginalis testis смещаются ретрактором и tunica albuginea рассекается примерно на 1 см. Механическое давление на яичко позволяет получить через этот разрез фрагмент паренхимы. Одна из самых известных модификации TESE – мультифокальная TESE, когда ткань яичка берётся из разных отделов яичка [18, 19, 20].

*Методика microTESE.* Для microTESE используют такой же доступ, как и для MESA. После выведения яичка выполняют срединный разрез tunica albuginea в аваскулярной зоне под 6 – 8-кратным увеличением. Диссекцию паренхимы яичка и поиск участков с нормальными семенными канальцами осуществляют под увеличением в 16 – 25 раз. Проводится биопсия тестикулярной ткани из этих участков. Если нормальные канальцы обнаружить не удаётся, при биопсии иссекают любые внешне отличные от основной массы. Рану послойно ушивают [21]. Из имеющихся в настоящий момент в арсенале урологов методик извлечения сперматозоидов микродиссекционная биопсия представляется как наиболее эффективной, так и наиболее безопасной.

### Методы статистического анализа

Для статистического анализа данных использовали программный пакет IBM® SPSS Statistics 23 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Использовали мультивариантный регрессионный анализ, анализ древа решений (decision tree analysis).

## Результаты

Всего у 216 пациентов первоначально была диагностирована ОА. Однако у 131 (60,6%) из них имелись гистологические признаки, указывавшие на нарушение сперматогенеза (гипосперматогенез, задержка созревания или реже Sertoli-клеточный синдром (СКС)). У 22 пациентов отмечалась истинная НОА, ассоциированная с гомогенной остановкой сперматогенеза на этапе первичных сперматоцитов. У 63 пациентов были гистологические признаки нарушенного сперматогенеза (гипосперматогенез, поздняя остановка созревания, локальный СКС-паттерн) на фоне длительной обструкции семенных путей. У 31 пациента был эпидидимоорхит в анамнезе. В 13 случаях мы предполагали ятрогенные изменения, связанные с длительным приёмом антибактериальных и гормональных препаратов (рис. 1).

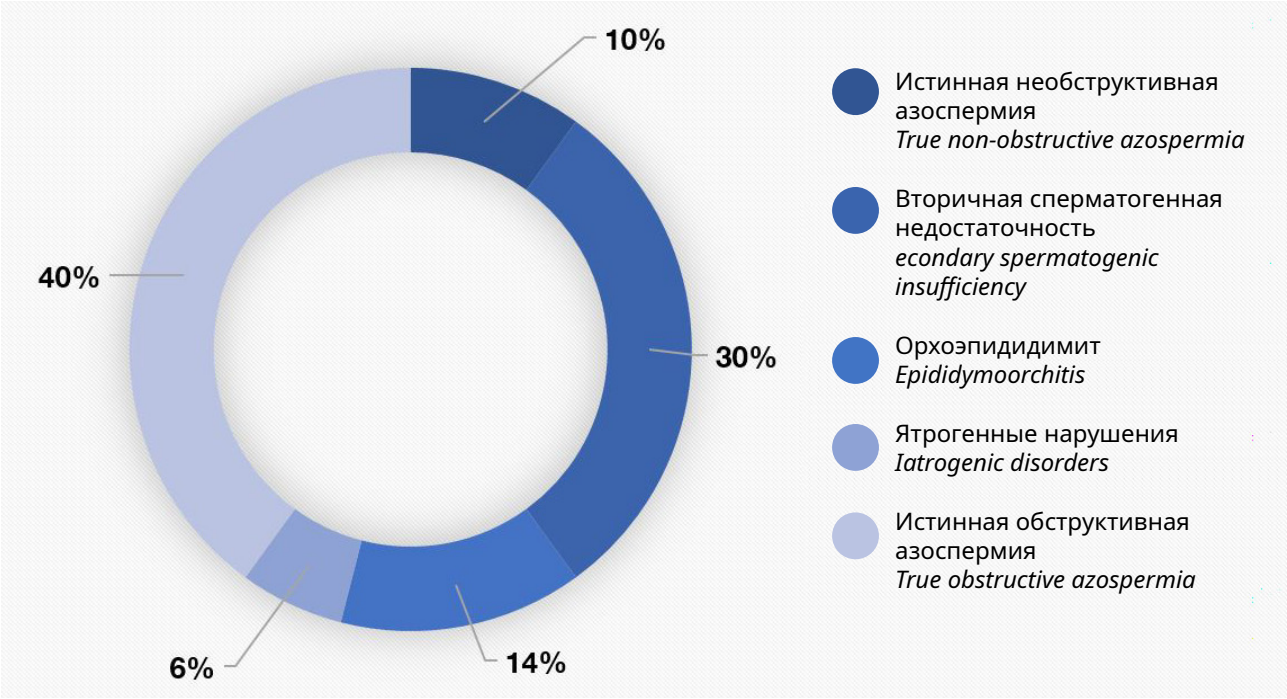


**Рисунок 1.** Диаграмма: 10% – истинная необструктивная азооспермия; 30% – вторичная сперматогенная недостаточность; 14% – орхоэпидидимит; 6% – ятрогенные нарушения; 40% – истинная обструктивная азооспермия
***Figure 1.*** *Diagram: 10% – true non-obstructive azoospermia; 30% – secondary spermatogenic insufficiency; 14% – epididymoorchitis; 6% – iatrogenic disorders; 40% – true obstructive azoospermia*

Многофакторный регрессионный анализ показал, что только регулярное воздействие высоких температур (например, купание в горячей воде, длительное нахождение у печи и других источников тепла) было независимым предиктором обнаружения НОА у пациентов с нормальными клиническими и эндокринными показателями (OR = 1,989; 95% CI = 1,101 – 3,595) (табл. 2). Вероятно, гипертермия выступала не в роли самостоятельного этиологического фактора азооспермии, но приводила к гистологическим изменениям у пациентов с заведомо уязвимым сперматогенезом.

Самая большая группа среди переклассифицированных случаев была представлена 63 пациентами с чёткой этиологией длительной обструкции (> 5 лет) и отсутствием дополнительных факторов риска. Были случаи, вызванные различными врождёнными аномалиями (n = 23), двусторонним эпидидимитом, обусловленными инфекциями, передающимися половым путём, или без них в анамнезе (n = 18), двусторонней операцией по удалению паховой грыжи (n = 11), удалением сперматоцеле (n = 4), вазэктомией (n = 3), срединными кистами предстательной железы (n = 3) и операцией по поводу аноректальной мальформации (n = 1). Врождённые аномалии были представлены двусторонним отсутствием семявыводящих протоков (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens – CBAVD) (n = 10), частичными односторонними аномалиями вольфова протока с агенезией семенного пузырька (n = 8), полными односторонними аномалиями вольфова протока с агенезией почек (n = 2), синдромом Zinner (n = 2) и синдромом Young с транспозицией внутренних органов (n = 1). Средняя продолжительность обструкции у этих пациентов составила 16 лет (межквартильный диапазон [IQR]: 10 – 24,5).

Мы приводим описание нескольких клинических случаев, чтобы лучше проиллюстрировать наши наблюдения.

*Клинический случай №1. Пациент Ч., 32 года. Спермограмма: азооспермия с нормальным объёмом спермы. Семейный анамнез: сестра умерла от пневмонии в 3-летнем возрасте. При физическом осмотре: семявыносящие протоки не пальпируются. Статус мутации CFTR: отрицательный. Гормональный статус: тестостерон – 10,2 нмоль/л,*

**Таблица 2.** Предикторы необструктивной азооспермии
***Table 2.*** *Predictors of non-obstructive azoospermia*

| Предикторы НОА<br>*NOA predictors* | ОШ<br>*OR* | 95% ДИ<br>*95% CI* | p |
|---|---|---|---|
| Возраст (на 1 год)<br>*Age (for 1 year)* | 0,998 | 0,958 – 1,039 | 0,907 |
| Варикоцеле<br>*Varicocele* | 0,769 | 0,382 – 1,546 | 0,461 |
| Нарушения температурного режима<br>*Temperature violations* | 1,989 | 1,101 – 3,595 | 0,023 |
| Табакокурение<br>*Tobacco smoking* | 0,885 | 0,497 – 1,575 | 0,678 |
| Уровень прогестерона (на 1 нмоль/л)<br>*Progesterone level (per 1 nmol/l)* | 0,858 | 0,646 – 1,140 | 0,290 |
| Уровень пролактина (на 1 мкМЕ/мл)<br>*Prolactin level (per 1 μIU/ml)* | 0,999 | 0,997 – 1,001 | 0,193 |
| Уровень эстрадиола (на 1 пмоль/л)<br>*Estradiol level (per 1 pmol/l)* | 1,003 | 0,997 – 1,009 | 0,295 |
| Паховое грыжесечение в анамнезе<br>*History of inguinal hernia repair* | 0,983 | 0.248 – 3,899 | 0,981 |
| Гидроцелэктомия в анамнезе<br>*History of hydrocelectomy* | 0,775 | 0,055 – 10,986 | 0,850 |
| Варикоцелэктомия в анамнезе<br>*History of varicocelectomy* | 2,447 | 0.794 – 7,545 | 0,119 |
| Орхипексия в анамнезе<br>*History of orchiopexy* | 1,668 | 0,223 – 12,473 | 0,618 |
| Травма мошонки в анамнезе<br>*History of scrotum injury* | 0,572 | 0,225 – 1,456 | 0,242 |
| Химиолучевая терапия в анамнезе<br>*History of chemoradiotherapy* | > 9999 | 0,000 – > 9999 | 1,000 |

**Примечание.** НОА – необструктивная азооспермия; ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал
***Note.*** *NOA – non-obstructive azoospermia; OR – odds ratio, CI – confidence interval*

*лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 3,9 МЕ/л, ФСГ – 2,3 МЕ/л, пролактин – 112 мМЕ/л, эстрадиол – 106 пмоль/л, антимюллеров гормон (АМГ) – 3,9 нг/мл, ингибин В – 116 пг/мл. У пациента диагностирована ОА, ассоциированная с врождённым двусторонним отсутствием семявыносящих протоков. Во время хирургической процедуры получения сперматозоидов был обнаружен придаток яичка с расширенными канальцами. Эпидидимальная жидкость содержала много лейкоцитов, были обнаружены неподвижные сперматозоиды. Только при мультифокальном TESE обнаружено достаточно сперматозоидов для криоконсервации. Фрагмент ткани яичка был отправлен на гистологическое исследование, которое показало, что в 45% случаев была дегенерация герминогенных клеток, 5% канальцев имели гистологию СКС, а 50% канальцев не имели даже клеток Sertoli («канальцы-тени»). Вытянутые сперматиды при патологии не обнаружены (BKS = 0). По всей видимости, распределение половых клеток в яичках было неравномерным, с участками сохранённого сперматогенеза (где были обнаружены сперматозоиды) и участками нарушенного сперматогенеза (откуда брали образец для гистологии).*

*Клинический случай №2. Пациент С., 67 лет. Спермограмма: азооспермия с нормальным объёмом спермы. Имеет 5 детей от предыдущего брака, 27 лет назад перенёс вазэктомию. Заместительная терапия тестостероном не проводилась. Гормональный статус: тестостерон – 18,2 нмоль/л, ЛГ – 4,1 МЕ/л, ФСГ – 6,3 МЕ/л, пролактин – 99 мМЕ/л, эстрадиол – 97 пмоль/л, АМГ – 2,2 нг/мл, ингибин В – 101 пг/мл. Пара обратилась для хирургического извлечения сперматозоидов с последующим ВРТ. Была предпри-*

*нята попытка MESA, но эпидидимальные канальцы не удалось идентифицировать ввиду тотального склероза придатков яичек. Мультифокальная TESE оказалась безуспешной. Была предпринята попытка конверсии в microTESE, и при нативном цитологическом исследовании были обнаружены сперматозоиды в яичке. Из-за низкого количества сперматозоидов было принято решение провести забор сперматозоидов и на контралатеральном яичке, где картина была практически такой же. Три соломинки сперматозоидов были криоконсервированы после обработки образцов microTESE, взятых с обеих сторон. Гистологическое исследование ткани правого яичка показало, что 20% канальцев имели СКС, 60% имели сперматогонии и первичные сперматоциты и только 20% содержали вытянутые сперматиды (BKS = 2). С левой стороны 30% канальцев были представлены «канальцы-тени», 60% имели СКС и 10% содержали сперматогонии (BKS = 0).*

Документированный анамнез острого двустороннего эпидидимоорхита был единственной причиной обструкции у 30 пациентов, и у 1 пациента в анамнезе был эпидидимоорхит одного яичка. В отличие от эпидидимита, эпидидимоорхит сопровождался лихорадкой, отёком мошонки, болью в яичках и болезненностью при пальпации. У всех 31 пациента, в итоге, была проведена успешная экстракция сперматозоидов, но у 7 пациентов не удалось получить сперматозоиды из придатка яичка из-за полного фиброза придатка яичка, а 5 пациентам потребовалась процедура microTESE из-за незначительного числа сперматозоидов из яичек при мультифокальном TESE. Поствоспалительные изменения были очевидны при гистологическом исследовании ткани яичек, что свидетельствовало о том, что сперматогенная недостаточность была вторичной по отношению к воспалению ткани яичка при остром эпидидимоорхите.

*Клинический случай №3. Пациент М., 37 лет. Спермограмма: азооспермия с нормальным объёмом спермы. Острый двусторонний эпидидимоорхит с отёком мошонки, высокой температурой и болью в 13 лет. Физикальное обследование: придаток правого яичка неровный при пальпации, с плотной головкой, атрофичным телом и плотным хвостом, болезненный при пальпации. Гормональный статус: тестостерон – 17,3 нмоль/л, ЛГ – 2,2 МЕ/л, ФСГ – 4,9 МЕ/л, пролактин – 230 мМЕ/л, эстрадиол – 89 пмоль/л, АМГ – 4,8 нг/мл, ингибин В – 75,9 пг/мл. Была предпринята попытка MESA с правой стороны, значительный объём желтоватой жидкости был аспирирован из головки придатка яичка. Нативное цитологическое исследование эпидидимальной жидкости выявило большое количество лейкоцитов без наличия сперматозоидов. После неудачи мультифокального TESE была выполнена microTESE, при этом семенные канальцы были неодинаковыми по диаметру, цвету и консистенции. Две соломинки со сперматозоидами были заморожены для дальнейшего ИКСИ. При гистологии 53% семенных канальцев содержали вытянутые сперматиды, 3% имели СКС и 44% канальцев подверглись гиалинизации и склерозу (BKS = 5).*

Тринадцать пациентов прошли длительное лечение мужского бесплодия (> 12 месяцев) до направления в наш центр или по собственной инициативе для получения второго мнения. Такие пациенты ранее получали эмпирическую терапию, которая могла негативно повлиять на сперматогенез, в том числе какую-либо эмпирическую гормональную стимуляцию, чаще всего цитрат кломифена и хорионический гонадотропин человека, иногда без надлежащих исходных эндокринных исследований или последующего наблюдения. Например, один пациент получал кломифен 50 мг в день и тамоксифен 20 мг в день в течение как минимум 6 месяцев, чтобы «стимулировать сперматогенез». Четыре пациента из них получили три 4-недельных курса левофлоксацина в течение 12 месяцев до обращения одновременно с гормональной терапией. Трудно описать и классифицировать эмпирическое лечение, которое получали эти 13 пациентов, достаточно сказать, что препараты часто назначались в необычных комбинациях и дозировках с неясным обоснованием. Однако все эти случаи имеют одну общую деталь: при обследовании мы обнаружили обструкцию семенных путей, не поддающуюся лечению. У двух пациентов были кисты простаты, у 2 пациентов в анамнезе были операции пластики паховой грыжи, а у 9 пациентов были врождённые аномалии, которые не были обнаружены

при первичном обследовании или, вероятно, проигнорированы как клинически незначимые. Излишне говорить, что появление сперматозоидов в эякуляте было бы крайне маловероятным результатом медикаментозной терапии в этих условиях. Сперматозоиды из придатка яичка были получены в 6 случаях; мультифокальная TESE была успешной в 8 случаях, но ещё 5 у пациентов потребовалась конверсия в microTESE. Уже тогда у 2 пациентов попытка получения сперматозоидов оказалась неудачной. Неудачи microTESE, вероятно, вызваны тем фактом, что в обоих случаях прошло менее 2 месяцев с момента прекращения агрессивной эмпирической терапии, но нам пришлось выполнить попытку экстракции спермы без надлежащей подготовки, потому что партнёрше предстояла пункция ооцитов.

*Клинический случай №4. Пациент Ч., 31 год. Спермограмма: азооспермия с низким или нормальным объёмом спермы (0,5 – 1,6 мл). При физическом осмотре без особенностей. Анамнез: пациент в течение двух лет наблюдался урологом, в связи с установленным диагнозом «Хронический простатит» проводилась антибактериальная терапия. Также получал терапию альфа-адреноблокаторами, кломифена цитратом 25 мг в день, каберголином, проводились периодические циклы инъекций хорионического гонадотропина человека. Гормональный статус: тестостерон – 14,1 нмоль/ л, ЛГ – 7,6 МЕ/ л, ФСГ – 7,2 МЕ/л, пролактин – 204 мМЕ/л, эстрадиол – 113 пмоль/л, АМГ – 2,0 нг/мл, ингибин В – 96,1 пг/мл (исходные эндокринные параметры неизвестны). При обследовании было выполнено повторно трансректальное ультразвуковое исследование, выявлена агенезия правого семенного пузырька и тазовой части семявыносящих протоков. Правая почка также не была обнаружена на УЗИ и подозревалась аномалия вольфова протока. Эти данные были подтверждены при магнитно-резонансной томографии. MESA и мультифокальная TESE оказались безуспешными. Одна порция с тестикулярными сперматозоидами была криоконсервирована после microTESE. При гистологическом исследовании 57% семенных канальцев содержали вытянутые сперматиды, 19% имели СКС и 24% – это «канальцы-тени» (BKS = 6).*

Все ранее описанные группы пациентов имели обструкцию семенных путей как первопричину бесплодия и отягчающих факторов, вызывающих сперматогенную недостаточность. Однако было также 22 пациента с истинным НОА, вызванным равномерной остановкой созревания на уровне первичных сперматоцитов, как продемонстрировало гистологическое исследование (BKS = 0). Результаты получения сперматозоидов были плохими. Всем пациентам потребовался microTESE, которая была успешной только в 2 случаях.

*Клинический случай №5. Больной Б., 51 год. Спермограмма: азооспермия с нормальным объёмом спермы. Гормональный статус: тестостерон – 13,9 нмоль /л, ЛГ – 3,7 МЕ/л, ФСГ – 2,8 МЕ/л, пролактин – 253 мМЕ/л, эстрадиол – 76,4 пмоль/л, АМГ – 4,23 нг/мл, ингибин В – 200 пг/мл. Объём яичка рассчитывается по встроенной формуле: 21 см3 (правое яичко) и 22 см3 (левое яичко). Кариотип – 46, XY. Мутаций AZF (Azoospermia Factor) не обнаружено. Анамнез без особенностей: возможной причины обструкции семевыносящих путей нет. Во время попытки хирургического извлечения сперматозоидов был обнаружен гипопластичный придаток яичка без видимых канальцев, метод MESA был прерван. На microTESE все семенные канальцы выглядели одинаково, под щипцами они были белыми, толстыми и твёрдыми. Сперматозоидов не обнаружено. При гистологическом исследовании равномерная задержка созревания на уровне первичных сперматоцитов.*

Анализ дерева принятия решений показал, что пациенты с уровнем ингибина В ниже 93 пг/мл имели самый высокий риск неправильного первоначального диагноза (82,6%) (рис. 2).

## Обсуждение

Наше исследование выявило несколько клинических сценариев, когда дифференциальная диагностика между ОА и НОА становится сложной задачей. В большинстве из них обструкция является основной причиной бесплодия, но некоторые факторы вызывают вторичную сперматогенную недостаточность, которая становится очевидной при гистологическом исследовании. Вопрос о том, достаточно ли переклассифицировать долгосрочный или сложный ОА в НОА, является спорным. Вероятно, НОА

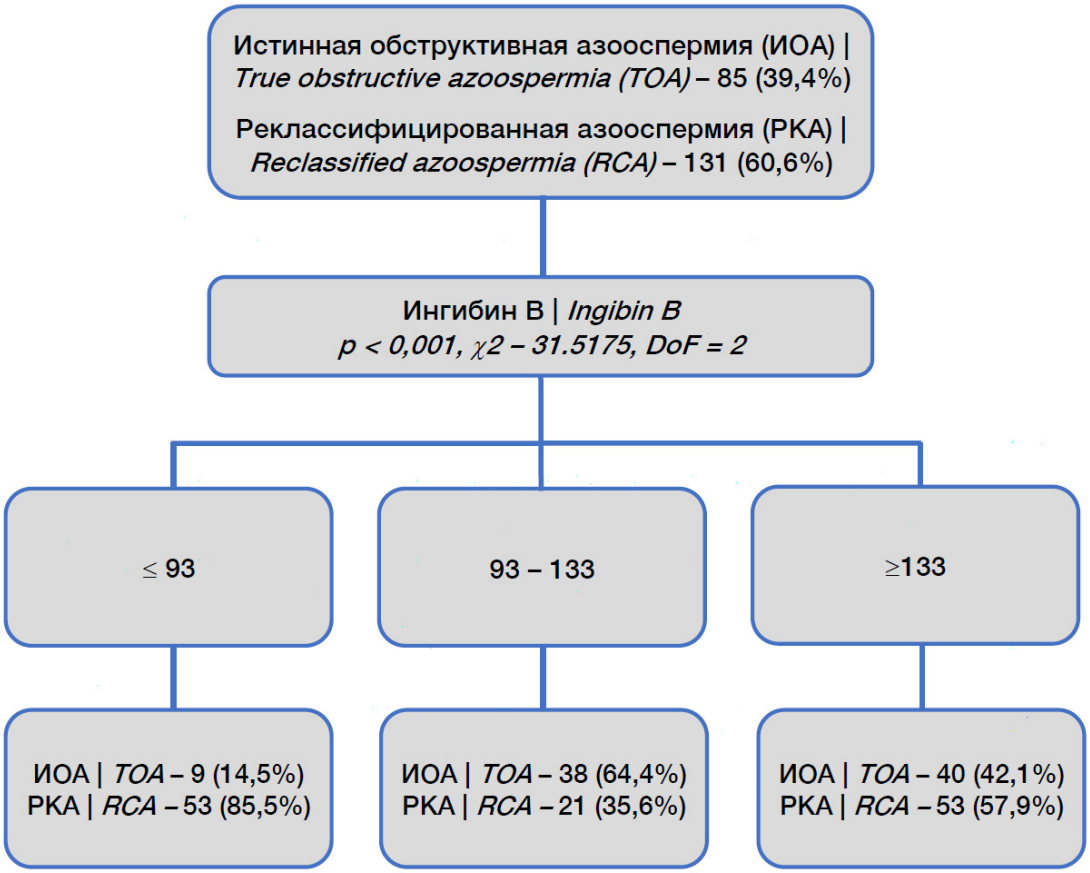


**Рисунок 2.** Дерево принятия решений
***Figure 2.*** *Decision Tree*

даже не является подходящим термином, поскольку его можно интерпретировать как отсутствие обструкции, но, насколько нам известно, для таких случаев не существует общепринятой терминологии. Однако мы считаем такую реклассификацию отдельных случаев разумной, поскольку она оказывает явное влияние на прогноз и лечение.

Обнаружение сперматозоидов было ниже, чем можно было ожидать при типичной ОА. Значительному количеству пациентов потребовался переход на microTESE, чтобы найти пригодные для использования сперматозоиды. Поскольку не все клиники репродуктивного здоровья достаточно оснащены, будущие попытки получения сперматозоидов следует планировать с учётом вышеизложенного.

Длительная обструкция семенных путей может нарушить сперматогенез из-за повышенного давления в семенных канальцах или иммунологических механизмов. Ишемию яичек, вызванную повреждением сосудов, нельзя исключать как отдельный фактор у пациентов, перенесших герниопластику или вазэктомию. Хорошо известно, что более длительная обструкция отрицательно сказывается на результатах восстановления семявыносящих путей после вазэктомии [22]. Исследование *D. Raleigh et al*. (2004) продемонстрировало фиброз яичек и нарушение более поздних стадий сперматогенеза, связанное с более длительной обструкцией после вазэктомии, вероятно, из-за индукции апоптоза [14]. Сперматогонии, первичные сперматоциты и клетки Sertoli, по-видимому, не были затронуты, в отличие от данных более раннего исследовании *K. Shiraishi et al*. (2002) [23] Принимая во внимание это, пациенты должны быть проконсультированы относительно криоконсервации сперматозоидов перед вазэктомией. Мы не смогли подтвердить эти гистологические данные из-за небольшого количества пациентов, подвергшихся вазэктомии, так как этот метод контрацепции непопулярен в России. Ве-

роятно, корреляция между длительностью обструкции и вторичной сперматогенной недостаточностью верна и для других состояний, включая врождённые аномалии. *G. Cito et al.* (2019) сообщили о клиническом случае длительной обструкции с гистологией СКС у пациента с синдромом Zinner [13]. Либо этот случай был крайним примером закономерности, наблюдаемой в нашем исследовании, либо это был идиопатический случай НОА, сосуществующий с синдромом Zinner.

Лечение азооспермии в центрах, не специализирующихся на репродуктивной андрологии, способно ухудшить репродуктивные результаты, даже если пациенты впоследствии будут направлены в специализированное отделение. По крайней мере, бесплодная пара может потерять время, пытаясь улучшить параметры спермограммы консервативными средствами. У нас было 13 пациентов с врождёнными аномалиями, вызывающими обструкцию семенных путей, которые не были должным образом диагностированы во время первоначальной оценки. Они получали агрессивное лечение в течение более 1 года, ожидая появления сперматозоидов в эякуляте из-за гормональной стимуляции или разрешения предполагаемого хронического простатита. Однако известно, что антибиотики, такие как фторхинолоны, могут отрицательно влиять на ткань яичек [24, 25]. Лекарства, используемые для гормональной стимуляции сперматогенеза, также не лишены подобного риска. Парадоксальный ответ на лечение кломифеном хорошо документирован у мужчин без азооспермии, но его трудно обнаружить при азооспермии [26]. Хорионический гонадотропин человека, ещё один популярный препарат от бесплодия, также может вызывать нарушение сперматогенеза, возможно, из-за негативного воздействия на ФСГ [27, 28]. Таким образом, врачи должны знать о подводных камнях эндокринно-опосредованной терапии. Несмотря на то, что эти пациенты с самого начала получали неадекватное лечение, их случаи подчёркивают редко обсуждаемые проблемы.

Наблюдения, сделанные в исследовании *R. Dada et al.* (2003), подтверждают, что высокая интратестикулярная температура вызывает частичную или полную остановку сперматогенеза и может привести к увеличению выработки морфологически аномальных сперматозоидов с нарушенной подвижностью. Эта обратная связь функции сперматозоидов с повышенной температурой имеет значение в клинической медицине как для понимания патологических состояний, так и для терапевтических мер [29]. В нашем исследовании также были получены данные о том, что регулярное воздействие высоких температур (например, горячая ванна, печь) могло отрицательно сказываться на сперматогенезе и было независимым предиктором обнаружения НОА у пациентов с нормальными клиническими и эндокринными показателями. Мы предполагаем, что гипертермия выступала не в роли самостоятельного этиологического фактора азооспермии, но приводила к гистологическим изменениям у пациентов с заведомо уязвимым сперматогенезом.

## Заключение

Дифференциальная диагностика ОА и НОА является не всегда простой задачей, как принято думать. Любой случай азооспермии на фоне нормального объёма эякулята по умолчанию должен рассматриваться как случай НОА, если нет анамнестических или клинических данных, чётко указывающих на обструкцию (например, вазэктомия в анамнезе или отсутствие семявыносящих протоков). Причинами диагностических трудностей могут быть вторичное нарушение сперматогенеза на фоне длительной обструкции, эпидидимоорхит в анамнезе, тотальная генетически обусловленная остановка сперматогенеза. Регулярное воздействие высокой температуры, предположительно, может спровоцировать азооспермию у мужчин с исходными нарушениями сперматогенеза, что требует изучения в дальнейших исследованиях. Наконец, референсные значения для ингибина B, предлагаемые большинством лабораторий, не предназначены для оценки репродуктивной функции.

### Литература

1. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection – new insights. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(8):1463-78. DOI: 10.1590/s1807-59322011000800026.
2. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S Jr, Agarwal A. Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. *J Urol.* 2013;189(1):232-7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.084.
3. Miyaoka R, Esteves SC. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection outcomes in obstructive azoospermia: do etiology, retrieval techniques and gamete source play a role? *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):111-9. DOI: 10.6061/clinics/2013(sup01)12.
4. Miyaoka R, Orosz JE, Achermann AP, Esteves SC. Methods of surgical sperm extraction and implications for assisted reproductive technology success. *Panminerva Med.* 2019;61(2):164-177. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03508-5.
5. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012;14(1):88-93. DOI: 10.1038/aja.2011.57.
6. Esteves SC, Prudencio C, Seol B, Verza S, Knoedler C, Agarwal A. Comparison of sperm retrieval and reproductive outcome in azoospermic men with testicular failure and obstructive azoospermia treated for infertility. *Asian J Androl.* 2014;16(4):602-6. DOI: 10.4103/1008-682X.126015.
7. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015;17(3):459-70. DOI: 10.4103/1008-682X.148719.
8. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017;107(1):74-82.e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.015.
9. Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Наумов Н.П., Альравашдех А., Попова А.Ю., Сафиуллин Р.И. Инструментальные методы визуализации при обструкции семенных путей. *Андрология и генитальная хирургия.* 2022;23(1):13-20. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-13-20.
10. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х., Токарева А.О., Чаговец В.В., Бицоев Т.Б., Стародубцева Н.Л., Попова А.Ю., Франкевич В.Е. Липидомный профиль семенной плазмы при необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов. *Вестник урологии*. 2021;9(4):30-39. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-30-39.
11. Яманди Т.А., Акуленко Л.В., Сафина Н.Ю., Витязева И.И., Боголюбов С.В., Мельник Я.И., Касатонова Е.В., Поляков А.В., Андреева М.В., Черных В.Б. Анализ потенциала фертильности мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени различной этиологии. *Андрология и генитальная хирургия.* 2018;19(3):60-69. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-60-69.
12. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol.* 2002;167(1):197-200. PMID: 11743304.
13. Cito G, Sforza S, Gemma L, Cocci A, Di Maida F, Dabizzi S, Natali A, Minervini A, Carini M, Masieri L. Infertility case presentation in Zinner syndrome: Can a long-lasting seminal tract obstruction cause secretory testicular injury? *Andrologia*. 2019;51(11):e13436. DOI: 10.1111/and.13436.

### References

1. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection – new insights. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(8):1463-78. DOI: 10.1590/s1807-59322011000800026.
2. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S Jr, Agarwal A. Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. *J Urol.* 2013;189(1):232-7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.084.
3. Miyaoka R, Esteves SC. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection outcomes in obstructive azoospermia: do etiology, retrieval techniques and gamete source play a role? *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):111-9. DOI: 10.6061/clinics/2013(sup01)12.
4. Miyaoka R, Orosz JE, Achermann AP, Esteves SC. Methods of surgical sperm extraction and implications for assisted reproductive technology success. *Panminerva Med.* 2019;61(2):164-177. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03508-5.
5. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012;14(1):88-93. DOI: 10.1038/aja.2011.57.
6. Esteves SC, Prudencio C, Seol B, Verza S, Knoedler C, Agarwal A. Comparison of sperm retrieval and reproductive outcome in azoospermic men with testicular failure and obstructive azoospermia treated for infertility. *Asian J Androl.* 2014;16(4):602-6. DOI: 10.4103/1008-682X.126015.
7. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015;17(3):459-70. DOI: 10.4103/1008-682X.148719.
8. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017;107(1):74-82.e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.015.
9. Shatylko T.V., Gamidov S.I., Naumov N.P., Al'ravashdekh A., Popova A.Y., Safiullin R.I. Imaging methods for seminal tract obstruction. *Andrology and Genital Surgery.* 2022;23(1):13-20. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-13-20.
10. Gamidov S.I., Shatylko T.V., Tambiev A.K., Tokareva A.O., Chagovets V.V., Bitsoev T.B., Starodubtseva N.L., Popova A.Yu., Frankevich V.E. Lipidomic profile of seminal plasma in non-obstructive azoospermia with sperm maturation arrest. *Urology Herald.* 2021;9(4):30-39. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-30-39.
11. Yamandi T.A., Akulenko L.V., Safina N.Yu., Vityazeva I.I., Bogolubov S.V., Melnik Y.I., Kasatonova E.V., Polyakov A.V., Andreeva M.V., Chernykh V.B. Analysis of fertility potential in men with severe azoospermia and oligospermia of various etiology. *Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(3):60-69. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-60-69.
12. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol.* 2002;167(1):197-200. PMID: 11743304.
13. Cito G, Sforza S, Gemma L, Cocci A, Di Maida F, Dabizzi S, Natali A, Minervini A, Carini M, Masieri L. Infertility case presentation in Zinner syndrome: Can a long-lasting seminal tract obstruction cause secretory testicular injury? *Andrologia*. 2019;51(11):e13436. DOI: 10.1111/and.13436.

14. Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, de Kretser DM, McLachlan RI. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1595-603. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.046.

15. Weedin JW, Bennett RC, Fenig DM, Lamb DJ, Lipshultz LI. Early versus late maturation arrest: reproductive outcomes of testicular failure. *J Urol.* 2011;186(2):621-6. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.156.

16. Bergmann M., Kliesch S. Hodenbiopsie. In: Krause W., Weidner W., eds. *Andrologie.* Stuttgart: Enke Verlag; 1998: 66-71.

17. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1985;2(3):119-22. DOI: 10.1007/BF01131497.

18. Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yogev L, Yavetz H. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia--is it necessary? *Hum Reprod.* 1998;13(11):3081-5. DOI: 10.1093/humrep/13.11.3081.

19. Gil-Salom M, Romero J, Mínguez Y, Molero MD, Remohí J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2063-7. PMID: 9817324.

20. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod*. 1997;12(11):2422-8. DOI: 10.1093/humrep/12.11.2422.

21. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol.* 2011;37(5):570-83. DOI: 10.1590/s1677-55382011000500002.

22. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertil Steril*. 2020;113(4):774-780.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.032.

23. Shiraishi K, Takihara H, Naito K. Influence of interstitial fibrosis on spermatogenesis after vasectomy and vasovasostomy. *Contraception*. 2002;65(3):245-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00311-0.

24. Khaki A. Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(3):125-34. PMID: 26000002; PMCID: PMC4426151.

25. Ahmadi R, Ahmadifar M, Safarpour E, Vahidi-Eyrisofla N, Darab M, Eini AM, Alizadeh A. The Effects of Levofloxacin on Testis Tissue and Spermatogenesis in Rat. *Cell J.* 2016;18(1):112-6. DOI: 10.22074/cellj.2016.3994.

26. Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. *Andrologia*. 2021;53(1):e13848. DOI: 10.1111/and.13848.

27. León MD, Chiauzzi VA, Calvo JC, Charreau EH, Chemes HE. Acute hCG administration induces seminiferous tubule damage in the adult rat. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam*. 1987;37(2):277-88. PMID: 3122524.

28. Altoé PM, Tatsuo ES, Paulo DN, Jarske R, Milagres M, Loureiro ID. Effects of human chorionic gonadotropin on the normal testicular tissue of rats. *Acta Cir Bras*. 2014;29(5):292-8. DOI: 10.1590/s0102-86502014000500002.

29. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen.* 2003;Suppl 1:235-43. DOI: 10.1002/tcm.10050.

14. Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, de Kretser DM, McLachlan RI. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1595-603. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.046.

15. Weedin JW, Bennett RC, Fenig DM, Lamb DJ, Lipshultz LI. Early versus late maturation arrest: reproductive outcomes of testicular failure. *J Urol.* 2011;186(2):621-6. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.156.

16. Bergmann M., Kliesch S. Hodenbiopsie. In: Krause W., Weidner W., eds. *Andrologie.* Stuttgart: Enke Verlag; 1998: 66-71.

17. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1985;2(3):119-22. DOI: 10.1007/BF01131497.

18. Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yogev L, Yavetz H. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia--is it necessary? *Hum Reprod.* 1998;13(11):3081-5. DOI: 10.1093/humrep/13.11.3081.

19. Gil-Salom M, Romero J, Mínguez Y, Molero MD, Remohí J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2063-7. PMID: 9817324.

20. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod*. 1997;12(11):2422-8. DOI: 10.1093/humrep/12.11.2422.

21. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol.* 2011;37(5):570-83. DOI: 10.1590/s1677-55382011000500002.

22. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertil Steril*. 2020;113(4):774-780.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.032.

23. Shiraishi K, Takihara H, Naito K. Influence of interstitial fibrosis on spermatogenesis after vasectomy and vasovasostomy. *Contraception*. 2002;65(3):245-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00311-0.

24. Khaki A. Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(3):125-34. PMID: 26000002; PMCID: PMC4426151.

25. Ahmadi R, Ahmadifar M, Safarpour E, Vahidi-Eyrisofla N, Darab M, Eini AM, Alizadeh A. The Effects of Levofloxacin on Testis Tissue and Spermatogenesis in Rat. *Cell J.* 2016;18(1):112-6. DOI: 10.22074/cellj.2016.3994.

26. Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. *Andrologia*. 2021;53(1):e13848. DOI: 10.1111/and.13848.

27. León MD, Chiauzzi VA, Calvo JC, Charreau EH, Chemes HE. Acute hCG administration induces seminiferous tubule damage in the adult rat. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam*. 1987;37(2):277-88. PMID: 3122524.

28. Altoé PM, Tatsuo ES, Paulo DN, Jarske R, Milagres M, Loureiro ID. Effects of human chorionic gonadotropin on the normal testicular tissue of rats. *Acta Cir Bras*. 2014;29(5):292-8. DOI: 10.1590/s0102-86502014000500002.

29. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen.* 2003;Suppl 1:235-43. DOI: 10.1002/tcm.10050.

**Сведения об авторах**

**Сафар Исраилович Гамидов** – доктор медицинских наук, профессор; руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
*г. Москва, Россия*
https://orcid.org/0000-0002-9128-2714
e-mail: safargamidov@yandex.ru

**Тарас Валерьевич Шатылко** – кандидат медицинских наук; врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
*г. Москва, Россия*
https://orcid.org/0000-0002-3902-9236
e-mail: dialectic.law@gmail.com

**Алихан Халитович Тамбиев** – аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологи Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
*г. Москва, Россия*
https://orcid.org/0000-0001-8151-0077
e-mail: dr.tambiev@gmail.com

**Натиг Гасанович Гасанов** – научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
*г. Москва, Россия*
https://orcid.org/0000-0003-4695-9789
e-mail: natiqhasan@gmail.com.

**Алина Юрьевна Попова** – кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
*г. Москва, Россия*
https://orcid.org/0000-0003-1163-5602
e-mail: alina-dock@yandex.ru

**Абдальрахман Ахмад Абдраббух Альравашдех** – аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
*г. Москва, Россия*
https://orcid.org/0000-0003-1089-1874
e-mail: dr.abdalrahman1@hotmail.com

**Information about the authors**

**Safar I. Gamidov** – M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Urology and Andrology Division, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Prof. Dept. of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov University
*Moscow, Russian Federation*
https://orcid.org/0000-0002-9128-2714
e-mail: safargamidov@yandex.ru

**Taras V. Shatylko** – M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urology and Andrology Division, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
*Moscow, Russian Federation*
https://orcid.org/0000-0002-3902-9236
e-mail: dialectic.law@gmail.com

**Alikhan Kh. Tambiev** – M.D.; Postgraduate student, Dept. of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov University
*Moscow, Russian Federation*
https://orcid.org/0000-0001-8151-0077
e-mail: dr.tambiev@gmail.com

**Natig G. Gasanov** – M.D.; Researcher, Urology and Andrology Division, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics
*Moscow, Russian Federation*
https://orcid.org/0000-0003-4695-9789
e-mail: natiqhasan@gmail.com.

**Alina Yu. Popova** – M.D., Cand.Sc.(Med); Researcher, Urology and Andrology Division, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics
*Moscow, Russian Federation*
https://orcid.org/0000-0003-1163-5602
e-mail: alina-dock@yandex.ru

**Abdalrahman A.A. Alravashdeh** – M.D.; Postgraduate student, Dept. of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov University
*Moscow, Russian Federation*
https://orcid.org/0000-0003-1089-1874
e-mail: dr.abdalrahman1@hotmail.com