

.....https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.679

# Азооспермия: этиология, патогенез, распространенность форм и алгоритм дифференциальной диагностики

Н.В. Иванов<sup>1,2,3</sup>, К.З. Амандуллаев<sup>4</sup>, Ш.К. Юсупова<sup>2</sup>, С.В. Выходцев<sup>1</sup>, Е.В. Медведева<sup>3</sup> <sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д 41; <sup>2</sup>Андижанский государственный медицинский институт;

Республика Узбекистан, 170127 Андижан, ул. Атабекова, д. 1;

<sup>3</sup>АО группа компаний «Медси»;

Россия, 197227 Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, д. 33, корп. 1; <sup>4</sup>OOO «Генотехнология Ташкент»:

Республика Узбекистан, 100020 Ташкент, ул. Кукча-Дарвоза, 42а

Для контактов: Никита Владимирович Иванов, e-mail: baltic.forum@gmail.com

#### Резюме

**Введение**. Азооспермия, определяемая как отсутствие сперматозоидов в эякуляте после центрифугирования, является одной из ведущих причин мужского бесплодия, встречаясь примерно у 1,0 % мужчин в общей популяции и до 15,0 % у пациентов с нарушением фертильности. Дифференциация обструктивной (ОА) и необструктивной (НОА) азооспермии имеет критическое значение для выбора тактики лечения, прогнозирования исходов и планирования применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Цель**: изучить распространенность различных форм азооспермии у мужчин с бесплодием в условиях реальной клинической практики неспециализированного эндокринологического амбулаторно-поликлинического отделения в сравнении с результатами международных и российских эпидемиологических исследований.

**Материалы и методы**. Проанализированы литературные данные, клинические руководства и результаты собственного исследования, включающего 450 мужчин с азооспермией в возрасте 25–45 лет. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза (репродуктивного, соматического, хирургического); физикальное обследование с

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

оценкой вторичных половых признаков, размеров и консистенции яичек; двукратное исследование эякулята (центрифугирование, микроскопия); исследование содержания в крови гормонов (фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, общего тестостерона, пролактина, антимюллерова гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, ингибина В; по показаниям — эстрадиола, тиреотропного гормона, тироксина); ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки с доплерографией; генетическое обследование — кариотипирование, тестирование на микроделеции фактора азооспермии (англ. azoospermia factor, *AZF*) У-хромосомы, исследование гена *CFTR* (англ. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; трансмембранный регулятор муковисцидоза); при показаниях проводилась биопсия яичек (англ. testicular sperm extraction, TESE).

**Результаты**. НОА выявлена у 63,3 % пациентов, ОА – у 30 %. Среди причин НОА преобладали идиопатические формы (19,6 %), синдром Клайнфельтера (8,4 %), Y-микроделеции (5,8 %) и гипогонадотропный гипогонадизм (6,7 %). Варикоцеле сочеталось с НОА у 12 % мужчин. Полученные данные соответствуют международным тенденциям, выявлены незначительные этнические и методологические различия.

Заключение. Азооспермия представляет собой клинически и этиологически гетерогенное состояние. Своевременная дифференциация форм и включение генетического тестирования позволяют повысить точность диагностики и оптимизировать выбор лечебной тактики. Стандартизация алгоритмов обследования и персонализированный подход обеспечивают повышение эффективности ВРТ и вероятность восстановления фертильности

**Ключевые слова**: азооспермия, мужское бесплодие, обструктивная азооспермия, ОА, необструктивная азооспермия, НОА, гипогонадизм, синдром Клайнфельтера, микроделеции хромосомы Y, гипогонадотропный гипогонадизм, варикоцеле, биомаркеры

Для цитирования: Иванов Н.В., Амандуллаев К.З., Юсупова Ш.К., Выходцев С.В., Медведева Е.В. Азооспермия: этиология, патогенез, распространенность форм и алгоритм дифференциальной диагностики. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. <a href="https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.679">https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.679</a>.

# Azoospermia: etiology, pathogenesis, prevalence of forms and algorithm for differential diagnostics

Nikita V. Ivanov<sup>1,2,3</sup>, Amandullaev Z. Komoliddin<sup>4</sup>, Shakhnoza K. Yusupova<sup>2</sup>, Sergei V. Vykhodtsev<sup>1</sup>, Ekaterina V. Medvedeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>2</sup>Andijan State Medical Institute; 1 Atabekov Str., Andijan 170127, Republic of Uzbekistan;

<sup>3</sup>Medsi Group of Companies JSC; 33 bldg. 1, Gakkelevskaya Str., Saint Petersburg 197227, Russia;
 <sup>4</sup>Genotechnology LLC; 42a Kukcha-Darvoza Str., Tashkent 100020, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Nikita V. Ivanov, e-mail: <u>baltic.forum@gmail.com</u>

#### **Abstract**

Introduction. Azoospermia, defined as the absence of spermatozoa in the ejaculate after centrifugation, is one of the leading causes of male infertility, affecting approximately 1,0 % of men in the general population and up to 15,0 % of infertile patients. Timely differentiation between obstructive (OA) and non-obstructive (NOA) azoospermia is critical for selecting appropriate treatment strategies, determining prognosis, and applying assisted reproductive technologies (ART). Aim: to investigate the prevalence of different azoospermia forms of azoospermia in infertile men, within the context of real-world clinical practice at a non-specialized endocrine outpatient department, including personal observations, with consideration of/in comparison with the results of international and Russian epidemiological studies.

Materials and Methods. A comprehensive analysis of literature, clinical guidelines, and original data was performed. The study included 450 men aged 25–45 years with confirmed azoospermia. All patients underwent a comprehensive examination, including collection of anamnesis (reproductive, somatic, surgical); physical examination with assessment of secondary sexual characteristics, size and consistency of the testicles; double examination of ejaculate (centrifugation, microscopy); examination of blood hormone levels (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone, prolactin, anti-Müllerian hormone, sex hormone-binding globulin, inhibin B; if indicated – estradiol, thyroid-stimulating hormone, thyroxine); scrotum ultrasound examination with Doppler ultrasonography; genetic testing – karyotyping, testing for microdeletions of Y chromosome azoospermia factor (*AZF*) of the Y chromosome, *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene testing; when indicated, testicular sperm extraction (TESE) biopsy was performed.

**Results**. NOA and OA were identified in 63.3 % and 30 % of patients, respectively. Among NOA cases, the leading causes were idiopathic forms (19.6 %), Klinefelter syndrome (8.4 %), Y-chromosome microdeletions (5.8 %), and hypogonadotropic hypogonadism (6.7 %). Varicocele was associated with NOA in 12 % of cases. These findings are consistent with global data, although minor ethnic and methodological differences were observed.

**Conclusion**. Azoospermia is a clinically and etiologically heterogeneous condition. Timely differentiation between its forms and the inclusion of genetic testing improve diagnostic accuracy and help optimizing management strategies. Standardization of diagnostic algorithms and a personalized approach increase ART effectiveness and the likelihood of fertility restoration.

**Keywords**: azoospermia, male infertility, obstructive azoospermia, OA, non-obstructive azoospermia, NOA, hypogonadism, Klinefelter syndrome, Y chromosome microdeletions, hypogonadotropic hypogonadism, varicocele, biomarkers

**For citation**: Ivanov N.V., Amandullaev K.Z., Yusupova Sh.K., Vykhodtsev S.V., Medvedeva E.V. Azoospermia: etiology, pathogenesis, prevalence of forms and algorithm for differential diagnostics. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <a href="https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.679">https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.679</a>.

Основные моменты	Highlights	
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?	
Азооспермия встречается у $\sim$ 1,0 % мужчин в популяции и у $10-15$ % среди пациентов с бесплодием.	Azoospermia occurs in approximately 1,0 % of men in the general population and in 10–15 % of infertile patients.	
Разделение гипогонадотропной и гипергонадотропной форм необструктивной азооспермии определяет прогноз и выбор тактики лечения.	Distinguishing between hypogonadotropic and hypergonadotropic forms of non-obstructive azoospermia determines both prognosis and treatment strategy.	
Стандартный алгоритм обследования включает спермограмму, гормональные тесты, ультразвуковое исследование, генетическое тестирование и при необходимости биопсию тестикул.	The standard diagnostic algorithm includes semen analysis, hormonal testing, ultrasound examination, genetic testing, and, if necessary, testicular biopsy.	
Что нового дает статья?	What are the new findings?	
Подробно рассмотрены формы гипогонадизма (гипер- и гипогонадотропный), их вклад в развитие азооспермии. Проанализированы собственные и международные данные о синдроме Клайнфельтера, микроделециях локусов фактора азооспермии (AZF) Ухромосомы и гипогонадотропном гипогонадизме.	The forms of hypogonadism (hyper- and hypogonadotropic) and their contribution to developing azoospermia are examined in detail. Both original and international data on Klinefelter syndrome, microdeletions of the azoospermia factor ( <i>AZF</i> ) loci of the Y chromosome and hypogonadotropic hypogonadism are analyzed.	
Приведен алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадотропной и гипергонадотропной азооспермии.	An algorithm for the differential diagnosis between hypogonadotropic and hypergonadotropic azoospermia is presented.	
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?	
Стандартизация алгоритмов обследования позволит снизить число диагностических ошибок. Использование алгоритма и маркеров дифференциальной диагностики азооспермии позволит успешно использовать методы фармакологической стимуляции сперматогенеза.	Standardization of diagnostic algorithms will help reduce the number of diagnostic errors. The use of algorithms and markers for the differential diagnosis of azoospermia will enable successful application of pharmacological stimulation of spermatogenesis.	
Учет региональных данных повысит эффективность вспомогательных репродуктивных технологий и персонализированного подхода к пациентам с азооспермией.	Taking into account regional data will increase effectiveness of assisted reproductive technologies and support a personalized approach to patients with azoospermia.	

### Введение / Introduction

Азооспермия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте после центрифугирования) выявляется примерно у 1 % мужчин общей популяции и у 10–15 % мужчин, обратившихся по поводу бесплодия [1, 2]. Своевременная дифференциация обструктивной (ОА) и необструктивной (НОА) азооспермии определяет тактику лечения: микрохирургическая тестикулярная экстракция сперматозоидов (англ. testicular sperm extraction, TESE)  $\rightarrow$ интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (англ. intracytoplasmic sperm injection, ICSI), гормональная коррекция при гипогонадизме, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и прогноз дальнейшей фертильности с генетическим консультированием [1, 3, 4]. Современные международные руководства Европейской ассоциации урологов (англ. Association of Urology, EAU, 2024), Американской European урологической ассоциации/Американского общества репродуктивной медицины (англ. American Urological Association/American Society for Reproductive Medicine, AUA/ASRM, 2024), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2021) предлагают стандартизированный алгоритм ведения таких пациентов, но недостаточно учитывают формы необструктивной азооспермии: гипогонадотропной и гипергонадотропной, что может существенно повлиять на тактику ведения пациентов [1, 3, 5].

Современная классификация азооспермии включает [1, 3]:

- 1. претестикулярную азооспермию (гипогонадотропный гипогонадизм) первично гипофизарно-гипоталамические причины;
  - 2. тестикулярную азооспермию первичное поражение сперматогенеза;
- 3. посттестикулярную (обструктивную) азооспермию обструкция/нарушение эякуляции при сохранном сперматогенезе.

В клинике НОА чаще встречаются тестикулярные формы азооспермии, чем претестикулярные (гипогонадотропные); доли варьируют по выборкам от 40 до 60 %.

Современный алгоритм обследования мужчин с азооспермией включает:

- 1. повторную спермограмму (≥ 2) обязательно с оценкой осадка после центрифугирования (исключение криптозооспермии), а также оценку объема эякулята, измерение его рН, определение содержания в нем фруктозы и альфа-глюкозидазы [6, 7];
- 2. анамнез и осмотр: оценка пубертатного развития, прием андрогенов, гонадотоксичные факторы, инфекционно-воспалительные заболевания, хирургические вмешательства (грыжа, вазэктомия), ретроградная эякуляция; оценка объема и консистенции яичек, состояния эпидидимиса, наличия vas deferens, варикоцеле [1, 3, 5];
- 3. гормональное обследование: определение в крови содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего

тестостерона (утром), пролактина; при показаниях – измерение уровня эстрадиола, ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ) [1, 3, 8, 9];

- 4. визуализирующие методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) мошонки с доплерографией (варикоцеле, фокальные изменения), трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) предстательной железы (кисты/обструкция эякуляторных протоков, семенные пузырьки), при подозрении на ретроградную эякуляцию постэякуляторный анализ мочи [1, 3, 5].
- 5. генетическое обследование: кариотипирование и тестирование на микроделеции фактора азооспермии (англ. azoospermia factor, *AZF*) участка длинного плеча Y-хромосомы (Yq11), содержащего гены, критически важные для сперматогенеза (при HOA/тяжелой олигозооспермии); а также исследование гена *CFTR* (англ. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; трансмембранный регулятор муковисцидоза) при врожденном двустороннем отсутствии семявыносящих протоков (ВДОСП) [1, 3, 10].
- 6. после стратификации риска и обсуждения с семейной парой проводится диагностическая/терапевтическая TESE при HOA [1, 3, 5].

Отечественные обзоры и серии случаев демонстрируют типичные ошибки при дифференциальной диагностике ОА и НОА и подчеркивают важность комплексного подхода (анализ гормонов + УЗИ + генетическое обследование + при необходимости биопсия тестикул) [11]. Российские исследования фиксируют значимую долю *CFTR*-ассоциированных ВДОСП и подтверждают необходимость рутинного тестирования *CFTR* в этой когорте [12].

# Обструктивная форма азооспермии / Obstructive azoospermia

Обструктивная азооспермия встречается у  $\sim$ 30–40 % мужчин с азооспермией и характеризуется сохранным сперматогенезом при нарушении транспорта сперматозоидов. Одной из ключевых причин ОА является ВДОСП, которое рассматривается как «генитальная форма муковисцидоза» [1, 2]. До 80–90 % мужчин с ВДОСП имеют мутации гена *СFTR*, локализованного на 7q31.2 [2, 3]. Наиболее распространенные варианты:  $\Delta$ F508, 5T/7T/9Т-полиморфизм в интроне 8 (IVS8-5T), R117H, W1282X [3, 4].

#### Клиническая картина / Clinical picture

Половое развитие и вторичные половые признаки обычно нормальные; объем эякулята часто снижен (< 1,5 мл), рН кислый (< 7,2), фруктоза в эякуляте отсутствует; при пальпации определяется отсутствие семявыносящих протоков, нередко сочетающееся с двусторонней агенезией семенных пузырьков, что подтверждается ТРУЗИ или магнитно-резонансной томографией (МРТ) [5]. Сперматогенез в яичках сохранен: объем яичек и уровень ФСГ, как правило, в норме.

#### Диагностика заболевания / Diagnostics

Подтверждается пальпаторно (отсутствие vas deferens) и методами визуализации (ТРУЗИ — агенезия семенных пузырьков, кисты); генетическое тестирование CFTR обязательно; современные панели включают более 30 вариантов, поскольку у разных этнических групп спектр мутаций различен [2, 6]. Российские когорты показывают высокую частоту мутации  $\Delta F508$  (делеция 3 нуклеотидов в CFTR, приводящая к утрате фенилаланина в позиции 508 — наиболее распространенный патогенный вариант) и аллеля IVS8-5T (вариант в интроне 8 гена CFTR, нарушающий процесс сплайсинга), а также наличие редких вариантов, что оправдывает использование расширенного секвенирования [7, 8].

#### Генетическое консультирование / Genetic counseling

Мужчины с ВДОСП клинически могут быть здоровы, но являются носителями мутаций *CFTR*. Обследование партнерши обязательно: если оба родителя несут патогенные варианты, риск рождения ребенка с муковисцидозом достигает 25 % [1, 2]. При наличии риска рекомендуется преимплантационная генетическая диагностика в рамках ВРТ.

#### Лечение и прогноз / Treatment and prognosis

Так как сперматогенез сохранен, сперматозоиды могут быть получены с высокой эффективностью с помощью чрескожной аспирации сперматозоидов из придатка яичка (англ. percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA), микрохирургической эпидидимальной аспирации сперматозоидов (англ. microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA), а также ТЕЅЕ. Использование IСЅІ позволяет достичь сопоставимых результатов с мужчинами без ВДОСП [9]. Долгосрочные исходы по рождению здоровых детей благоприятные при условии предварительного генетического консультирования и исключения двустороннего носительства у партнерши [2, 9].

# Постинфекционная или посттравматическая обструкция / Post-infectious or post-traumatic obstruction

Постинфекционные и посттравматические поражения семявыносящих путей — одна из наиболее частых причин обструктивной азооспермии у мужчин. К повреждению или рубцеванию семявыносящих протоков могут приводить воспалительные заболевания (эпидидимит, орхоэпидидимит, простатит, везикулит), вызванные бактериальными агентами (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium* и др.), а также туберкулез половых органов. Поствоспалительный фиброз эпидидимиса или семявыносящего протока приводит к нарушению транспорта сперматозоидов при сохраненном сперматогенезе.

Посттравматическая обструкция может возникнуть после хирургических вмешательств в паховой области (грыжесечение, вазэктомия, операции на мошонке, простате, мочевом пузыре), травм таза или мошонки. У ряда пациентов выявляется сочетание инфекционновоспалительного и травматического факторов.

Диагноз основывается на данных анамнеза, пальпации придатков яичек (уплотнение, увеличение, болезненность), ультразвуковой визуализации и результатах биохимического анализа эякулята (пониженный объем, снижение рН, отсутствие фруктозы при вовлечении семенных пузырьков). При необходимости проводится вазография или микроскопическая ревизия протоков.

Хирургическое лечение включает микрохирургическую реконструкцию семявыносящих путей (вазоэпидидимоанастомоз, вазовазоанастомоз). В случаях, когда реконструкция невозможна или неэффективна, используют методы аспирации сперматозоидов (PESA, MESA) с последующим применением ВРТ [2].

# Необструктивная гипергонадотропная форма азооспермии /

# Hypergonadotropic non-obstructive azoospermia

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм — одна из главных причин НОА характеризуется азооспермией и высокими показателями  $\Phi$ СГ/ЛГ, низким уровнем тестостерона и ингибина В в крови [1, 4, 10].

#### Синдром Клайнфельтера / Klinefelter syndrome

Синдром Клайнфельтера (СК) — самая распространенная хромосомная причина мужского бесплодия, частота  $\sim$ 1:600—1:800 мальчиков [5]. Более 90 % пациентов имеют НОА из-за прогрессирующей атрофии и склероза семенных канальцев. В мозаичных формах (47,XXY/46,XY) фенотип мягче: возможна тяжелая олиго- или криптозооспермия. У молодых пациентов (20—30 лет) микро-ТЕЅЕ позволяет получить сперматозоиды в 30—50 % случаев [6, 7].

#### Синдром де ля Шапеля / De la Chapelle syndrome

Синдром де ля Шапеля (46,XX тестикулярные нарушения формирования пола) — это редкая форма нарушений формирования пола, связанная с транслокацией гена *SRY* (англ. sexdetermining region Y; ген, определяющий развитие мужского пола) на X-хромосому у 46,XX мужчин [8]; частота ~1:20000–25000 новорожденных мальчиков. Фенотип: нормальное мужское развитие внешних гениталий, но маленькие яички, гипергонадотропный гипогонадизм, бесплодие. Характерны тяжелые нарушения сперматогенеза (синдром только клеток Сертоли). Диагноз ставится по кариотипированию (46,XX) и молекулярному анализу SRY. В большинстве случаев лечение — заместительная терапия тестостероном. Возможность извлечения сперматозоидов при TESE практически отсутствует [8].

#### Синдром Рейфенштейна / Reifenstein syndrome

Синдром Рейфенштейна обусловлен мутациями гена AR (англ. androgen receptor; андрогенный рецептор) и проявляется различной степенью резистентности к андрогенам [9].

Классический фенотип: гипоспадия, микропенис, крипторхизм, гинекомастия, снижение оволосения. Кариотип обычно 46,XY, но степень вирилизации пациентов разная. В репродуктивном возрасте большинство мужчин имеют гипергонадотропный гипогонадизм и азооспермию. Обязательно эндокринологическое наблюдение и андрологическое сопровождение, коррекция гипогонадизма тестостероном неэффективна [9].

#### Y-микроделеции (AZFa/b/c) / Y-microdeletions (AZFa/b/c)

Микроделеции в регионах AZF-локуса Y-хромосомы являются одной из наиболее частых генетических причин мужского бесплодия и НОА. AZFa-делеции в большинстве случаев ассоциированы с фенотипом «синдром только клеток Сертоли» (англ. Sertoli cell-only syndrome), что делает получение сперматозоидов при TESE практически невозможным и прогноз крайне неблагоприятным. AZFb-делеции чаще сопровождаются тотальным мейотическим арестом; вероятность успешного выделения сперматозоидов также минимальна. AZFc-делеции характеризуются высокой фенотипической вариабельностью: от тяжелой олигозооспермии до азооспермии. В этой группе возможна успешная хирургическая экстракция сперматозоидов (TESE), в среднем до 50 % случаев по данным крупных исследований. Однако выявленные сперматозоиды при использовании в программах ICSI приводят к передаче микроделеции по мужской линии, что делает обязательным проведение генетического консультирования пары [2, 10–12]. Российские исследования демонстрируют частоту выявления Y-микроделеций у пациентов с патозооспермией на уровне  $\sim$ 15–20 %, что зависит от критериев отбора пациентов [13, 14].

# Синдром персистенции мюллеровых протоков / Müllerian duct persistence syndrome

Синдром персистенции мюллеровых протоков — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором у генетически и фенотипически мужчин (46,XY) сохраняются структуры — производные мюллеровых протоков (матка, маточные трубы, верхняя часть влагалища). Основная причина — мутации в генах *АМН* (англ. anti-Müllerian hormone; антимюллеров гормон) или *АМНR2* (англ. anti-Müllerian hormone type-2 receptor; рецептор антимюллерова гормона 2-го типа), приводящие к отсутствию или неэффективному действию АМГ [15]. Кариотип 46,XY, нормальное развитие наружных половых органов. Наиболее частое проявление — крипторхизм (односторонний или двусторонний), часто сочетающийся с паховыми или абдоминальными образованиями. При хирургическом лечении крипторхизма неожиданно выявляются мюллеровы структуры (матка/трубы).

У ряда пациентов наблюдается гипергонадотропный гипогонадизм вследствие повреждения тестикулярной ткани при крипторхизме и фиброзе. Нарушение сперматогенеза выражено, часто развивается секреторная азооспермия. Подозрение на синдром возникает при

сочетании крипторхизма и объемных образований малого таза. Подтверждается диагноз лапароскопией и гистологическим исследованием. Из-за крипторхизма и повреждения ткани яичек у большинства пациентов сперматогенез нарушен. Возможность получения сперматозоидов при TESE крайне низкая. Основная цель терапии – хирургическое удаление мюллеровых структур (при угрозе малигнизации), орхиопексия, заместительная терапия тестостероном при гипогонадизме [15].

#### Крипторхизм идиопатический / Cryptorchidism idiopathic

Крипторхизм идиопатический — это патологическое состояние, при котором одно или оба яичка не опускаются в мошонку. Частота составляет 2–4 % у доношенных новорожденных и до 30 % у недоношенных, но к 1 году жизни спонтанное опущение наблюдается у большинства. Персистирующий крипторхизм встречается примерно у 1,0 % взрослых мужчин [16].

Идиопатический крипторхизм диагностируется в случаях, когда не удается выявить генетическую или анатомическую причину. Он рассматривается как результат полиэтиологического нарушения процессов дифференцировки и миграции яичка [16]. Длительный крипторхизм приводит к прогрессирующему повреждению сперматогенного эпителия. Уже после 1–2 лет жизни в неопустившемся яичке отмечается снижение числа сперматогоний. В зрелом возрасте у 30–60 % пациентов с нелеченым двусторонним крипторхизмом развивается НОА. При одностороннем крипторхизме риск бесплодия ниже, но у ~20 % пациентов отмечается снижение фертильности даже при нормальном втором яичке [16].

У взрослых мужчин с крипторхизмом часто выявляется гипергонадотропный гипогонадизм (повышение ФСГ, снижение ингибина В), что отражает потерю сперматогенеза. В клинических сериях 50–70 % мужчин с двусторонним крипторхизмом имели азооспермию, у остальных — выраженную олигозооспермию [16]. Ранняя орхиопексия (до 12–18 месяцев) значительно повышает шансы сохранения сперматогенеза. У взрослых пациентов при идиопатическом крипторхизме эффективность орхиопексии в плане фертильности ограничена. Возможность получения сперматозоидов при ТЕЅЕ у мужчин с двусторонним нелеченым крипторхизмом остается низкой (10–30 % случаев), но в отдельных случаях удается достичь оплодотворения методом IСЅI [16].

#### Аутоиммунный орхит / Autoimmune orchitis

Аутоиммунный орхит – хроническое воспалительное заболевание яичек, связанное с выработкой антител против антигенов сперматогенных клеток (антитестикулярные антитела). В норме сперматозоиды изолированы от иммунной системы гематотестикулярным барьером, однако инфекции (паротит, туберкулез, вирус папилломы человека), травмы, операции на

мошонке, варикоцеле, а также аутоиммунные заболевания могут приводить к нарушению барьера и запуску аутоиммунного процесса [17].

Клинические проявления / Clinical manifestations

Чаще наблюдается первичное бесплодие. Характерен гипергонадотропный гипогонадизм (высокое содержание ФСГ и ЛГ, низкий уровень тестостерона). В анамнезе: эпидидимоорхит, травмы, операции. Иногда отмечается болезненность и увеличение яичек, но чаще заболевание протекает субклинически [17].

Диагностика / Diagnostics

- Спермограмма: азооспермия или тяжелая олигоастенотератозооспермия.
- Выявление антиспермальных антител: MAR-тест (англ. Mixed Antiglobulin Reaction test; тест смешанной антиглобулиновой реакции), прямой иммунофлуоресцентный тест).
  - УЗИ яичек: диффузные гипоэхогенные изменения, очаговые зоны фиброза.
- Биопсия яичка: лимфоцитарная инфильтрация, склероз семенных канальцев, замещение соединительной тканью [17].

Прогноз и лечение / Prognosis and treatment

ТЕЅЕ в условиях выраженного фиброза малоэффективна. В ряде случаев возможна криоконсервация сперматозоидов на ранних этапах болезни. При наличии сперматозоидов в эякуляте – метод выбора IСЅІ, так как антиспермальные антитела препятствуют естественному оплодотворению [17]. Глюкокортикоидная терапия может временно снижать уровень антител, но клиническая эффективность ограничена. Используются иммуномодуляторы, антиоксидантная терапия, но доказательная база слабая. Основной путь достижения отцовства у таких пациентов – программы ВРТ (IСЅІ) [17].

#### Варикоцеле / Varicocele

Варикоцеле — частая находка у бесплодных мужчин. У части пациентов с НОА и клиническим варикоцеле после микрохирургической коррекции возможно появление сперматозоидов в эякуляте и повышение вероятности беременности при TESE [18, 19]. Метаанализы сообщают о появлении сперматозоидов в эякуляте примерно у 20–45 % мужчин с НОА после варикоцелэктомии и о росте частоты наступления беременности (спонтанной/ВРТ) в сравнении с наблюдением [15]. Российские обзоры подтверждают клиническую пользу у таких пациентов [20, 21].

#### Варикоцеле и синдром Клайнфельтера / Varicocele and Klinefelter syndrome

Варикоцеле диагностируется примерно у 15–20 % мужчин в общей популяции и у 30–40 % бесплодных пациентов [1]. У больных с СК частота варикоцеле, по данным разных серий, составляет до 20–25 % [5]. У пациентов с СК повреждение сперматогенеза связано

преимущественно с хромосомной анеуплоидией и атрофией семенных канальцев. Тем не менее варикоцеле может усугублять локальную гипертермию, оксидативный стресс и апоптоз сперматогенных клеток, дополнительно снижая вероятность обнаружения сперматозоидов при микро-TESE [5]. В единичных исследованиях отмечено, что варикоцеле у мужчин с СК не изменяет основной патогенетический механизм бесплодия, однако его коррекция может улучшить функцию яичка. У молодых пациентов (мозаичных или с остаточным сперматогенезом) после варикоцелэктомии описаны случаи появления единичных сперматозоидов в эякуляте, что облегчало последующую программу ICSI. Однако систематических данных о значительном улучшении исходов ВРТ после варикоцелэктомии при СК нет. Большинство экспертов считают, что хирургическая коррекция варикоцеле у таких пациентов оправдана только при выраженных клинических проявлениях (боль, прогрессирующая атрофия яичка), но не как метод лечения бесплодия [5].

В отечественных сериях пациентов с СК варикоцеле встречалось в 18–20 % случаев; хирургическое лечение проводилось ограниченному числу пациентов и не приводило к восстановлению сперматогенеза, но позволяло снизить болевой синдром и замедлить тестикулярную атрофию [22].

## Необструктивная гипогонадотропная форма азооспермии /

## Hypogonadotropic non-obstructive azoospermia

Врожденный и приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм / Congenital and acquired hypogonadotropic hypogonadism

Врожденный и приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм (ГГГ) характеризуется недостаточной секрецией гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. Это приводит к снижению продукции тестостерона клетками Лейдига и нарушению сперматогенеза вплоть до азооспермии. В отличие от гипергонадотропного гипогонадизма, при ГГГ уровень ФСГ/ЛГ низкий или «неадекватно нормальный», а тестостерон снижен.

Вариант заболевания, протекающий с аносмией, — синдром Каллмана. Этиология: мутации в генах *KAL1* (англ. Kallmann syndrome 1 sequence gene; ген последовательности синдрома Каллмана 1), *FGFR1* (англ. fibroblast growth factor receptor 1; рецептор 1 фактора роста фибробластов), *PROKR2* (англ. prokineticin receptor 2; рецептор прокинетикина 2), *CHD7* (англ. chromodomain helicase DNA-binding protein 7; хромодоменная геликаза, ДНК-связывающий белок 7) и др., нарушающие миграцию и/или функцию нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (англ. GnRH neurons; нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон) [23].

Мужчины с ГГГ/синдромом Каллмана чаще имеют азооспермию, но у 60-70~% возможно достижение сперматогенеза при длительной терапии гонадотропинами (хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)  $\pm$  рекомбинантный ФСГ) или пульсирующим введением гонадолиберина.

Приобретенный ГГГ встречается чаще и может развиться в любом возрасте. Основные причины:

- 1. опухоли гипоталамо-гипофизарной области. Аденомы гипофиза (особенно макроаденомы), краниофарингиомы, герминомы. Механизм: компрессия или разрушение гипоталамо-гипофизарной ткани → снижение секреции гонадотропинов. Клинически: снижение либидо, эректильная дисфункция, азооспермия, часто сочетание с дефицитом других тропных гормонов;
- 2. гиперпролактинемия. Причины: пролактиномы, медикаментозная (антипсихотики, антидепрессанты, метоклопрамид). Механизм: пролактин подавляет секрецию гонадолиберина. Лечение: допаминомиметики (каберголин, бромокриптин) → восстановление сперматогенеза возможно у большинства пациентов [23];
- 3. системные заболевания. Гемохроматоз (отложение железа в гипофизе и яичках), саркоидоз, гистиоцитоз, ВИЧ-инфекция. Часто приводит к сочетанному гипопитуитаризму;
- 4. травмы и вмешательства. Черепно-мозговая травма, операции на гипофизе, лучевая терапия, химиотерапия. Эти повреждения могут вызывать транзиторный или постоянный дефицит гонадотропинов и азооспермию;
- 5. функциональный ГГГ. Стресс, хронические заболевания (цирроз, хроническая почечная недостаточность), анорексия, чрезмерные физические нагрузки вызывают нарушение секреции гонадолиберина, что приводит к формированию гипогонадотропной азооспермии.

Диагностика заболевания: низкий или «неадекватно нормальный» ФСГ/ЛГ при низком тестостероне; отсутствие повышения гонадотропинов после стимуляции гонадолиберином указывает на центральный дефект; МРТ гипофиза проводится обязательно для исключения опухолей.

Врожденный и приобретенный ГГГ в отличие от гипергонадотропного гипогонадизма принципиально отличается тем, что сперматогенез может быть стимулирован при правильной терапии [23]. У 60–70 % мужчин возможно достижение сперматогенеза при стимуляции гонадотропинами (ХГЧ  $\pm$  ФСГ) или пульсирующим введением гонадолиберина [23]. При ГГГ монотерапия ХГЧ стимулирует клетки Лейдига и повышает тестостерон, но без ФСГ сперматогенез обычно не запускается. Добавление ФСГ (мочевого или рекомбинантного) необходимо для стимуляции клеток Сертоли и инициирования мейоза [23]. Препараты ФСГ:

мочевой ФСГ (содержит ФСГ и ЛГ), рекомбинантный ФСГ (фоллитропин альфа, фоллитропин бета). Начинают лечение с ХГЧ (1500–2500 МЕ 2 раза в неделю) для нормализации тестостерона. Через 3–6 месяцев при отсутствии сперматозоидов в эякуляте добавляют ФСГ (75–150 МЕ 3 раза в неделю). Общая длительность терапии – 6–24 месяца, иногда дольше. У пациентов с врожденным ГГГ или приобретенным ГГГ индукция сперматогенеза достигается у 60–80 % случаев [23]. Среднее время до появления сперматозоидов в эякуляте – 6–12 месяцев. ФСГ – ключевой гормон в терапии ГГГ: без него невозможно полноценное восстановление сперматогенеза.

Факторы прогноза эффективности лечения азооспермии препаратами ФСГ: больший исходный объем яичек (> 8 мл), отсутствие крипторхизма в анамнезе, более короткая длительность гипогонадизма при приобретенных формах гипопитуитаризма, спонтанный пубертат [23].

Таким образом представляют особый интерес исследования эндокринологических центров Санкт-Петербурга и Ташкента и выявление целевой группы мужчин с бесплодием, с которыми работают как врачи-эндокринологи, так и урологи-андрологи в условиях «реальной» клинической практики.

**Цель**: изучить распространенность различных форм азооспермии у мужчин с бесплодием в условиях реальной клинической практики неспециализированного эндокринологического амбулаторно-поликлинического отделения в сравнении с результатами международных и российских эпидемиологических исследований.

# Материалы и методы / Materials and Methods

#### Задачи исследования / Study objectives

Для достижения цели представляется необходимым обобщить современные эпидемиологические данные о распространенности различных форм азооспермии, проанализировать собственные результаты обследования пациентов с азооспермией и сравнить их с международными и российскими данными, а также зазработать практический алгоритм дифференциальной диагностики азооспермии для клинического применения в рутинной практике врача-уролога, эндокринолога, репродуктолога.

#### Дизайн исследования / Study design

В ретроспективное когортное наблюдательное исследование были включены 450 мужчин в возрасте от 25 до 45 лет, обратившихся с жалобами на бесплодие, у которых по результатам обследования (спермограмма) была подтверждена азооспермия. Обследование и лечение пациентов производилось в клиниках: Клиника ГК «Медси» (Санкт-Петербург), ООО «Центр Академическая медицина» (Санкт-Петербург), ООО «Генотехнология Ташкент»

(Ташкент, Республика Узбекистан), Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Республика Узбекистан).

#### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 25—45 лет; клинический диагноз «бесплодие» (отсутствие наступления беременности у партнерши в течение ≥12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции); наличие азооспермии, подтвержденной как минимум 2 исследованиями эякулята; информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения*: возраст менее 25 и более 45 лет; ранее выполненная вазэктомия или иные хирургические вмешательства, преднамеренно вызвавшие обструкцию; тяжелые соматические или онкологические заболевания, препятствующие обследованию; отказ от участия в исследовании.

#### Методы обследования / Study methods

Всем пациентам проводился комплекс обследования, включавший:

- сбор анамнеза (репродуктивного, соматического, хирургического);
- физикальное обследование с оценкой вторичных половых признаков, размеров и консистенции яичек;
- двукратное исследование эякулята (центрифугирование, микроскопия), выполненное по методике BO3 [1];
- исследование содержания в крови гормонов ФСГ, ЛГ, общего тестостерона,
   пролактина, АМГ, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ингибина В; по
   показаниям эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), ХГЧ;
  - УЗИ органов мошонки с доплерографией;
- генетическое обследование: кариотипирование, тестирование на микроделеции AZF Y-хромосомы, анализ гена CFTR при подозрении на врожденное отсутствие семявыносящих протоков;
- в рамках BPT: биопсия яичка (TESE/микро-TESE) с гистологическим исследованием и возможным криосохранением сперматозоидов.

# Результаты и обсуждение / Results and Discussion

По результатам комплексного обследования 450 пациентов были разделены на диагностические группы, которые представлены в **таблице 1**.

**Таблица 1**. Частота различных форм азооспермии у мужчин с бесплодием — сравнение собственных данных с результатами международных исследований.

**Table 1**. Prevalence of different forms of azoospermia in infertile men – comparison of own data with results of international studies.

Форма азооспермии Azoospermia form	Частота по данным исследований, % [первоисточники] Frequency according to research data, % [references]	Собственные данные Own data n = 450 n (%)
Обструктивная азооспермия (суммарно)	~30–40 [1, 2]	135 (30,0)
Obstructive azoospermia (total)		(,-)
Муковисцидоз/ <i>CFTR</i> -ассоциированная ВДОСП Mucoviscidosis/ <i>CFTR</i> -related CBAVD	1–2 [7, 8]	2 (0,4)
Постинфекционная или посттравматическая обструкция Post-infectious or post-traumatic obstruction	~25–30 [2]	133 (29,6)
Heoбструктивная азооспермия (суммарно) Non-obstructive azoospermia (total)	~60–70 [2, 5, 10]	285 (63,3)
Синдром Клайнфельтера (47,XXY) Klinefelter syndrome (47,XXY)	~10 [6]	38 (8,4)
Синдром де ля Шапеля (46,XX) de la Chapelle syndrome (46,XX)	< 1,0	10 (2,2)
Синдром Рейфенштейна (46,XY) Reifenstein syndrome (46,XY)	< 1,0	8 (1,8)
Y-микроделеции (AZFa, AZFb, AZFc) Y-chromosome microdeletions (AZFa, AZFb, AZFc)	~8–12 [7]	26 (5,8)
Синдром персистенции мюллеровых протоков Persistent Müllerian duct syndrome	< 1,0	4 (0,9)
Крипторхизм идиопатический в анамнезе Idiopathic cryptorchidism in history	~9–10 [16]	42 (9,3)
Аутоиммунный орхит Autoimmune orchitis	2–3 [17]	15 (3,3)
Варикоцеле (сочетание с необструктивной азооспермией) Varicocele (associated with non-obstructive azoospermia)	10–15 [16, 17]	54 (12,0)
Идиопатическая необструктивная азооспермия Idiopathic non-obstructive azoospermia	~30–40 [2, 5, 10]	88 (19,6)
Гипогонадотропный гипогонадизм (суммарно)  Нуроgonadotropic hypogonadism (total)	~2–5 [5]	30 (6,7)
Врожденные формы (ГГГ/синдром Каллмана) Congenital forms (HGG/Kallmann syndrome)	~1,0 [23]	12 (2,7)
Приобретенные формы (гиперпролактинемия) Acquired forms (hyperprolactinemia)	1–2 [23]	10 (2,2)
Приобретенные формы (посттравматический/послеоперационный гипопитуитаризм)	1,0 [23]	5 (1,1)

Acquired forms (post-traumatic/post-surgical hypopituitarism)		
Приобретенные формы (идиопатический ГГГ)	< 1,0 [23]	3 (0,7)
Acquired forms (idiopathic HGG)		
BCEΓO / Total		450 (100,0)

**Примечание**: CFTR — трансмембранный регулятор муковисцидоза; ВДОСП — врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков; AZF — фактор азооспермии;  $\Gamma\Gamma\Gamma$  — гипогонадотропный гипогонадизм.

**Note**: *CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CBAVD – congenital bilateral absence of the *vas deferens*; *AZF* – azoospermia factor; HGG – hypogonadotropic hypogonadism.

Полученные данные подтверждают, что в когорте мужчин с азооспермией преобладает необструктивная форма (63,3 %), что согласуется с международными публикациями (60–70 %) [2, 5, 10]. Среди НОА основную долю занимали пациенты с идиопатической формой (19,6 %), что чуть меньше данных мировой практики, где идиопатическая НОА составляет 30–40 % всех случаев [2].

Генетические причины были выявлены у значительной части пациентов. Так, синдром Клайнфельтера диагностирован у 8,4 %, что сопоставимо с данными крупных серий (8–10 %) [6]. У-хромосомные микроделеции отмечены у 5,8 %, что несколько ниже средних мировых значений (8–12 %) [7], что, вероятно, связано с этническими особенностями выборки и ограничениями используемой панели маркеров. Редкие формы (синдром де ля Шапеля – 2,2 %, синдром Рейфенштейна – 1,8 %, синдром персистенции мюллеровых протоков – 0,9 %) продемонстрировали меньшую распространенность, однако их учет имеет критическое значение для точной диагностики и правильного генетического консультирования.

Крипторхизм в анамнезе отмечен у 9,3 % обследованных, что соответствует данным литературы (9–10 %) [21]. Доля пациентов с аутоиммунным орхитом составила 3,3 %, что незначительно превышает известные диапазоны (2–3 %) [22]. Возможно, это обусловлено отсутствием четких критериев постановки диагноза, а определение антитестикулярных антител не всегда информативно. Варикоцеле в сочетании с НОА наблюдалось у 12 %, что согласуется с данными о его распространенности среди мужчин с бесплодием [16, 17].

Обструктивная азооспермия (30 %) в исследовании встречалась несколько реже, чем в ряде зарубежных публикаций (до 40 %) [1, 2]. В структуре ОА основным механизмом была постинфекционная или посттравматическая обструкция (29,6 %), тогда как *CFTR*-ассоциированная ВДОСП встречалась только у 0,4 % пациентов, что ниже международных данных (1–2 %) [7, 8]. Это может объясняться как ограниченным числом генетических тестов, так и возможными особенностями популяции.

Гипогонадотропный гипогонадизм встречался у 6,7 % пациентов, что превышает средние данные литературы (2–5 %) [5]. Среди них преобладали врожденные формы (синдром

Каллмана -2,7 %), а также приобретенные формы (гиперпролактинемия, посттравматический гипопитуитаризм), что подчеркивает необходимость тщательной нейроэндокринной оценки у пациентов с азооспермией [23].

Таким образом, результаты подтверждают, что азооспермия — клинически и этиологически гетерогенное состояние. Данные по нашей выборке соответствуют глобальным трендам, но выявленные расхождения (более высокая доля ГГГ, несколько меньшая частота *CFTR*-ассоциированной ВДОСП и Y-микроделеций) могут отражать популяционные особенности и методологические различия.

# Практический алгоритм по обследованию и тактике ведения пациентов с азооспермией / Practical algorithm for the diagnostic workup and management of patients with azoospermia

На основании проведенного обследования выборки мужчин с азооспермией с учетом международных данных мы создали алгоритм обследования мужчин с азооспермией, который и предлагаем читателям.

- 1. Подтвердить азооспермию по лабораторному руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека.
- 2. Провести дифференциальную диагностику ОА и НОА (объем яичек, наличие *vas deferens*, исследование содержания ФСГ, ЛГ, тестостерона общего (свободного), ингибина В, АМГ, пролактина в крови, УЗИ/ТРУЗИ, мутации *CFTR*).
- 3. В случае НОА провести генетическое обследование (кариотипирование, мутации SRY, микроделеции AZF, мутации гена AR).
  - 4. Выявить устранимые причины НОА (варикоцеле, гидроцеле).
  - 5. При HOA: обсуждение микро-TESE и BPT.
- 6. При гипогонадотропной азооспермии индукция сперматогенеза гонадотропинами (ХГЧ + ФСГ); при гиперпролактинемии терапия агонистами дофаминовых рецепторов.
  - 7. Генетическое консультирование пары.

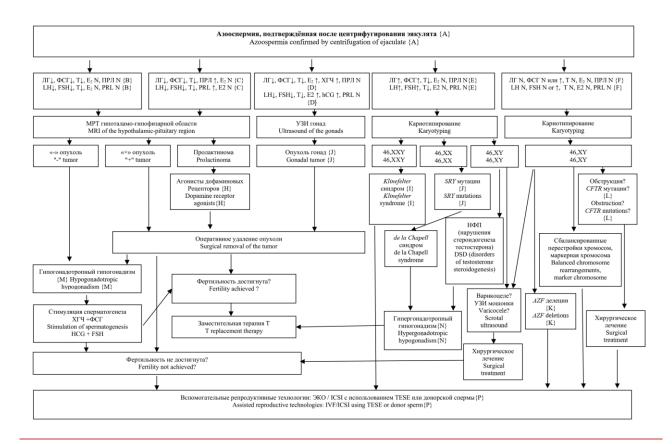


Рисунок 1. Алгоритм дифференциальной диагностики азооспермии.

Figure 1. Algorithm for azoospermia differential diagnostics.

Примечание: E<sub>2</sub> – эстрадиол; ЛГ – лютеинизирующий гормон; МРТ – магнитно-резонансная томография; НФП – нарушения формирования пола; ПРЛ – пролактин; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; УЗИ – ультразвуковое исследование; НФП – нарушения формирования пола; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; ICSI – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида; ТЕSE – тестикулярная экстракция сперматозоидов; Т – тестостерон; N – нормальный показатель.

Figure 1. Algorithm for the differential diagnosis of azoospermia.

Note:  $E_2$  – estradiol; LH – luteinizing hormone; MRI – magnetic resonance imaging; DSD – disorders of sex development; PRL – prolactin; FSH – follicle-stimulating hormone; IVF – in vitro fertilization; US – ultrasound; DSD – disorders of sex development; hCG – human chorionic gonadotropin; ICSI – intracytoplasmic sperm injection; TESE – testicular sperm extraction; T – testosterone; N – normal value.

#### Пояснения к алгоритму / Notes to the algorithm

{A} Азооспермия или олигозооспермия оценивается при условии исключения приема лекарств, влияющих на репродуктивную систему, хронических интоксикаций и вредных производственных воздействий. В случае азооспермии необходимо провести дифференциальную диагностику с обструктивной азооспермией у мужчины перенесших орхиэпидидимит, вазектомию или болеющих муковисцидозом. В этой ситуации помогает анализ на уровень α-глюкозидазы (и фруктозы), концентрация которых будет существенно снижена при обструкции.

- {В} В данной ситуации необходимо дифференцировать различные формы гипогонадотропного гипогонадизма. В большинстве случаев это ситуации врожденных заболеваний: идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Каллмана (если у пациента аносмия). Однако гипогонадизм может быть следствием опухоли (мальформации) гипоталамогипофизарной области, что потребует нейрохирургического вмешательства, если будет диагностирована карниофарингиома или другая опухоль.
- **{C}** Гиперполактинемия и аденома гипофиза, секретирующая пролактин (пролактинома) достаточно частая причина бесплодия у мужчин. Терапия агонистами рецепторов дофамина (каберголин, бромокриптин) способствует нормализации сексуальной функции В прибегать восстановлению сперматогенеза. ряде случаев приходиться К нейрохирургическому лечению.
- **{D}** Опухоли яичек, продуцирующие эстрогены или ХГЧ, в последнее время все чаще и чаще встречаются среди мужчин, обратившихся к специалисту по поводу бесплодия. Процесс прогрессирования опухолевого роста в яичке приводит к подавлению сперматогенеза и нарушениям стероидогенеза, что сопровождается развитием сексуальных нарушений и формированию бесплодия. Пациентам показана криоконсервация сперматозоидов, так как дальнейшее лечение может негативно сказаться на герминативном аппарате яичек, или потребуется удаление гонад (в ряде случаев обоих).
- {E} В данном случае причиной бесплодия у мужчины является гипергонадотропный гипогонадизм, который может формироваться под влиянием врожденных факторов (например, нарушений кариотипа) или приобретенных факторов. Из приобретенных факторов на первое место выходят заболевания мошонки, провоцирующие атрофию яичек, такие как варикоцеле (расширение вен семенного канатика), гидроцеле (водянка яичка), травма, перекрут яичка.
- {F} Изолированное повышение ФСГ у мужчин с бесплодием чаще говорит об изолированном повреждении герминативного аппарата яичка (сперматогенезе), что обусловлено врожденными и приобретенными причинами. Если врожденная форма, то чаще нарушения сперматогенеза обусловлены микроделециями Y-хромосомы (делециями AZF гена). Приобретенные формы нарушений сперматогенеза связаны чаще с формирование аутоиммунного процесса в яичках аутоиммунного орхита или повреждения яичка в результате варикоцеле ищи гидроцеле.
- **{G}** Повышение уровня эстрадиола в 2 раза или ХГЧ в крови говорит о возможном развитие опухоли яичек, что проявляется развитием гинекомастии, сниженным сексуальным желанием и бесплодием (олигозооспермией или азооспермией).
- **{H}** Агонисты дофаминергических рецепторов позволяют добиться нормализации уровня пролактина в крови и восстановлению сперматогенеза. Если восстановление не происходит, то

- причина бесплодия состоит в сопутствующем аденоме гипофиза (чаще, макроаденоме) формировании гипогонадотропного гипогонадизма или сочетаниями с другим причинами.
- {I} Синдром Клайнфельтера в большинстве случаев включает в клинической симптоматике формирование бесплодия различной степени тяжести: от азооспермии и гиалиноза семенных канальцев, до олигозооспермии. Описаны даже случаи нормозооспермии у таких больных. Однако фармакологические методы лечения пациентов с синдромом Клайнфельтера не разработаны. Пациентам показана криоконсервация сперматозоидов и применение методик ВРТ для преодоления бесплодия.
- {J} Синдром де ля Шапеля редкая причина бесплодия у мужчин. Однако такие обращения возможны в практике врача эндокринолога, андролога и репродуктолога. В большинстве случаев у мужчин с кариотипом 46,XX имеются тяжелые нарушения сперматогенеза: азооспермия, гиалиноз семенных канальцев и терапия таких форм бесплодия не представляется возможной. С целью поиска сперматозоидов у данных пациентов не рекомендуется выполнения биопсии яичек.
- $\{K\}$  Микроделеции Y-хромосомы частая находка у мужчин с бесплодием. Выпадение критического региона AZF, необходимого для формирования сперматозоидов, приводит к формированию бесплодия. Фармакологические методы лечения не разработаны. Показано применение ВРТ. Если у пациента азооспермия, то показано применение биопсии яичка (TESE) с целью поиска сперматозоидов.
- {L} У пациентов с нормальными показателями гонадотропинов требуется проведение дифференциальной диагностики между ОА и НОА. Исследование глюкозидазы и фруктозы в эякуляте может помочь с диагностикой. Но показано также определение мутаций гена *CFTR*, так как муковисцидоз может быть причиной бесплодия. Механизм формирования ОА недоразвитие семявыносящего протока. Лечение бесплодия только ВРТ: ЭКО. Получение сперматозоидов методом TESE. Если причина развития ОА приобретенная обструкция возможно восстановление фертильности путем проведения реконструктивной операции по восстановлению проходимости семявыносящего протока.
- **{M}** С целью лечения бесплодия при гипогонадотропном гипогонадизме показано применение препаратов ФСГ и ХГЧ. Длительность лечение составляет не менее 1 года. Доказано полное восстановления сперматогенеза у данных пациентов. Однако возможно и отсутствие эффекта от лечения в 10 % случаев.
- {N} Фармакотерапия бесплодия у пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом не разработана. В большинстве случаев прибегают к ВРТ. Мужчинам с данной формой гипогонадизма показана криоконсервация сперматозоидов.

- **{O}** Заместительная терапия препаратами тестостерона мужчинам с гипогонадизмом проводиться пожизненно. Препараты тестостерона подавляют продукцию ФСГ в аденогипофизе и могут ухудшать показатели спермограммы. Поэтому рекомендуется выполнить криоконсервацию эякулята перед назначением андрогензаместительной терапии.
- {Р} Вспомогательные репродуктивные технологии позволяют преодолеть бесплодие в большей части заболеваний у мужчин. Однако выбор той или иной методики зависит от квалификации специалистов центра репродукции, и технических возможностей и конкретного диагноза пациента. В случае если у пациента не удается получить сперматозоиды, то показано применение донорских сперматозоидов. Генетическое тестирование и консультирование супружеской пары показано в большинстве случаев применения ВРТ.

#### Заключение / Conclusion

Среди 450 мужчин с азооспермией преобладала необструктивная форма (63,3 %), в структуре которой доминировала идиопатическая НОА. Генетические факторы (синдром Клайнфельтера, Y-микроделеции, редкие синдромы из группы нарушений формирования пола) выявлены почти у каждого шестого пациента, что подтверждает необходимость обязательного генетического тестирования в диагностическом алгоритме обследования пациентов с азооспермией. Обструктивная азооспермия (30 %) в большинстве случаев была связана с постинфекционными и посттравматическими изменениями, тогда как ВДОСП, ассоциированная с мутациями *СFTR*, встречалась реже, чем в мировых сериях. Доля гипогонадотропного гипогонадизма оказалась выше ожидаемой (6,7 %), что подчеркивает значимость гормонального обследования у всех пациентов с азооспермией.

Полученные результаты согласуются с международными данными, но демонстрируют определенные региональные особенности, которые следует учитывать при разработке национальных клинических рекомендаций.

ARTICLE INFORMATION	ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ
Поступила: 01.09.2025.	Received: 01.09.2025.
В доработанном виде: 31.10.2025.	Revision received: 31.10.2025
Принята к печати: 19.11.2025.	Accepted: 19.11.2025
Опубликована онлайн: 20.11.2025	Published online: 20.11.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и	All authors contributed equally to the article.
подготовку рукописи.	
Все авторы прочитали им утвердили окончательный	All authors have read and approved the final version of
вариант рукописи.	the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interest
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Исследование не имело спонсорской поддержки.	The study did not receive any external funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.
медицинской ассоциации.	Books of Hollands
Раскрытие данных	Data sharing
Массив данных, использованный и/или	The dataset used and/or analyzed during the current study
проанализированный в ходе настоящего исследования,	available from the corresponding author on reasonable
может быть предоставлен корреспондирующим	request.
автором по обоснованному запросу.	
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения,	The statements, opinions, and data contained in this
мнения и данные были созданы ее авторами, а не	publication were generated by the authors and not by
издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство	IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing
ИРБИС снимает с себя ответственность за любой	disclaims any responsibility for any injury to peoples or
ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате	property resulting from any ideas, methods, instructions,
использования любых идей, методов, инструкций или	or products referred in the content.
препаратов, упомянутых в публикации.	
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a
эту статью по Договору с автором (авторами) или	publishing agreement with the author(s) or other
другим правообладателем (правообладателями).	rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by
Использование этой статьи регулируется	the terms of such publishing agreement and applicable
исключительно условиями этого Договора и	law.
действующим законодательством.	

#### Литература:

- 1. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. *Geneva:* World Health Organization, 2021. 292 p. https://doi.org/10.1002/9781119037063.
- 2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, *Madrid* 2025. ISBN 978-94-92671-29-5. <a href="http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines">http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines</a>.
- Brannigan R.E., Hermanson L., Kaczmarek J. et al. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol.* 2024;212(6):789–99. <a href="https://doi.org/10.1097/JU.00000000000004180">https://doi.org/10.1097/JU.00000000000004180</a>.
- 4. Flannigan R., Najafabadi B.T., Violette P.D. et al. 2023 Canadian Urological Association guideline: evaluation and management of azoospermia. *Can Urol Assoc J.* 2023;17(8):228–40. https://doi.org/10.5489/cuaj.8445.
- 5. Esteves S.C., Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(9):1441–56. https://doi.org/10.1007/s11255-015-1059-0.
- 6. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364(9430):273–83. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6</a>.
- 7. Cioppi F., Rosta V., Krausz C. Genetics of azoospermia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3264. https://doi.org/10.3390/ijms22063264.
- 8. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018;15(6):369–84. https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3.

- 9. James E.R., Tasnim M., Riera-Escamilla A. et al. Genetic and epigenetic landscape of male infertility. *Trends Genet.* 2025;41(10):883–98. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tig.2025.07.007">https://doi.org/10.1016/j.tig.2025.07.007</a>.
- 10. Raman J.D., Schlegel P.N. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of non-obstructive azoospermia. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1287–90. <a href="https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080707.75753.ec">https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080707.75753.ec</a>.
- 11. Gudeloglu A., Parekattil S.J. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):27–34. https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)04.
- 12. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021;115(1):62–9. <a href="https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.016">https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.016</a>.
- 13. Filiponi M, Zachariou A. Navigating male infertility through testicular biopsy: outcomes, predictive parameters, and surgical innovation. *Syst Biol Reprod Med.* 2025;71(1):402–15. <a href="https://doi.org/10.1080/19396368.2025.2551006">https://doi.org/10.1080/19396368.2025.2551006</a>.
- 14. Fontana L., Sirchia S.M., Pesenti C. et al. Non-invasive biomarkers for sperm retrieval in non-obstructive patients: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1349000. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1349000.
- 15. Аль-Шукри С.Х., Гзгзян А.М., Боровец С.Ю. и др. Прогностическая значимость микроделеций локусов AZF и синдрома Клайнфельтера у мужчин с азооспермией в отношении результативности биопсии яичка и исходов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Нефрология*. 2016;20(4):40–6.
- 16. Попова А.Ю., Гамидов С И., Овчинников Р.И. и др. Варикоцеле и необструктивная азооспермия с чего начать? *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(4):77–80. <a href="https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80">https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80</a>.
- 17. Приходько А.В., Беляева Л.Н., Моисеева И.В., Тюмина О.В. Результативность применения методов ВРТ для лечения бесплодия у мужчин старше 40 лет с обструктивной азооспермией. *Урология*. 2020;(1):76–80. <a href="https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.76-80">https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.76-80</a>.
- 18. Zarezadeh R., Fattahi A., Nikanfar S. et al. Hormonal markers as noninvasive predictors of sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(8):2049–59. <a href="https://doi.org/10.1007/s10815-021-02176-3">https://doi.org/10.1007/s10815-021-02176-3</a>.
- 19. Kaltsas A., Stavros S., Kratiras Z. et al. Predictors of successful testicular sperm extraction: A new era for men with non-obstructive azoospermia. *Biomedicines*. 2024;12(12):2679. https://doi.org/10.3390/biomedicines12122679.

- 20. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х. и др. Трудности в дифференциальной диагностике обструктивной и необструктивной азооспермии. *Вестник урологии*. 2022;10(3):19–31. <a href="https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-19-31">https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-19-31</a>.
- 21. Гамидов С.И., Попова А.А., Овчинников Р.И. Необструктивная азооспермия клинические рекомендации. *Российский медицинский журнал*. 2015;23(11):595–601.
- 22. Марнат Е.Г., Адян Т.А., Степанова А.А. и др. Сравнение вариантов гена CFTR и генотипов у российских пациентов с различными формами патозооспермии и с синдромом CBAVD. *Медицинская генетика*. 2020;19(3):93–5. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.03.93-95.
- 23. Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Шомаруфов А.Б. и др. Оценка параметров эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у мужчин из бесплодных пар. *Вестник урологии*. 2023;11(3):16–22. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-3-16-22.

#### **References:**

- 1. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. *Geneva:* World Health Organization, 2021. 292 p. https://doi.org/10.1002/9781119037063.
- 2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, *Madrid* 2025. ISBN 978-94-92671-29-5. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines.
- Brannigan R.E., Hermanson L., Kaczmarek J. et al. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024;212(6):789–99. https://doi.org/10.1097/JU.00000000000004180.
- 4. Flannigan R., Najafabadi B.T., Violette P.D. et al. 2023 Canadian Urological Association guideline: evaluation and management of azoospermia. *Can Urol Assoc J.* 2023;17(8):228–40. <a href="https://doi.org/10.5489/cuaj.8445">https://doi.org/10.5489/cuaj.8445</a>.
- 5. Esteves S.C., Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(9):1441–56. <a href="https://doi.org/10.1007/s11255-015-1059-0">https://doi.org/10.1007/s11255-015-1059-0</a>.
- 6. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364(9430):273–83. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6</a>.
- 7. Cioppi F., Rosta V., Krausz C. Genetics of azoospermia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3264. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms22063264">https://doi.org/10.3390/ijms22063264</a>.
- 8. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15(6):369–84. https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3.
- 9. James E.R., Tasnim M., Riera-Escamilla A. et al. Genetic and epigenetic landscape of male infertility. *Trends Genet.* 2025;41(10):883–98. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tig.2025.07.007">https://doi.org/10.1016/j.tig.2025.07.007</a>.

- 10. Raman J.D., Schlegel P.N. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of non-obstructive azoospermia. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1287–90. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080707.75753.ec.
- 11. Gudeloglu A., Parekattil S.J. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):27–34. https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)04.
- 12. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021;115(1):62–9. <a href="https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.016">https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.016</a>.
- 13. Filiponi M, Zachariou A. Navigating male infertility through testicular biopsy: outcomes, predictive parameters, and surgical innovation. *Syst Biol Reprod Med.* 2025;71(1):402–15. https://doi.org/10.1080/19396368.2025.2551006.
- 14. Fontana L., Sirchia S.M., Pesenti C. et al. Non-invasive biomarkers for sperm retrieval in non-obstructive patients: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1349000. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1349000.
- 15. Al-Shukri S.Kh., Gzgzyan A.M., Borovets S.Yu. et al. The prognostic value of AZF locus microdeletions and Klinefelter syndrome in men with azoospermia in relation to the effectiveness of testis biopsy and the outcomes of assisted reproductive technology (review of literature). [Prognosticheskaya znachimost' mikrodelecij lokusov AZF i sindroma Klajnfel'tera u muzhchin s azoospermiej v otnoshenii rezul'tativnosti biopsii yaichka i iskhodov vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij (obzor literatury)]. *Nefrologiya*. 2016;20(4):40–6. (In Russ.).
- 16. Popova A.Yu., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. et al. Varicocele and non-obstructive azoospermia where to start? [Varikocele i neobstruktivnaya azoospermiya s chego nachat'?]. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2017;18(4):77–80. (In Russ.). <a href="https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80">https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80</a>.
- 17. Prikhodko A.V., Belyaeva L.N., Moiseeva I.V., Tyumina O.V. The efficiency of ART methods for treatment of male infertility in men of age 40 years and older with obstructive azoospermia. [Rezul'tativnost' primeneniya metodov VRT dlya lecheniya besplodiya u muzhchin starshe 40 let s obstruktivnoj azoospermiej]. *Urologiya*. 2020;(1):76–80. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.76-80.
- 18. Zarezadeh R., Fattahi A., Nikanfar S. et al. Hormonal markers as noninvasive predictors of sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(8):2049–59. <a href="https://doi.org/10.1007/s10815-021-02176-3">https://doi.org/10.1007/s10815-021-02176-3</a>.

- 19. Kaltsas A., Stavros S., Kratiras Z. et al. Predictors of successful testicular sperm extraction: A new era for men with non-obstructive azoospermia. *Biomedicines*. 2024;12(12):2679. <a href="https://doi.org/10.3390/biomedicines12122679">https://doi.org/10.3390/biomedicines12122679</a>.
- 20. Gamidov S.I., Shatylko T.V., Tambiev A.Kh et al. Difficulties in differential diagnosis between obstructive and non-obstructive azoospermia. [Trudnosti v differentsial'noi diagnostike obstruktivnoj i neobstruktivnoj azoospermii]. *Vestnik urologii*. 2022;10(3):19–31. (In Russ.). https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-19-31.
- 21. Gamidov S.I., Popova A.A., Ovchinnikov R.I. Non-obstructive azoospermia clinical guidelines. [Neobstruktivnaya azoospermiya klinicheskie rekomendatsii]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2015;23(11):595–601. (In Russ.).
- 22. Marnat E.G., Adyan T.A., Stepanova A.A. et al. Comparison of the CFTR gene variants and genotypes in Russian patients with various forms of pathozoospermia and CBAVD syndrome. [Sravnenie variantov gena CFTR i genotipov u rossijskih pacientov s razlichnymi formami patozoospermii i s sindromom CBAVD]. *Medicinskaya genetika*. 2020;19(3):93–5. (In Russ.). <a href="https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.03.93-95">https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.03.93-95</a>.
- 23. Akilov F.A., Mukhtarov Sh.T., Shomarufov A.B. et al. Assessment of semen parameters after microsurgical varicocelectomy in infertile men. [Otsenka parametrov ejakulyata posle mikrokhirurgicheskoi varikotselektomii u muzhchin iz besplodnykh par]. *Vestnik urologii*. 2023;11(3):16–22. (In Russ.). <a href="https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-3-16-22">https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-3-16-22</a>.

#### Сведения об авторах:

Иванов Никита Владимирович, к.м.н. / Nikita V. Ivanov, MD, PhD. E-mail: <a href="mailto:baltic.forum@gmail.com">baltic.forum@gmail.com</a> ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-4696-9290">https://orcid.org/0000-0003-4696-9290</a>. Scopus Author ID: 57221190481. WoS ResearcherID: JRZ-0207-2023. eLibrary SPIN-code: 8349-4097.

**Амандуллаев Комолиддин Зикиряевич** / **Komoliddin Z. Amandullaev**, MD. ORCID: <a href="https://orcid.org/0009-0000-1718-0157">https://orcid.org/0009-0000-1718-0157</a>.

**Юсупова Шахноза Кадиржановна**, д.м.н. / **Shakhnoza K. Yusupova**, MD, Dr Sci Med. ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0001-5641-9239">https://orcid.org/0000-0001-5641-9239</a>. Scopus Author ID: 59418272100. WoS ResearcherID: AEX-6726-2022. eLibrary SPIN-code: 4274-9204.

**Выходцев Сергей Владимирович**, к.м.н. / **Sergei V. Vykhodtsev**, MD, PhD. ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-2397-1312">https://orcid.org/0000-0003-2397-1312</a>. WoS ResearcherID: O-7426-2014. eLibrary SPIN-code: 5517-0948.

Медведева Екатерина Владимировна / Ekaterina V. Medvedeva. ORCID: <a href="https://orcid.org/0009-0006-0315-922X">https://orcid.org/0009-0006-0315-922X</a>. eLibrary SPIN-code: 2070-2915.