

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

2023 / ТОМ 24

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№2

Издается с 2000 г.

КОДЕКС ЖУРНАЛА:

- Двойное слепое рецензирование
- Сопроводительное письмо от руководителя организации
- Соблюдение биоэтики и прав пациентов
- Соблюдение правил написания статей

СТРУКТУРА ЖУРНАЛА:

- Оригинальная статья
- Обзорная статья
- Клинический случай
- Хирургическая техника
- Клиническая лекция
- Лабораторная и генетическая диагностика
- Вестник ПААР
- Дайджест мировых публикаций
- Правила оформления статей

Founded in 2000



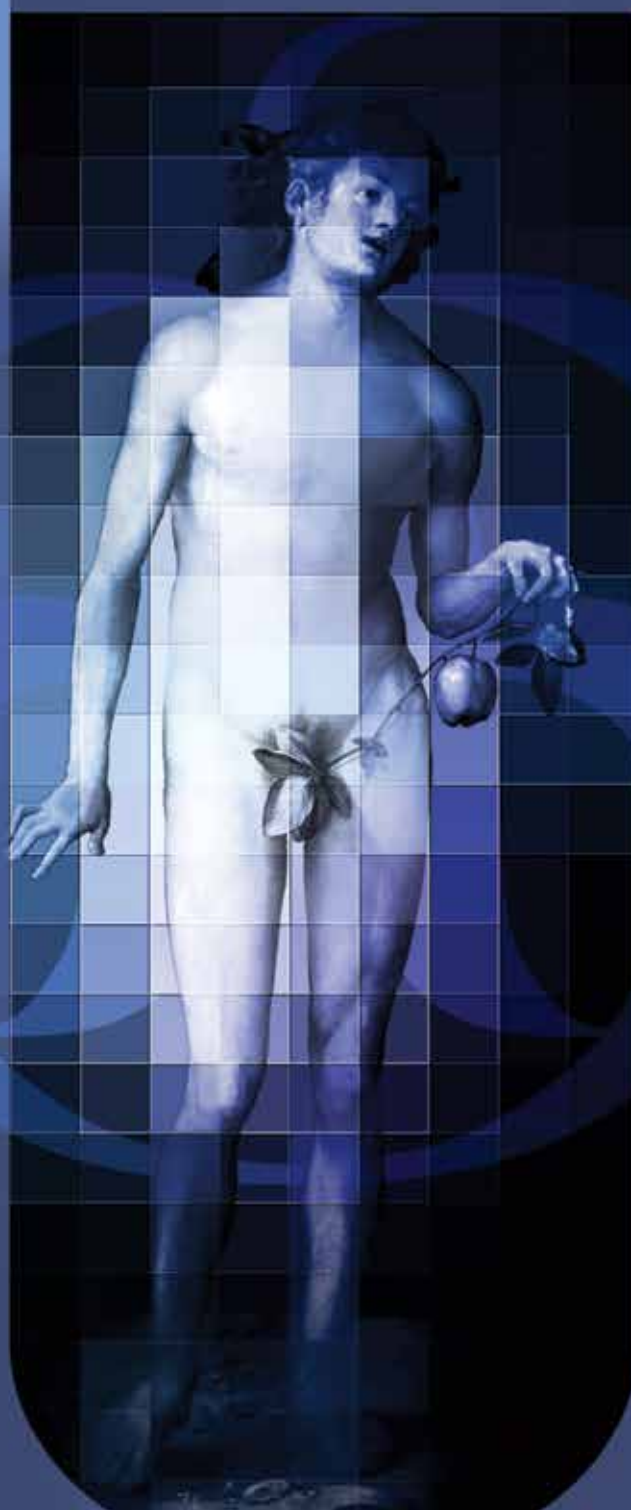
ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

при Министерстве образования
и науки Российской Федерации

Scopus®



ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)



ЖУРНАЛ «АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ» ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК) ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ КАНДИДАТА И ДОКТОРА НАУК.
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В НАУЧНУЮ ЭЛЕКТРОННУЮ БИБЛИОТЕКУ И РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ), ИМЕЕТ ИМПАКТ-ФАКТОР, ЗАРЕГИСТРИРОВАН В БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS, В CROSSREF, СТАТЬИ ИНДЕКСИРУЮТСЯ С ПОМОЩЬЮ ИДЕНТИФИКАТОРА ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА (DOI).

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам андрологии, урологии, вопросам бесплодия.

Журнал адресован широкой врачебной аудитории – урологам, андрологам, пластическим хирургам, детским хирургам, сексологам, цитологам, гистологам, морфологам, репродуктологам, дерматовенерологам, эндокринологом, детским урологам-андрологам, врачам смежных специальностей.

В журнале публикуются результаты клинических исследований, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

ТОМ 24
№ 2
2 0 2 3

Учредитель:
Профессиональная ассоциация андрологов России
Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Статьи направлять по адресу: androur@yandex.ru
Редактор Е.М. Печерская
Дизайн и верстка О.В. Гончарук

Корректоры Т.Н. Помилуйко, Е.С. Самойлова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19, a.donskih@abvpress.ru
Свидетельство о регистрации ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г. выдано Министерством Российской Федерации по делам печати,

телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Андрология и генитальная хирургия» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)
Андрология и генитальная хирургия. 2023. Том 24. № 2. 1–140.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 91731.
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор», 127273, Москва, Сигнальный проезд, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.agx.abvpress.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ



Статья, отправляемая в журнал, не должна быть ранее опубликована.

В журнале публикуются результаты исследований, проведенных с соблюдением норм биомедицинской этики и соответствующих стандартам GCP (Good Clinical Practice).

Все поступающие статьи рецензируются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей.

Статьи, не соответствующие требованиям редакции, к рассмотрению не принимаются.

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель. Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной. Корреспонденция с рецензентом ведется через ответственного секретаря. После окончательного решения все авторы получают электронное информационное письмо с уведомлением.

Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала.

Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте <https://agx.abvpress.ru/>).

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученых степеней по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

2. ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДНЯЯ СТРАНИЦА

Первая страница статьи должна содержать на русском и английском языках: название статьи, имена и фамилии авторов, место работы авторов (адрес учреждения с индексом), адреса электронной почты авторов, название рубрики журнала, в которой автор хотел бы опубликовать статью.

Пример оформления первой страницы

*Комплексное лечение больных метастатическим раком прямой кишки
И.И. Иванов¹, С.П. Петров²*

*¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва,
Каширское шоссе, 24;*

*²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3*

Контакты: Иван Иванович Иванов i.ivanov@gmail.com

Последняя страница должна содержать:

1) сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- ▶ фамилия, имя, отчество полностью;
- ▶ занимаемая должность;
- ▶ ученая степень, ученое звание;
- ▶ персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>);
- ▶ персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp);
- ▶ контактный телефон, адрес электронной почты.

2) сведения о каждом из соавторов:

- ▶ фамилия, имя, отчество полностью;

- ▶ занимаемая должность;
- ▶ ученая степень, ученое звание;
- ▶ ORCID (если есть);
- ▶ адрес электронной почты.

3. ПОЛИГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Работы подаются в форматах DOCX, RTF, DOC. Шрифт Times New Roman, междустрочный интервал 1,5, кегль (размер) 14. Каждая из страниц должна быть пронумерована. Выделения в тексте необходимо проводить курсивом.

4. АННОТАЦИЯ И КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аннотация и ключевые слова излагаются на русском и английском языках. Аннотация должна представлять читателю содержание статьи, ее актуальность и смысловую составляющую, чтобы помочь читателю принять решение о целесообразности ознакомления с полной версией статьи.

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов и фраз) и структурированной, компактной (объемом от 150 до 250 слов, количество ключевых слов не должно быть более 5).

Аннотация на английском языке (абстракт) может быть больше по объему, чем на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией приводится полный текст.

Не рекомендуется использовать в ключевых словах сокращения и аббревиатуры.

Ключевые слова должны относиться к содержанию статьи.

Следует избегать в качестве ключевых слов общих понятий, так как поиск по ключевому слову не приводит читателя к интересующей его информации и статье.

Ключевым словом может быть словосочетание, но не предложение.

Эти правила принципиальны для соблюдения, так как аннотация и ключевые слова используются в автоматизированных информационных системах для поиска статьи и информации по соответствующим темам.

5. СТРУКТУРА СТАТЬИ

Введение – основная аргументирующая часть статьи, разъясняющая причину проведения исследования и его цель.

Материалы и методы – изложение дизайна исследования:

- ▶ критерии включения и исключения;
- ▶ основные и дополнительные параметры;
- ▶ методы исследования;
- ▶ оборудование;

- ▶ способы и принципы распределения на группы;
- ▶ методы статистического анализа.

Методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов.

При перечислении оборудования необходимо указывать страну и производителя.

При перечислении препаратов и химических веществ указываются их международные непатентованные названия, дозы, способы введения.

Результаты представляются в логической последовательности. Данные исследования отражаются без ссылок на источники литературы. Результаты представляются четко, в виде графиков, таблиц и рисунков с короткими описаниями.

Обсуждение – описание новых и/или важных аспектов результатов исследования, анализ возможных механизмов или толкование полученных результатов, сопоставление этих результатов с данными других исследований. Написание рекомендаций для клинической практики и применения полученных данных в будущих исследованиях. Раздел должен завершаться сравнением с другими исследованиями. Следует избегать повторения сведений из «Введения» и перечисления данных из раздела «Результаты».

Заключение – краткий раздел с подведением итогов проделанной работы и гипотезой авторов о значении полученных данных в рамках патогенеза, лечения, диагностики. Перспективы использования полученных данных.

Список литературы – к статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- ▶ список ссылок приводится в порядке цитирования;
- ▶ все источники должны быть пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;
- ▶ для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте);
- ▶ при ссылке на статьи из журналов необходимо указать также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID (уникальный код статьи в PubMed) и DOI (при наличии). Индекс DOI можно узнать на сайте <http://search.crossref.org> или на странице статьи в PubMed;
- ▶ при ссылке на монографии необходимо указать также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц;
- ▶ при ссылке на авторефераты диссертаций необходимо указать также полное название работы, вид работы (докторская или кандидатская), год, место издания, число страниц;
- ▶ при ссылке на данные, полученные из Интернета, необходимо указать полный электронный адрес цитируемого источника;
- ▶ все ссылки на источники литературы печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]);
- ▶ в соответствии с требованиями международных баз данных в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования латиницей.

Пример ссылки на русскоязычный источник

Потемин С.Н., Казанцева М.В., Элизбарян И.С. и др. Эпидемиология колоректального рака в Краснодарском крае. Современная онкология 2012;4:53–5. Potemina S.N., Kazantseva M.V., Elizbaryan I.S. et al. Colorectal cancer epidemiology in the Krasnodar region. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2012;4:53–5. (In Russ.).

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты. Ссылки на неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Желательное количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале

Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник РАМН 2015;70(2):183–7. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311

Capodivento G., Visigalli D., Garnero M. et al. Sphingomyelin as a myelin biomarker in CSF of acquired demyelinating neuropathies. Sci Rep 2017;7(1):7831. PMID: 28798317. DOI: 10.1038/s41598-017-08314-1

Монография

Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2015. 469 с.

Fujimoto J.G., Brezinski M.E. Optical coherence tomography imaging. In: Biomedical photonics handbook. Ed. by T. Vlodin. New York: CRC Press, 2003. Pp. 22–24.

Интернет-ресурс

Кечеруков А.И., Алиев Ф.Ш., Барадулин А.Л. и др. Сравнительная оценка лигатурного и компрессионного анастомозов толстой кишки. Доступно по: http://www.proctolog.ru/articles/articles_01_32.htm.

Автореферат диссертации

Науменко А.А. Современные методы диагностики и лечения редких форм внематочной беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 27 с.

DOI, цифровой идентификатор (Digital Object Identifier, doi), необходимо указывать в самом конце описания источника. Проверять наличие DOI у источника следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название источника на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA (Vancouver). Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 г. и многие русскоязычные статьи (после 2013 г.) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют DOI.

В соответствии с правилами Scopus и PubMed статья должна содержать:

- ▶ информацию о вкладе всех авторов;
- ▶ информацию о конфликте интересов;
- ▶ информацию о финансировании исследования;
- ▶ информацию об одобрении протокола исследования комитетом по биоэтике (для оригинальных исследований);
- ▶ указание на наличие информированного согласия пациентов (для статей с оригинальными исследованиями и описанием клинических случаев);
- ▶ информацию о соблюдении прав животных (для статей с оригинальными исследованиями, использующими лабораторных животных).

Вышеуказанные данные должны быть приведены после списка литературы.

6. ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ. АВТОРСТВО И ВКЛАД АВТОРОВ

В соответствии с рекомендациями ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (Международный комитет редакторов медицинских журналов), право называться авторами имеют только те лица, которые

- внесли значительный вклад в концепцию и дизайн исследования или в сбор, анализ и интерпретацию данных;
- активно участвовали в подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений, участвовали в окончательном утверждении версии статьи;
- согласны принять на себя ответственность за содержание статьи.

Первым в списке авторов следует быть руководителю исследовательского коллектива, который принимал наибольшее участие.

После публикации статьи руководитель является ответственным за связь с редакцией и читателями.

При утверждении в печать окончательной версии статьи руководитель должен убедиться, что все соавторы ее видели и одобрили.

Не оправдывают включения в состав авторской группы:

- исключительно обеспечение финансирования, предоставление лабораторных материалов и инструментов;
- техническое редактирование рукописи;
- научное консультирование;
- общее руководство исследовательским коллективом.

Все члены исследовательского коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении работы и написании статьи, должны быть перечислены с их согласия в разделе «Благодарности» с указанием их участия.

Образец написания благодарности

Благодарности

Авторы выражают благодарность д.м.н. А.А. Иванову за научное консультирование и исправления в процессе написания рукописи и главному врачу ГКБ № 1 В.В. Петрову за административную поддержку исследования.

7. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует написать:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Конфликт интересов авторов следует указывать во всех статьях.

Конфликт интересов подразумевает наличие какой-либо заинтересованности. Заинтересованность может повлиять на результаты, интерпретацию данных, объективное их восприятие, в первую очередь финансовые отношения и/или сотрудничество с какими-либо организациями и частными лицами (получение гонораров, грантов, участие в экспертных советах, членство, трудовые отношения, консультационная работа и др.).

Нефинансовая заинтересованность (например, личные и/или профессиональные взаимоотношения и пр.), касающиеся рассматриваемых в статье вопросов и/или материалов.

8. ФИНАНСЫ И МАТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Необходимо указать, получало ли исследование финансовую поддержку, и в случае наличия финансирования – его источник (грант, поддержка компании и пр.).

Примеры оформления

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании (название компании).

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке правительства Российской Федерации и Российского научного фонда (указание номера гранта).

9. СОБЛЮДЕНИЕ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ И ПРАВИЛ БИОЭТИКИ

Для оригинального исследования необходимо указать, каким комитетом по этике исследование одобрено, его соответствие протоколу, этическим принципам (с указанием номера документа, даты его подписания и официального названия комитета).

Пациенты имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Для публикации результатов оригинальной работы авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие пациента (пациентов) на распространение информации и сообщить об этом в статье, разместив после списка литературы следующее указание:

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике <...>.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указать, соответствовал ли протокол исследования нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных:

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике <название учреждения первого автора>.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

10. ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ). Если исследование проводилось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо перевести их в систему СИ с указанием коэффициента пересчета или компьютерной программы в разделе «Материалы и методы».

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

Названия генов пишутся курсивом, названия белков – обычным шрифтом.

11. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы. Файлы иллюстративного материала должны быть в высоком качестве. Если иллюстративный материал ранее был опубликован в других изданиях, автор обязан предоставить в редакцию разре-

шение правообладателя на публикацию данного изображения. В противном случае это будет считаться плагиатом и к публикации не будет принято.

Количество иллюстраций должно соответствовать объему предоставляемой информации, избыточность иллюстраций может привести к возвращению авторам статьи для доработки на предмет сокращения.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и в обязательном порядке сопровождаться ссылками в надлежащих местах по тексту статьи. Ссылки приводятся в круглых скобках: (рис. 1), (табл. 1).

Фотографии принимаются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Если фотография малого размера (например, 3 × 4 см), при сканировании следует выбрать разрешение 1200 dpi. Глаза пациентов на фотографиях должны быть закрыты черным прямоугольником, в случае его отсутствия автор должен предоставить в редакцию письменное разрешение пациента на публикацию его фотографии.

Рисунки, графики, схемы, диаграммы принимаются в редактируемых форматах и должны быть выполнены средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на русском и английском языках. Все надписи на рисунках, графиках, схемах, диаграммах также должны быть переведены на английский язык. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

Таблицы и графики должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер и соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Необходимо указывать применявшийся для анализа статистический метод и соответствующее значение достоверности (*p*).

12. ЛИЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей и/или предоставлены другим лицам и организациям.

13. АВТОРСКИЕ ПРАВА

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются на следующее:

- ▶ авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы;
- ▶ работа по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License.

Это позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов и публикации.

Авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

14. ПРОТОКОЛЫ ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТ

Оригинальные исследования

Ранее не опубликованные статьи, описывающие клинические, доклинические, эпидемиологические исследования, клинические испытания, клинические наблюдения и другие соответствующие исследования, основанные на группах пациентов, проверенных аналитических методах и соответствующих статистической оценке.

Оригинальные исследовательские статьи должны быть структурированы следующим образом:

- ▶ введение;
- ▶ материалы и методы;
- ▶ результаты;
- ▶ обсуждение;
- ▶ выводы (или заключение).

Требуется структурированный реферат.

Количество слов: не более 3000 (без рисунков и таблиц).

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: максимум 50.

Обзор литературы

Обзор литературы должен отражать полный объем знаний или практики, объединяющий последние достижения с общепринятыми принципами и практикой. Обобщающее и анализирующее общее мнение о спорных вопросах в практических знаниях. Требуется неструктурированная аннотация.

Количество слов: не более 5000 (без рисунков и таблиц).

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Редакционные статьи (только по приглашению)

Цель редакционных статей состоит в том, чтобы предоставить читателю сбалансированный обзор актуальных тем, касающихся цели или будущего направления журнала. Требуется неструктурированная аннотация.

Количество слов: не более 4000 (без рисунков и таблиц).

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Семинары (только по приглашению)

Семинары охватывают конкретную тему в многогранном сценарии. Название семинара и соответствующие статьи, а также участники (ведущие специалисты) выбираются и приглашаются главным редактором от имени редколлегии. Требуется неструктурированная аннотация.

Количество слов: не более 2500 (без рисунков и таблиц).

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: без ограничений.

Описание хирургических методик

Ранее не публиковавшиеся краткие статьи, описывающие новые оперативные процедуры или усовершенствования существующих процедур или описывающие инновационные хирургические методы. Каждая работа должна быть разделена следующим образом: введение, методы, результаты и выводы. По возможности включение видео, демонстрирующего описанную технику, которое будет опубликовано как дополнительный онлайн-материал. Требуется структурированная аннотация.

Количество слов: не более 3000 (без рисунков и таблиц).

Рисунки/таблицы: максимум 5.

Ссылки на источники: максимум 20.

Письма в редакцию

Письма в редакцию предназначены для представления мнений или комментариев к статьям, опубликованным в журнале. Письма подлежат сокращению и редактированию по стилю и содержанию. Аннотации не требуются.

Количество слов: не более 500 (без рисунков и таблиц).

Рисунки/таблицы: 1.

Ссылки на источники: максимум 5.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ И ЭМПИРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



Современные научные публикации должны основываться на принципах доказательной медицины. Это свидетельствует о качестве научной работы, представляемой к рецензированию и последующей публикации в научном журнале. Доказательная медицина представляет собой технологию сбора, анализа и интерпретации полученных данных. Доказательная медицина – это использование результатов клинических исследований высокого уровня для выбора лечения конкретного пациента, это интеграция лучших научных данных с клиническим применением и ожиданиями пациентов. Принципы доказательной медицины используются прежде всего в клинической практике, они применимы к любой области медицинской науки, включая профилактическую медицину, общественное здоровье, организацию здравоохранения.

ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ В СООТВЕТСТВИИ С ИХ КЛАССОМ И УРОВНЕМ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Классы рекомендаций

Класс I	Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения благоприятные, полезные и эффективные
Класс II	Доказательства противоречивы и/или противоположны мнения относительно полезности/эффективности лечения
Класс IIa	Большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности
Класс IIb	Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/определенного мнения
Класс III	Доказательства и/или общее согласие свидетельствуют о том, что лечение не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательств

Уровень А	Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень В	Доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований
Уровень С	Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры

Самый высокий уровень рекомендаций – I, А

ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПОРЯДКЕ УБЫВАНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ

1. Рандомизированное двойное слепое контролируемое (используется плацебо или сравнение с другим стандартным препаратом)
2. Нерандомизированное контролируемое
3. Нерандомизированное с историческим контролем
4. Типа «случай–контроль»
5. Перекрестное
6. Наблюдательное без группы сравнения
7. Описание отдельных случаев

Эмпирическая медицина – область медицины, которая основана на наблюдении, опыте и эксперименте. При подготовке публикаций материалов на основе эмпирической медицины следует придерживаться следующих принципов:

- Соответствие этическим нормам: исследования должны соответствовать этическим нормам, включая соблюдение конфиденциальности, получение согласия от участников исследования и защиту прав животных.
- Критический анализ и интерпретация данных: авторы должны представлять результаты исследований с критическим анализом и интерпретацией полученных данных, объясняя, как они связаны с целью исследования.
- Применение стандартных методов и протоколов: в исследованиях должны использоваться стандартные методы и протоколы, чтобы гарантировать надежность и воспроизводимость результатов.
- Описание выборки исследования: авторы должны описывать выборку участников исследования, включая критерии включения и исключения, способы подбора участников и объем выборки.
- Подтверждение статистической значимости результатов: авторы должны предоставлять статистическую оценку полученных результатов и подтверждение их статистической значимости.
- Открытость и доступность данных: авторы должны обеспечивать открытость и доступность данных, используемых в исследовании, чтобы они могли быть перепроверены и воспроизведены другими учеными.

Эти принципы доказательной и эмпирической медицины помогают обеспечить надежность и точность результатов исследования и повышают уровень доверия к публикации в журнале.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щеплев Петр Андреевич, д.м.н., профессор, президент Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Рапопорт Леонид Михайлович, д.м.н., профессор кафедры урологии, директор урологической клиники ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Королев Дмитрий Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник, ассистент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Наумов Никита Петрович, ученый секретарь ПААР (Орехово-Зуево, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

Безруков Евгений Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры, заведующий первым урологическим отделением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

Братчиков Олег Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия)

Елифанова Майя Владимировна, д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Ефремов Евгений Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель Международного центра андрологии (Москва, Россия)

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Назаров Тоирхон Хакназарович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Андрей Иванович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Почерников Денис Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия)

Цариченко Дмитрий Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция генитальной хирургии

Адамян Рубен Татевосович, д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)

Секция андрологической эндокринологии

Гончаров Николай Петрович, д.м.н., профессор, отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция детской урологии-андрологии

Казанская Ирина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коварский Семен Львович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ответственный за курс детской хирургии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий центром амбулаторной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделом детской хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры медицинской репродуктологии и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)



Разумовский Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист, хирург, заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)
Рудин Юрий Эдвартович, д.м.н., профессор, заведующий отделом детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция сексуальной медицины

Кибрик Николай Давидович, д.м.н., профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)
Сегал Александр Самуилович, профессор клиники урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Секция генитальной дерматологии

Гомберг Михаил Александрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Секция женской генитальной хирургии

Гвоздев Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Секция доказательной медицины

Власов Василий Викторович, д.м.н., профессор кафедры управления и экономики здравоохранения, центра политики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», главный внештатный специалист Минздрава России по доказательной медицине (Москва, Россия)
Плутницкий Андрей Николаевич, д.м.н., заместитель министра здравоохранения России, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Секция нейроандрологии

Ромих Виктория Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция ангиоандрологии

Капто Александр Александрович, к.м.н., заведующий кафедрой урологии АНО ДПО «Центр обучения медицинских работников», руководитель центра андрологии многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» (Москва, Россия)

Секция мужской репродукции, лабораторной диагностики и медицинской генетики

Брагина Елизавета Ефимовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО МГУ (Москва, Россия)
Евдокимов Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)
Курило Любовь Федоровна, д.б.н., профессор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)
Хаят Сабина Шаукатовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») (Москва, Россия)
Черных Вячеслав Борисович, д.м.н., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», профессор кафедры генетики эндокринных болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция онкоандрологии

Гамеева Елена Владимировна, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)
Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор – проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)
Хворов Владимир Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры урологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий урологическим отделением ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», главный уролог 5-го медицинского округа Московской области (Мытищи, Россия)



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринев Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия)

Жиборев Борис Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Гомула Анджей, профессор Варшавского медицинского университета (Варшава, Польша)

Монторси Франческо, профессор, руководитель урологической клиники Университета Вита-Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Ральф Дэвид Джон, профессор Андрологического центра Святого Петра (Лондон, Великобритания)

Сокольщик Михаил Миронович, д.м.н., профессор, руководитель Клинического центра реконструктивной и пластической хирургии (Москва, Россия)

Уолтцер Вейн С., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Стоуни-Брук, США)

Шейнкин Ефим Р., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Стоуни-Брук, США)

THE JOURNAL "ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY" IS PUT ON THE HIGHER ATTESTATION COMMISSION (HAC) LIST OF LEADING PEER-REVIEWED SCIENTIFIC PERIODICALS RECOMMENDED TO PUBLISH THE BASIC RESEARCH RESULTS OF CANDIDATE'S AND DOCTOR'S THESES.

THE JOURNAL IS INCLUDED IN THE SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY AND THE RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI) AND HAS AN IMPACT FACTOR; IT IS REGISTERED IN THE SCOPUS DATABASE, CROSSREF, ITS PAPERS ARE INDEXED WITH THE DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI).

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

The main goal of the journal is to present up-to-date information based on the principles of evidence-based medicine on all problems of andrology, urology, infertility.

The journal is addressed to a wide medical audience: urologists, andrologists, plastic surgeons, pediatric surgeons, sexologists, cytologists, histologists, morphologists, fertility specialists, dermatologists, endocrinologists, pediatric urologists and andrologists, professionals in related fields.

The journal publishes results of clinical studies, scientific reviews, case reports, lectures for practicing doctors, editorials.

FOUNDED IN 2000

Founder:
Professional Association
of Andrologists of Russia

Editorial Office:
Research Institute
of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse,
Bld. 15, Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
androur@yandex.ru

Editor E.M. Pecherskaya
Proofreader T.N. Pomiluyko,
E.S. Samoylova
Designer and maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
(PI No. 77-3324 dated
28 April 2000).

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Andrologiya
i genital'naya khirurgiya".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion
of the editorial board.**

VOL. 24
№ 2
2 0 2 3

ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)
Andrology and genital surgery.
2023. Vol. 24. No 2. 1–140.

© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 91731
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
4000 copies. Free distribution.
www.agx.abvpress.ru



EDITOR-IN-CHIEF

Scheplev, Petr A., MD., PhD, DSc, President of the Professional Association of Andrologists of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

Vinarov, Andrey Z., MD, PhD, DSc, Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

Rapoport, Leonid M., MD, PhD, DSc, Professor, Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director at Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

Korolev, Dmitry O., MD, PhD, Senior Researcher, Assistant of the Department of the Institute for Urology and Human Reproductive Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Naumov, Nikita P., Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia (Orekhovo-Zuevo, Russia)

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

Bezrukov, Evgeniy A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 1st Department of Urology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

Bratchikov, Oleg I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Urology Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia)

Epifanova, Maya V., PhD, DSc, Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with Oncourology course of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

Efremov, Evgeny A., MD, DSc, Professor of the Department of Urology, Andrology and Oncology of the Faculty of Continued Education at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the International Andrology Center (Moscow, Russia).

Kadyrov, Ziyoratsho A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)

Nazarov, Toirkhon Kh., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Novikov, Andrey I., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Urologic Oncology Department of the Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic) (Saint Petersburg, Russia)

Pochernikov, Denis G., MD, PhD, Docent of Urology Department of the Intermediate Level Surgery and Urology of the Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)

Tsarichenko, Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

Shatylko, Taras V., MD, PhD, Urologist in the Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of genital surgery

Adamian, Ruben T., MD, Professor, Head of the Department of the Reconstructive and Plastic Surgery of the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

Section of endocrinology

Goncharov, Nikolay P., MD, PhD, DSc, Professor, Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of pediatric urology-andrology

Kazanskaya, Irina V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Pediatric Surgery Research Institute of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kovarsky, Semeon L., MD, PhD, DSc, Professor of Pediatric Surgery Department, responsible for the Pediatric Surgery Course of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Outpatient Surgery Center of the N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Okulov, Aleksey B., MD, PhD, DSc, Head of Pediatric Surgery Department of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Professor of Medical Reproduction and Surgery Department of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Razumovsky Aleksandr Yu., MD, DSc, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Children's Surgery Department of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head Non-Staff Children's Specialist, Surgeon, Head of the Department of Thoracic Surgery at the N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Rudin, Yuriy E., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Urology of the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)



Section of sexual medicine

Kibrik, Nikolay D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Sexology and Therapy of Sexual Dysfunction of the Psychiatry Moscow Research Institute – branch of the V. P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Segal, Alexandr S., MD, PhD, DSc, Professor of the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of genital dermatology

Gomberg, Michail A., MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Section of female genital surgery

Gvozdev, Mikhail Yu., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Urology of the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of evidence-based medicine

Vlasov, Vasily V., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Management and Economics of Healthcare – Center for Healthcare Policy of the National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia)

Plutnitsky, Andrey N., MD, PhD, Deputy Minister of Health of Russia, Professor of Health Care and Public Health Department of M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Section of neuroandrology

Romikh, Victoria V., MD, PhD, DSc, Head of Laboratory of Urological Dynamics and Functional Disorders of Pelvic Organs of the N. A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of vascular andrology

Kapto, Aleksandr A., MD, PhD, Head of Urology Department of the Professional Medical Training Center, Head of Andrology Center of the SM-Clinic (Moscow, Russia)

Section of male reproduction, laboratory diagnosis and medical genetics

Bragina, Elizaveta E., MD, PhD, DSc, Leading Researcher of Medical Genetic Research Center, Senior Researcher of the A. N. Belozersky Physico-Chemical Biology Research Institute of the Moscow State University (Moscow, Russia)

Evdokimov, Valery V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of Andrology Department of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurilo, Lubov F., MD, PhD, DSc, Professor of the Medical Genetic Research Center (Moscow, Russia)

Khayat, Sabina Sh., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Genetics of Reproductive Abnormalities of the N. P. Bochkov Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Chernykh, Vyacheslav B., MD, PhD, DSc, Head of the Genetics of Reproductive Disorders Laboratory, Research Centre for Medical Genetics (RCMG); Professor of Inherited Endocrine Diseases Department, Institute of Higher and Additional Professional Education of RCMG; Professor of the Department of General and Medical Genetics, Medicine and Biology Faculty, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of oncological andrology

Gameeva, Elena V., MD, PhD, DSc, Deputy director of clinical care of the P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kostin, Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for Scientific Affairs, RUDN University (Moscow, Russia)

Khvorov, Vladimir V., MD, PhD, DSc, Docent of Urology Department of the Medical Institute of Postgraduate Medical Education, Head of Urology Department of the Mytishchy City Clinical Hospital, Chief Urologist of the 5th Medical District of the Moscow Region (Mytishchi, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grinev, Andrey V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Department of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Smolensk, Russia)

Zhiborev, Boris N., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Course at the I. P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

Kaprin, Andrey D., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Director of the P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncologic Urology of the RUDN University (Moscow, Russia)

Gomula, A., Professor, Warsaw Medical University (Warsaw, Poland)

Montorsi, F., Professor, Head of Urology Clinic of the Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Ralph, D. J., Professor of the Saint Peter's Andrology Center (London, United Kingdom)

Sokolshchik, Mikhail M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Clinical Center for Reconstructive and Plastic Surgery (Moscow, Russia)

Waltzer, W. C., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (Stony Brook, USA)

Sheynkin, Y. R., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (Stony Brook, USA)



СОДЕРЖАНИЕ

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ ОНЛАЙН

Дайджест мировых публикаций	18
-----------------------------------	----

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

А.О. Седова, В.Б. Черных

Негативное влияние фталатов на мужскую репродуктивную систему и фертильность	19
--	----

З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов, Ф.З. Кадырова, Г.М. Мушукия, К.В. Гагай

Организационные вопросы хирургического лечения урологических и андрологических пациентов в условиях пандемии COVID-19: обзор литературы	31
---	----

*М.В. Епифанова, А.А. Костин, Е.В. Гамеева, А.А. Грицкевич,
С.А. Артеменко, А.А. Епифанов*

Новые возможности клеточной и ударно-волновой терапии в восстановлении эректильной функции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: обзор литературы.	41
---	----

*Ю.В. Олефир, Е.А. Ефремов, М.А. Родионов, А.Р. Живулько, Д.М. Попов,
Д.М. Монаков, М.В. Фаниев*

Клиническое значение варикоцелэктомии: обзор литературы	49
---	----

А.А. Канто

Исторические и современные аспекты сосудистой андрологии	58
--	----

И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, А.В. Смирнов

Окситоцин – незаслуженно забытый гормон у мужчин?	66
---	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Л.О. Севергина, В.В. Студенникова, Л.М. Рапопорт, И. А. Коровин, Д.О. Королев

Иммуногистохимическое обоснование общности патогенеза варикозной трансформации вен при варикоцеле и варикозном расширении вен нижних конечностей	77
--	----

С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов, Н.К. Дружинина

Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE	85
--	----

Р.Т. Савзиханов, А.А. Мусхаджиев, М.И. Катибов

Выявление <i>Ureaplasma species</i> у мужчин с репродуктивными проблемами в браке	95
---	----

*И.А. Панченко, Э.С. Марабян, О.Н. Гармаш, Р.И. Панченко,
В.О. Заргаров, В.В. Веригин*

Возможности ранней диагностики локализованной формы рака предстательной железы в амбулаторной практике уролога на региональном уровне в Ставропольском крае	103
---	-----



*С. Н. Волков, Р. К. Михеев, О. Р. Григорян, В. И. Терещенко, В. С. Степанченко,
Е. Н. Андреева, К. Б. Колонтарев*

Сравнительный анализ лапароскопической позадилоной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза и трансуретральной резекции предстательной железы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы 109

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А. А. Саакян, З. А. Кадыров, Б. Б. Гегенава, Р. Р. Фатихов,
С. И. Сулейманов, М. В. Фаниев*

Сочетанное применение перкутанной и эндоваскулярной хирургии при диагностике и лечении артериовенозной мальформации почек. Клиническое наблюдение 116

М. В. Фаниев, С. И. Сулейманов, З. А. Кадыров, Д. М. Ягудаев, М. А. Гиёев

**Типичные ошибки при диагностике и лечении перекрута яичка у взрослых.
Клиническое наблюдение 121**

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

А. М. А. Ismail

**Изменение показателей эякулята после инфекции COVID-19: новая,
требующая исследований, эра физической активности 126**

П. А. Щеплев, Н. П. Наумов

**Проект и обоснование создания региональных центров охраны мужского здоровья
и сбережения мужского населения России. 130**



CONTENTS

WORLD ANDROLOGY ONLINE

Digest of international publications	18
--	----

REVIEW

<i>A.O. Sedova, V.B. Chernykh</i> The negative impact of phthalates on male reproductive system and fertility	19
<i>Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, F.Z. Kadyrova, G.M. Mushukiya, K.V. Gagai</i> Organizational issues of surgical treatment of urological and andrological patients in the conditions of COVID-19: literature review	31
<i>M.V. Epifanova, A.A. Kostin, E.V. Gameeva, A.A. Gritskevich, S.A. Artemenko, A.A. Epifanov</i> New possibilities of cell and shock wave therapy in erectile function recovery in patients after radical prostatectomy: a review	41
<i>Yu.V. Olefir, E.A. Efremov, M.A. Rodionov, A.R. Zhivulko, D.M. Popov, D.M. Monakov, M.V. Faniev</i> Clinical significance of varicocelelectomy: literature review	49
<i>A.A. Kapto</i> Historical and modern aspects of vascular andrology.	58
<i>I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, A.V. Smirnov</i> Is oxytocin an undeservedly forgotten hormone in men?	66

ORIGINAL REPORT

<i>L.O. Severgina, V.V. Studennikova, L.M. Rapoport, I.A. Korovin, D.O. Korolev</i> Immunohistochemical basing of the pathogenesis equality of varicose vein transformation in varicocele and varicose veins of the lower extremities.	77
<i>S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, A. Yu. Popova, N.G. Gasanov, N.K. Druzhinina</i> Isolated follicle-stimulating hormone elevation as a prognostic factor for negative microTESE outcome	85
<i>R.T. Savzikhanov, A.A. Muskhadzhiyev, M.I. Katibov</i> Detection of <i>Ureaplasma species</i> in males with reproductive problems in marriage	95
<i>I.A. Panchenko, E.S. Marabyan, O.N. Garmash, R.I. Panchenko, V.O. Zargarov, V.V. Verigin</i> Possibilities of early diagnosis of localized prostate cancer in outpatient practice of a urologist at the regional level in the Stavropol territory.	103
<i>S.N. Volkov, R.K. Mikheev, O.R. Grigoryan, V.I. Tereshchenko, V.S. Stepanchenko, E.N. Andreeva, K.B. Kolontarev</i> Comparative analysis of laparoscopic retropubic simple prostatectomy combined with provisional clamping of internal iliac arteries, urethrocystoanastomosis and transurethral resection of benign prostatic hyperplasia	109



CLINICAL CASE

- A.A. Saakyan, Z.A. Kadyrov, B.B. Gegenava, R.R. Fatikhov, S.I. Suleymanov, M.V. Faniev*
Combined use of percutaneous and endovascular surgery in the diagnosis and treatment of arteriovenous malformation of the kidneys. Clinical observation 116
- M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, Z.A. Kadyrov, D.M. Yagudaev, M.A. Giyoev*
Typical errors in the diagnosis and treatment of testicular torsion in adults. Clinical observation 121

BULLETIN OF THE JOURNAL

- A.M.A. Ismail*
Post-COVID changes of semen parameters: a new era for physical activity that needs investigation 126
- P.A. Scheplev, N.P. Naumov*
Project and justification for creation of regional centers for maintenance of male health and preservation of male population in Russia 130

Мировая андрология онлайн / World andrology online

Дайджест мировых публикаций

Digest of international publications

Сегодня цифровые технологии обеспечивают реализацию одного из главных принципов обмена информацией — быстрого доступа к ней. Для этого мы и создали раздел со ссылками на актуальные научные статьи и предстоящие всероссийские и международные события.

QR-код (QR — Quick Response, «быстрый отклик») — это двухмерный штрихкод (бар-код), предоставляющий информацию для быстрого распознавания с помощью камеры на мобильном телефоне. Нужно лишь установить мобильное приложение, и мировая андрология будет в ваших руках.

In the modern times, digital technologies provide the basis for the main principle of information exchange: quick access. For this purpose, we created a section with links to currently important scientific articles and future Russian and international events.

QR code (QR — Quick Response) is a 2D bar code containing information for quick recognition with a mobile phone camera. After installation of the app, worldwide andrology will be at the tips of your fingers.



Poor responders: to flare or not to flare?

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005897>



Impact factor bias in randomized controlled trials in reproductive medicine

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005915>



“Sperm DNA fragmentation and its interaction with female factors”

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005903>



Options after failed microsurgical testicular sperm retrieval

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005848>



Timing of puberty according to semen characteristics, testicular volume, and reproductive hormones: a cohort study

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502822300540X>



Artificial intelligence (AI) for sperm selection — a systematic review

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005332>



Effects of different semen preparation methods on clinical pregnancy and live birth rates in intrauterine fertilization cycles: a retrospective single center cohort study

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005241>



Promise and danger of using a large-scale language model for clinical information: ChatGPT is well established as a tool for limited fertility counseling

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028223005228>



Artificial intelligence in assisted reproductive technology: how best to optimize this tool of the future

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005216>



Environmental impacts of industrial air pollution linked to reduced male fertility

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223005149>



Reproduction as the basis of a healthy society

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223003758>



North American study on anthropometric factors and sperm quality

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223003370>



Partial elimination of chronic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on male fertility and sperm epigenome after discontinuation

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223003199>



Dobbs vs. Jackson supreme court decision: male reproductive responsibility booster

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223003205>

Составитель: А.В. Конышев
Compiler: A.V. Konyshov

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-19-30



Негативное влияние фталатов на мужскую репродуктивную систему и фертильность

А.О. Седова, В.Б. Черных

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

В обзоре представлены данные литературы о негативном влиянии фталатов на мужскую репродуктивную систему, сперматогенез, параметры эякулята и мужскую фертильность. При анализе научных публикаций найдено небольшое число исследований, посвященных изучению влияния фталатов на репродуктивное здоровье, гаметогенез и его гормональную регуляцию у человека и лабораторных моделей (крысы, мыши). Хотя эпидемиологические исследования о влиянии фталатов на репродуктивную функцию и фертильность мужчин немногочисленны, отдельные токсикологические исследования показывают, что некоторые фталаты являются потенциальными репротоксикантами.

Ключевые слова: фталаты, репротоксиканты, репродукция человека, сперматогенез, сперматозоиды, ДНК, фертильность

Для цитирования: Седова А.О., Черных В.Б. Негативное влияние фталатов на мужскую репродуктивную систему и фертильность. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):19–30. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-19-30

The negative impact of phthalates on male reproductive system and fertility

A.O. Sedova, V.B. Chernykh*N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia***Contacts:** Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

The paper overviews the negative impact of phthalates on the male reproductive system, spermatogenesis, semen parameters and male fertility. The analysis of the literature revealed few studies devoted to the study of the effect of phthalates on reproductive health, gametogenesis and fertility in humans and laboratory models (rats, mice). Although epidemiological studies on the effect of phthalates on the male reproductive health are not big, some toxicological studies show that some phthalates are potential reprotoxicants.

Keywords: phthalates, reprotoxicants, human reproduction, spermatogenesis, spermatozoa, DNA, fertility

For citation: Sedova A.O., Chernykh V.B. The negative impact of phthalates on male reproductive system and fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-19-30

Введение

Биологическая роль мужской репродуктивной системы в значительной мере связана со сперматогенезом, а также транспортировкой мужских гамет к женским гаметам. Сперматогенез — сложный, многоэтапный и скоординированный процесс деления, дифференцировки и созревания половых клеток от сперматогонимальных стволовых клеток до зрелых мужских гамет — сперматозоидов. На этот процесс влияет большое количество факторов: физических, химических, био-

логических, психосоциальных и др. Физические, химические и биологические факторы могут оказывать неблагоприятное влияние на репродуктивную систему и фертильность человека, оказывая различные негативные воздействия: мутагенные (геномные, хромосомные мутации, генные и эпигенетические), гонадотропные, гаметотропные, эмбриотропные, канцерогенные. Их эффекты могут приводить к нарушению развития эмбриона, врожденным аномалиям, в том числе к дефектам развития и/или функционирования гонад и/или других

органов репродуктивной системы у потомства, нарушению гаметогенеза, бесплодию или снижению фертильности [1].

Фталаты и их свойства

Фталаты (phthalates) — группа низкомолекулярных химических соединений, относящихся к сложным эфирам фталевой кислоты. По физико-химическим свойствам они представляют собой низколетучие, высококипящие жидкости, малорастворимые в воде [2, 3]. Фталаты широко используют в повседневной жизни, их применяют в промышленном производстве как пластификаторы для смягчения пластмассовых изделий, в том числе медицинских, а также для сохранения цвета и запаха в потребительских товарах и средствах личной гигиены, в упаковке пищевых продуктов [4]. Группа фталатов включает множество соединений с различными структурами, свойствами и применением (табл. 1).

Фталаты практически повсеместно присутствуют в воздухе, воде, продуктах питания, так как химически не связаны с полимерными матрицами и «вымываются» из пластиковых изделий при эксплуатации [5, 6]. Попадание фталатов в организм человека происходит

при вдыхании (ингаляционно), приеме воды или пищи (энтерально), посредством абсорбции через кожу (трансдермально) и при парентеральном воздействии медицинских изделий (тюбинги, катетеры, пакеты для крови и парентерального питания), содержащих фталаты [7]. Низкомолекулярные фталаты (с количеством атомов углерода в молекуле не более 3, $C \leq 3$) используют в основном в средствах личной гигиены, среднемолекулярные фталаты ($C 4-6$) содержатся в растворителях и пластификаторах, высокомолекулярные фталаты ($C \geq 7$) входят в состав пластификаторов [8]. Соединения с количеством атомов углерода < 6 являются более токсичными по сравнению с соединениями, содержащими большее число атомов углерода. Важное гигиеническое значение имеют процессы деструкции и старения пластификаторов, так как эти явления и связаны с выделением в окружающую среду вредных химических веществ. Например, деструкция, как правило, характеризуется разрывом молекулярной цепи или обрывом боковых групп соединения, что приводит к снижению молекулярной массы [9].

Общетоксическое действие фталатов и их метаболитов (табл. 2) на разные органы и системы человека

Таблица 1. Некоторые фталаты и их характеристика

Table 1. Some phthalates and their characteristics

Название по ИЮПАК IUPAC name	Аббре- виатура Abbre- viation	Молекулярная масса, г/ммоль Molecular weight, g/mmol	Углеродное число (C) Carbon number	Где встречается/используется Where encountered/used
Диэтилфталат (диэтилбен- зол-1,2-дикарбоксилат) Diethyl phthalate (diethyl benzene- 1,2-dicarboxylate)	DEP	222,24	2	В воздухе, парфюмерии, средствах для мытья посуды и стирки, средствах личного ухода и гигиены In the air, perfumes, dish washing liquids and laundry detergents, personal care and hygiene products
Диаллилфталат Diallyl phthalate	DAP	246,26	3	Краски, покрытия, электрические и электронные изделия Paints, coatings, electrical and electronic devices
Диметилфталат (1,2-диметил- бензол-1,2-дикарбоксилат) Dimethyl phthalate (1,2-dimethyl benzene-1,2-dicarboxylate)	DMP	194,18	1	В качестве пластификатора, компонента репеллентов и отделочных материалов As plasticizer, component of repellants and finishing materials
Ди-2-метоксиэтилфталат (1,2-бис(2-метоксиэтил)бен- зол-1,2-дикарбоксилат) Bis(2-methoxyethyl) phthalate (1,2-bis(2-methoxyethyl)benzene- 1,2-dicarboxylate)	DMEP	282,28	3	Изделия для личной гигиены, лаки, краски, в качестве пластификатора для игрушек Personal hygiene products, polishes, paints, as plasticizer for toys
Диизононилфталат (1,2-бис(7-метилоктил)бен- зол-1,2-дикарбоксилат) Diisononyl phthalate (1,2-bis(7-me- thyloctyl)benzene-1,2-dicarboxylate)	DINP	418,60	9	В качестве пластификатора, в отделочных материалах As plasticizer, in finishing materials
Ди-н-гексилфталат (дигексил- бензол-1,2-дикарбоксилат) Di-n-hexyl phthalate (dihexyl benzene- 1,2-dicarboxylate)	DNHP	334,45	6	В качестве пластификатора пластмасс и кау- чука, электрические и электронные изделия As plasticizer for plastics and caoutchouc, in electrical and electronic devices

Окончание табл. 1

End of table 1

Название по ИЮПАК IUPAC name	Аббре- виатура Abbreviation	Молекулярная масса, г/ммоль Molecular weight, g/mmol	Углеродное число (С) Carbon number	Где встречается/используется Where encountered/used
Дибutilфталат Dibutyl phthalate	DBP	278,34	6	В качестве пластификатора, лабораторные химикаты, напольные покрытия As plasticizer, in laboratory chemicals, floor coatings
Бензилбутилфталат (бензилбутилбензол-1,2-дикарбоксилат) Butyl benzyl phthalate (benzyl butyl benzene-1,2-dicarboxylate)	BBP	312,35	4–7	В качестве пластификатора, в клеях и герметиках, напольные покрытия As plasticizer, in glues and sealers, floor coatings
Ди(2-этилгексил)фталат (ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат) Bis(2-ethyl hexyl)phthalate (bis(2-ethyl hexyl)benzene-1,2-dicarboxylate)	DEHP	390,55	8	Как пластификатор в медицинских изделиях, краски и покрытия, поливинилхлорид, мебель и предметы интерьера As plasticizer in medical materials, in paints and coatings, polyvinyl chloride, furniture and home decor
Моноэтилгексилфталат Monoethyl hexyl phthalate	MEHP	278,34	16	Краски и клеи, медицинские приборы, игрушки, упаковка для хранения пищевых продуктов Paints and glues, medical devices, toys, food storage

Примечание. ИЮПАК – Международный союз теоретической и прикладной химии (организация по стандартизации номенклатуры в химии).

Note. IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry.

Таблица 2. Некоторые фталаты и их метаболиты
Table 2. Some phthalates and their metabolites

Фталаты Phthalates	Метаболиты Metabolites
Диметилфталат (DMP) Dimethyl phthalate (DMP)	Монометилфталат (MMP) Monomethyl phthalate (MMP)
Диэтилфталат (DEP) Diethyl phthalate (DEP)	Моноэтилфталат (MEP) Monoethyl phthalate (MEP)
Дибutilфталат (DBP) Di-n-butyl phthalate (DBP)	Монобутилфталат (MBP) Mono-n-butyl phthalate (MBP)
Диизобутилфталат (DIBP) Di-iso-butyl phthalate (DIBP)	Моно-изо-бутилфталат (MiBP) Mono-iso-butyl phthalate (MiBP)
Бутилбензилфталат (BBzP) Butylbenzyl phthalate (BBzP)	Монобензилфталат (MBzP) Monobenzyl phthalate (MBzP)
Диэтилгексилфталат (DEHP) Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	Моно(2-этилгексил)фталат (MEHP) Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) Моно(2-этил-5-гидроксигексил)фталат (MEHHP) Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP) Моно(2-этил-5-оксогексил)фталат (MEOHP) Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP) Моно(2-этил-5-карбоксипентил)фталат (MECPP) Mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP) Моно(2-карбокси-гексил)фталат (MCMHP) Mono(2-carboxy-hexyl) phthalate (MCMHP)
Диизононилфталат (DiNP) Di-iso-nonyl phthalate (DiNP)	Моноизононилфталат (MiNP) Mono-iso-nonyl phthalate (MiNP) Моно(гидрокси-изо-нонил)фталат (MHiNP) Mono(hydroxy-iso-nonyl) phthalate (MHiNP) Моно(оксо-изо-нонил)фталат (MOiNP) Mono(oxo-iso-nonyl) phthalate (MOiNP) Моно(карбокси-изо-октил)фталат (MCiOP) Mono(carboxy-iso-octyl) phthalate (MCiOP)

можно характеризовать как политропное. Помимо негативного воздействия на репродуктивную систему человека они могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние и функцию сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. В настоящее время фталаты относят к группе химических веществ, нарушающих функцию эндокринной системы (endocrine-disrupting chemical, EDC) [10, 11].

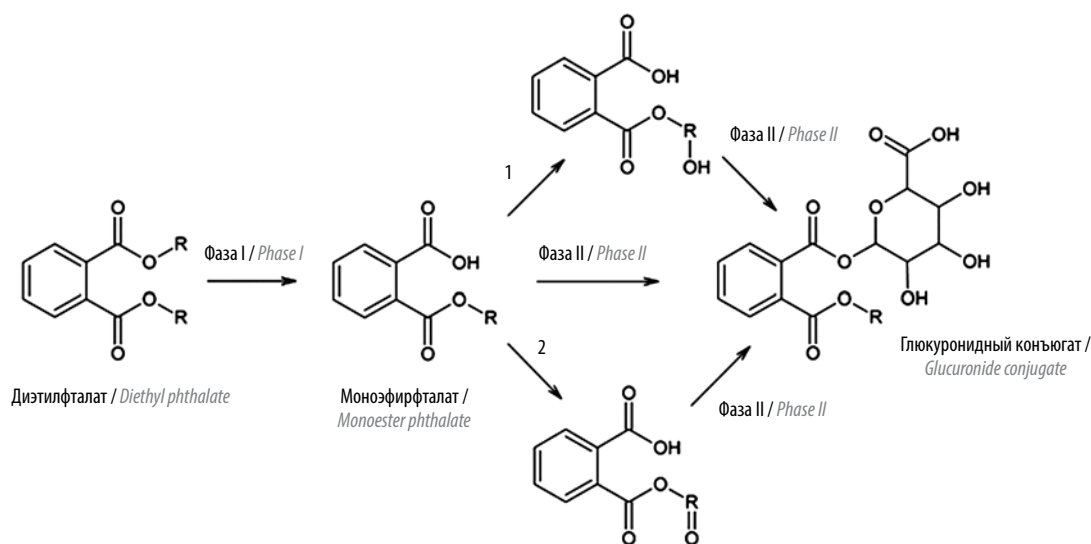
Метаболизм фталатов

Характер метаболизма фталатов и их специфические характеристики зависят от длины боковой цепи. Чем более разветвлены фталаты, тем более гидрофобным является отдельное соединение и тем больше доступно изомерных форм. Метаболический путь фталатов обычно состоит из двух фаз биотрансформации (см. рисунок). На первом этапе диэтилфталат в кишечнике и паренхиме гидролизуется (катализируясь липазами) в первичный метаболит – моноэтилфталат [12, 13]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что диэтилфталаты становятся более биологически активными, когда гидролизуются до моноэфирфталатов [14]. Коротко разветвленные фталаты в основном выводятся с мочой в виде моноэфирных фталатов, в то время как более длинно разветвленные фталаты подвергаются нескольким биотрансформациям, включая дальнейшее гидроксилирование и окисление [15, 16]. Второй этап представлен конъюгацией, которая катализируется ферментом уридин-5-дифосфат глюкозилтрансферазой, с образованием гидрофильного глюкуронидного конъюгата [17].

Процессы деструкции и «старения» фталатов как полимерных материалов протекают под воздействием определенных факторов окружающей среды, важнейшим из которых является окисление, происхо-

дующее даже при нормальных температурах. На ускорение деструкции могут влиять термическое воздействие и фотохимические реакции [9]. Например, повышение температуры может активировать кинетику миграции фталатов в воду [18]. Кроме того, большинство фталатов легко выделяются в окружающую среду, однако не способны долго сохраняться из-за фото-, био- и анаэробной деградации (например, бактерии рода *Enterobacter* способны разлагать молекулы дибутылфталата (DBP)) [19]. Фталаты, как и другие ксенобиотики, в организме человека подвергаются модификации посредством окисления и гидролиза. Однако, несмотря на быструю биотрансформацию и выведение большинства фталатов из организма через мочевыделительную систему, предполагают их постоянное присутствие в организме вследствие многократного попадания в организм с приемом воды и пищи, а также широко используемых в быту изделий, содержащих фталаты [4, 17]. Сведения о длительном воздействии фталатов на организм противоречивы. Так, например, по данным W.H. Lawtence (1978), при прекращении поступления эфиров фталиевой кислоты (фталатов) в организм их содержание в тканях быстро снижается [20]. Согласно другим данным, в условиях длительного поступления в организм фталаты способны накапливаться и вызывать хроническую интоксикацию [21]. Образ жизни и вредные привычки могут быть связаны с повышенным уровнем фталатов в организме. В частности, отмечена связь между курением и повышенным содержанием моноэтилфталата (МЕР) в семенной плазме [22] и моче у курильщиков [23].

Установлено, что фталаты могут являться фактором нарушения фертильности у мужчин, отмечаемого у 40–50 % супружеских пар с бесплодием [24]. Репротоксические эффекты фталатов могут включать про-



Пути метаболизма фталатов (адаптировано из [17])
Phthalate metabolism pathways (adapted from [17])

явление эпигенетических модификаций ДНК (метилование, ацетилирование гистонов, изменение состава некодирующих РНК) в половых клетках, нарушение стероидогенеза, активацию оксидативного стресса [25, 26]. Как EDC фталаты могут вызывать эпигенетические изменения в сперматогенных клетках, которые, в свою очередь, влияют на эпигеном эмбриона, что может приводить к негативным трансгенерационным эффектам у потомства [27]. В литера-

туре имеются немногочисленные данные о влиянии фталатов на мужскую репродуктивную систему и фертильность у человека, при этом некоторые из исследованных выборок сформированы из супружеских пар, обращающихся для репродуктологического обследования по поводу планирования беременности или бесплодия в браке [28]. Обобщенные сведения о влиянии некоторых фталатов на мужскую репродуктивную систему представлены в табл. 3.

Таблица 3. Эффекты воздействия некоторых фталатов на мужскую репродуктивную систему

Table 3. Effects of some phthalates on the male reproductive system

Мишень Target	Фталаты Phthalates	Эффекты (человек/лабораторные животные) Effects (humans/lab animals)
Репродуктивная система, эндокринная система Sex organs, endocrine system	ДЕНР, МЕНР, ДВР	Аномалии развития репродуктивной системы: нарушение половой дифференцировки, пороки развития семявыносящих протоков, семенных пузырьков, гипоспадия, крипторхизм [29] Anomalies of reproductive system development: aberrations of sex differentiation, congenital abnormalities of seminal ducts, seminal vesicles, hypospadias, cryptorchidism [29] Нарушение гормональных функций, повреждение гематотестикулярного барьера, нарушение функции клеток Сертоли, отслоение и апоптоз клеток герминативного эпителия в извитых семенных канальцах [30–33] Abnormal hormonal functions, damage to the hematotesticular barrier, abnormal functioning of Sertoli cells, shedding and apoptosis of germinal epithelium in the convoluted seminiferous tubules [30–33] Повышение уровня тестостерона [34] Elevated testosterone level [34] Нарушение биосинтеза стероидных гормонов в клетках Лейдига [25, 35] Abnormal production of steroid hormones in Leydig cells [25, 35]
Сперматогенез, параметры семенной жидкости Spermatogenesis, seminal fluid characteristics	МВР, МЕНР, МЕННР, МЕОНР	Снижение объема эякулята и подвижности сперматозоидов [36] Decreased ejaculate volume and sperm motility [36] Повреждение гематотестикулярного барьера с последующим нарушением сперматогенеза [30] Damage to the hematotesticular barrier with subsequent abnormal spermatogenesis [30]
	ДЕНР	Снижение подвижности сперматозоидов [37] Decreased sperm motility [37]
	МВР, МВзР	Снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, увеличение количества (%) мужских гамет с атипичными головками [38–40] Decreased sperm count and motility, increased (%) number of male gametes with atypical heads [38–40] Не обнаружено связи с нарушением подвижности, концентрации и морфологии сперматозоидов [41, 42] No correlation with sperm count, motility, and morphology [41, 42]
Фрагментация ДНК сперматозоидов Sperm DNA fragmentation	ДЕНР, МЕНР	Связь между повреждением ДНК и присутствием фталатов и/или их метаболитов в моче [38] Correlation between DNA damage and presence of phthalates and/or their metabolites in urine [38] Повышенная продукция активных форм кислорода и перекисное окисление липидов, повышенная частота фрагментации ДНК сперматозоидов [43] Increased reactive oxygen species production and lipid peroxidation, increased frequency of sperm DNA fragmentation [43] Дозозависимое повреждение ДНК в сперматозоидах [44] Dose-dependent sperm DNA damage [44] Не обнаружено значимой корреляции между фталатами и повреждением ДНК [41, 45] No significant correlation between phthalates and DNA damage [41, 45]
Анеуплоидия в сперматозоидах Sperm aneuploidy	МВзР, МВР, МЕНР, МЕР	Повышение уровня анеуплоидии в мужских половых клетках [40] Increased aneuploidy level in male sex cells [40]

Механизмы патогенного действия фталатов как эндокринных дизрапторов (EDC)

Механизмы действия эндокринных дизрапторов (EDC) на мужскую репродуктивную систему недостаточно изучены. EDC включают вещества с эстрогенным и/или антиэстрогенным, андрогенным и/или антиандрогенным действием. Кроме того, установлено, что по крайней мере некоторые из них могут действовать как «имитаторы» или антагонисты естественных гормонов (андрогены, эстрогены и гормоны щитовидной железы). Они могут связываться с соответствующим гормональным рецептором и вызывать гормональную реакцию, особенно в отношении андрогеновых и эстрогеновых рецепторов (рецепторопосредованные механизмы) [46–48].

На молекулярном уровне EDC могут действовать через различные механизмы:

- посредством активации ядерных эстрогеновых рецепторов и рецепторов, которые связывают чувствительные к эстрогену элементы (estrogen responsive elements) в промоторах генах-мишеней, изменяя их экспрессию [49];
- через активацию связанных с мембраной эстрогеновых рецепторов mER и GPR30 (неядерные рецепторы стероидных гормонов). Их активация вызывает быстрые эффекты, реализующиеся через каскады внутриклеточных сигналов, запускаемые вторичными мессенджерами, и не требует изменения экспрессии генов [50];
- через перекрестное взаимодействие между геномными и негеномными сигнальными путями [51];
- посредством связывания с цитозольными рецепторами к эстрогенам, активирующими киназы и приводящими к активации сигнального каскада (пути) Src/Ras/ERK [52];
- через активацию регуляторных ядерных белков, взаимодействующих с эстрогеновыми рецепторами и экспрессирующихся в гонадах и стероидогенных тканях [53];
- посредством изменения метилирования ДНК и модификаций гистонов, которые могут приводить к эпигенетическим модификациям [54];
- через воздействие на ферментные пути, участвующие в биосинтезе стероидов или метаболизме гормонов (3 β -гидроксистероиддегидрогеназа и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа, ароматаза, сульфатазы) [55].

В ряде работ на лабораторных животных показано, что моно(2-этилгексил)фталат (МЭНП) – метаболит диэтилгексилфталата (ДЭНП) – может активировать сигнальные пути через рецепторы PPAR α и PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors). Для активации транскрипции своих генов-мишеней PPAR подвергается гетеродимеризации с ретиноидным X-рецептором (RXR). Конвергенция сигнальных путей

PPAR и RXR играет важную роль в метаболизме липидов. Кроме того, показано, что активация вышеуказанных путей может стимулировать конкуренцию гетеродимеров PPAR/RXR за сайты связывания в ДНК, необходимые для транскрипции, тем самым ингибируя транскрипцию фермента ароматазы, который регулирует стероидогенез и необходим для полового созревания [56, 57]. В работе Y. Zhao и соавт. (2012) показано, что высокие уровни метаболита МЭНП ингибируют активность стероидных гормонов, вызывая окислительный стресс в клетках Лейдига и снижение синтеза тестостерона у самцов крыс [58].

Известно, что одним из компонентов негативного влияния фталатов на эндокринную систему у мужчин является их взаимодействие с холестерином в клетках Лейдига. Белок StAR (steroidogenic acute regulatory protein) способствует транспортировке холестерина в митохондрии клеток Лейдига. Нормальная транспортировка холестерина в митохондрии является необходимым этапом для выработки тестостерона. Высокий уровень МЭНП снижает выработку белка StAR и активность транспорта холестерина в митохондрии [57]. DBP может снижать уровень холестерина в плазме крови плода, что приводит к снижению синтеза тестостерона и, как следствие, к дефектам морфогенеза и функции тестикул, дефициту маскулинизации гонад, недостаточному развитию вторичных мужских половых признаков.

Кроме того, показано, что DBP может вызывать повреждение извитых семенных канальцев (ИСК), приводя к формированию многоядерных гоноцитов [59]. Клетки Сертоли продуцируют лиганды фактора стволовых клеток, в то время как гоноциты экспрессируют рецепторы c-kit, необходимые для взаимодействия между клетками Сертоли и гоноцитами. DBP снижает экспрессию как лигандов фактора стволовых клеток, так и рецепторов c-kit, тем самым влияя на взаимодействие клеток Сертоли и гоноцитов, необходимое для контроля дифференцировки незрелых мужских половых клеток. Аналогичным способом МЭНП ингибирует взаимодействие клеток Сертоли с гоноцитами, а также вызывает аномальную вакуолизацию в клетках Сертоли и разрушает промежуточный филамент виментин, который необходим сперматогенным клеткам для прикрепления к sustentоцитам – клеткам Сертоли [60, 61]. МЭНП может влиять на сперматогенез, снижая пролиферацию клеток Сертоли, уменьшая их количество, нарушая взаимодействие с гоноцитами и вызывая апоптоз в клетках герминативного эпителия за счет увеличения экспрессии лиганда Fas [30].

Влияние фталатов на эндокринную систему и уровень гормонов

Гонадотропные и половые гормоны играют значимую роль в регуляции развития половой (репродуктивной)

системы, гаметогенеза и фертильности у человека. Эндокринные нарушения могут быть связаны с аномальным количеством или соотношением половых, гонадотропных или некоторых других гормонов, изменением рецепторной чувствительности или метаболизма гормонов, что, в свою очередь, может быть вызвано различными генетическими дефектами, врожденными аномалиями или приобретенными нарушениями, в том числе токсическим воздействием на организм химических факторов окружающей среды.

В некоторых исследованиях на грызунах (мышьях и крысах) выявлена антиандрогенная активность фталатов и их метаболитов, которая приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови. Также исследования на самцах крыс показали, что перинатальное воздействие фталатов может вызывать аномалии развития органов мужской репродуктивной системы, в том числе нарушение половой дифференцировки, пороки развития семявыносящих протоков, семенных пузырьков, гипоспадию, крипторхизм [29]. На биомоделях (крысах) было продемонстрировано, что фталаты могут нарушать функционирование эндокринной системы, повреждать гематотестикулярный барьер, негативно влиять на функцию клеток Лейдига и Сертоли, вызывать отслоение и апоптоз клеток герминативного эпителия в ИСК [31, 32]. Так, ДЕНР в высоких концентрациях снижает уровень тестостерона, а в малых дозах вызывает его повышение, что может привести к гормональному дисбалансу и усиленному апоптозу мужских половых клеток [34]. Однократное пероральное введение МЕНР крысам линии Вистар показало, что моноэтилгексилфталат может специфически воздействовать на клетки Сертоли, в частности увеличивая экспрессию гена *МУС*, приводя к активации апоптоза в сперматогенных клетках [33]. Токсикологические исследования показали, что ДЕНР и ДВР являются тестикулярными токсикантами, нарушающими биосинтез стероидных гормонов в клетках Лейдига [25, 35].

Влияние фталатов на сперматогенез и параметры эякулята

В исследованиях влияния фталатов на организм человека обнаружено их репротоксическое действие на количество и качество спермы [36, 62]. Y.X. Wang и соавт. (2016) в своем исследовании отметили ассоциацию метаболитов фталатов (монобутилфталат (МВР), МЕНР, МЕННР, МЕОНР) со снижением объема эякулята, а также уровня монобензилфталата (МВзР) с повышенным количеством (%) морфологически аномальных (атипичных) сперматозоидов, имеющих аномалии строения головок и жгутиков [36]. Воздействие ДЕНР на незрелые мужские половые клетки может приводить к окислительному стрессу и повреждению ДНК митохондрий, снижать продукцию аденозинтрифосфорной кислоты и ингибировать ре-

пликацию ДНК, что в конечном итоге может приводить к снижению количества подвижных и морфологически нормальных мужских гамет [37]. Некоторые исследователи выявили связь повышенного уровня некоторых фталатов, в том числе МВР, со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов [38–40]. Однако другие авторы не обнаружили влияния на подвижность сперматозоидов ДЕНР или ДВР (или их метаболитов). Следует отметить, что в этих исследованиях в качестве маркеров были использованы «исходные» фталаты, а не их метаболиты, либо выборки пациентов были сформированы из субфертильных мужчин (имеющих сниженное качество спермы). В первом случае использование «исходных» фталатов как репротоксического фактора можно поставить под сомнение ввиду возможного загрязнения образцов фталатами, внесенными из окружающей среды, во втором случае (субфертильные мужчины) – снижение качества эякулята из-за имеющегося до проведения исследования патологического состояния репродуктивной системы, не связанного с воздействием фталатов. Так, при обследовании 234 шведских мужчин не обнаружена связь между содержанием МЕНР, МВР и МВзР в моче и концентрацией сперматозоидов [41]. В другом исследовании, включавшем 881 мужчину из Дании, не выявлено ассоциаций между 14 исследуемыми моноэфирными фталатами и такими сперматологическими параметрами, как объем эякулята, концентрация, подвижность сперматозоидов, количество морфологически нормальных гамет [42]. Отрицательное воздействие МЕНР на качество эякулята отмечено при его прохождении через гематотестикулярный барьер. Благодаря базальной мембране и клеткам Сертоли мужские половые клетки в ИСК не контактируют с кровеносными и лимфатическими сосудами, при этом зрелые половые клетки располагаются в просвете ИСК (люминальной зоне). Это разделение имеет важное значение для создания специфичной микросреды в ИСК, в которых сперматогенные клетки проходят последовательные стадии деления (митоз и мейоз) и созревания [30, 63]. Воздействие МЕНР значительно снижает уровни экспрессии мРНК клаудина-11 и окклюдина в клетках Сертоли. В результате уменьшается плотность соединений между клетками Сертоли, влияя на проницаемость гематотестикулярного барьера путем активации пути p44/42 MAPK, что в итоге приводит к нарушению сперматогенеза [30].

Фталаты и фрагментация ДНК сперматозоидов

Эпидемиологические и токсикологические исследования, оценивающие влияние ДЕНР на целостность ДНК и структуру хроматина в сперматозоидах, немногочисленны, их данные противоречивы. Так, например, в работе S.M. Duty и соавт. (2003) не обнаружено значимой корреляции между концентрацией МЕНР (метаболит

ДЕНР) в моче и количеством (%) гамет с фрагментацией ДНК (для оценки фрагментации ДНК был использован метод СОМЕТ) [45]. Другое эпидемиологическое исследование В.А. Jönsson и соавт. (2005) также не выявило связи между МЕНР в моче и повреждением ДНК сперматозоидов у молодых шведских мужчин [41]. Исследование с участием 379 мужчин, проживающих в США, показало наличие связи между нарушением целостности ДНК в мужских гаметах и присутствием МЕР и МЕНР и их концентрацией в моче. Однако эти результаты были получены только после учета окислительных метаболитов ДЕНР. Последние могут служить маркерами биотрансформации ДЕНР до менее токсичных метаболитов. В целом уровни метаболитов фталатов в моче у исследованной когорты мужчин аналогичны общепопуляционным для населения США, это дает основание предполагать, что воздействие некоторых фталатов может влиять на частоту фрагментации ДНК в гаметах у мужчин из различных популяций [38]. В работе N. Pant и соавт. (2008) исследовано влияние нескольких сложных фталатов в двух группах мужчин — у городских и сельских жителей. Авторами выявлена положительная корреляция между концентрацией ДЕНР в эякуляте и повышенной продукцией активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, а также повышенной частотой фрагментации ДНК в сперматозоидах [43]. Также в исследовании Y.X. Wang и соавт. (2016) обнаружена положительная дозозависимая корреляция количества сперматозоидов, имеющих фрагментированную ДНК, с содержанием метаболитов ДЕНР в сперме [44].

Фталаты и анеуплоидия в сперматозоидах

В литературе имеются единичные публикации об исследовании влияния фталатов на кариотип мужских половых клеток. J. Jurewicz и соавт. (2013) обнаружили связь между наличием метаболитов фталатов (MBzP, MBP, МЕНР, МЕР) в моче и уровнем анеуплоидии в сперматозоидах [40]. В этом исследовании было показано, что присутствие метаболитов фталатов в моче может быть связано с увеличением частоты анеуплоидных гамет. В том числе выявлена связь между наличием MBzP и MBP и изменением числа копий хромосом (21, 18, X и Y) в сперматозоидах, в частности повышенной частотой нуллисомии по хромосоме 21. Повышенный уровень анеуплоидии по хромосомам 13 и 18 отмечен и при наличии МЕР и МЕНР [40]. Для фталата MBzP выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция с нуллисомией по хромосомам 21 и 18, изменениями общего числа копий хромосом X и Y, а также с дисомией по половым хромосомам. Авторами обнаружена зависимость частоты нуллисомии 21, дисомии 18 и нуллисомии по гомосомам от содержания в моче MBP, МЕР и МЕНР соответственно. Согласно имеющимся у нас сведениям, это единственное исследова-

ние, в котором изучали взаимосвязь между уровнями метаболитов фталатов и числовыми хромосомными аномалиями в мужских половых клетках.

Влияние ДЕНР на экспрессию генов, связанных с мужской фертильностью

В исследованиях P. Lopez-Casas и соавт. (2012) и M. Manikkam и соавт. (2013) показано, что такие фталаты, как ДЕНР и его метаболит МЕНР, могут индуцировать эпигенетические модификации ДНК в мужских половых клетках, что может отразиться на состоянии здоровья и фертильности потомства. Установлено, что ДЕНР и МЕНР могут вызывать выраженные нарушения репродуктивной функции как у животных, так и у человека, в частности негативно влиять на деление и созревание мужских половых клеток. Ряд авторов изучали действие ДЕНР на сперматогенез у новорожденных мышей, исследуя влияние данного фталата на экспрессию генов, связанных со сперматогенезом и мейозом у самцов [64, 65]. Полученные результаты показали, что фталаты могут изменять активность тестисспецифических генов. Так, введение в организм животных ДЕНР приводило к снижению экспрессии тестисспецифического гена *DDX3Y*, продукт которого относится к семейству белков DEAD-боксов (asp-glu-ala-asp) РНК-хеликаз. Ген *DDX3Y* расположен в регионе AZFa (azoospermia factor) Y-хромосомы. Кодированный им белок необходим для деления и развития премейотических сперматогенных клеток. Делеции или патогенные точечные мутации данного гена приводят к снижению продукции кодируемого им белка, вызывая тяжелое нарушение сперматогенеза, вплоть до развития Сертоли-клеточного синдрома (синдром «только клетки Сертоли»), проявляющегося первичным мужским бесплодием и необструктивной формой азооспермии [66]. Другой ген региона AZFa — *USP9Y* (ubiquitin specific peptidase 9, Y-linked, убиквитин-специфическая пептидаза, связанная с 9Y), имеющий тестисспецифическую экспрессию и влияющий на сперматогенез, а также мультикопийные гены семейства *RBMY* (RNA-binding motif proteins), расположенные в регионе AZFb, и другие гены локуса AZF (*DAZ*, *CDY*, *HSFY*, *PRY* и др.) также вовлечены в регуляцию деления и созревания мужских половых клеток [67, 68]. Исследования сперматогенеза показали, что ДЕНР снижает количество фокусов локализации белка MLH1 в пахитенных хромосомах (в норме локусы расположения белка MLH1 появляются в поздней зиготене профазы I мейоза и их число остается постоянным на протяжении всей стадии пахитены). MLH — один из основных белков, необходимых для гомологичной рекомбинации хромосом и репарации ДНК в мейотических клетках. Нарушение функций этого белка может индуцировать остановку профазы I мейоза (мейотический блок сперматогенеза) и приводить к необструктивной азооспермии или

олигозооспермии тяжелой степени, мужскому бесплодию [69].

Воздействие ДЕНР усиливает экспрессию фактора транскрипции MYC, что, в свою очередь, повышает экспрессию белка MTA1, что подавляет экспрессию белка TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase). Белок TIMP через белок-белковое взаимодействие посредством ковалентного связывания ингибирует матричные металлопротеиназы. Точный баланс между количеством белковых молекул TIMP и матричных металлопротеиназ необходим для взаимодействия сперматогенных клеток и sustentоцитов (клеток Сертоли). Сниженная экспрессия TIMP также может вызывать эндоцитоз и нарушение гематотестикулярного барьера [70].

Кумулятивный эффект воздействия фталатов на организм

Фталаты, как и некоторые другие EDC, присутствуют в организме в низких концентрациях, однако их длительное и повторяющееся воздействие, а также комбинированное воздействие нескольких EDC могут оказывать синергическое действие на мужскую репродуктивную систему. Как правило, при исследовании на лабораторных моделях используют предельные значения какого-либо отдельно взятого вещества для наблюдения за предполагаемыми побочными эффектами. Кумулятивный эффект существенно зависит от вида животного и величины вводимой дозы. При оценке потенциальных рисков для здоровья человека следует учитывать возможные аддитивные эффекты химических веществ из окружающей среды. Результаты исследований некоторых веществ – антагонистов мужских половых гормонов (антиандрогенов), в частности фталатов и их метаболитов, – показали, что пороки развития органов репродуктивной системы у самцов крыс были связаны с их кумулятивным, дозозависимым действием, причем независимо от уровня нарушения сигнального пути андрогенового рецептора [71–73]. K. L. Howdeshell и соавт. (2007) обнаружили, что совместное введение DnBP (диизобутилфталат) и ДЕНР, имеющих один и тот же механизм действия, в организм крыс во время половой дифференцировки приводило к росту частоты пороков развития репродуктивной системы у самцов (агенезии эпидидимиса, уменьшению размеров других половых органов) [74]. Эти результаты позволяют предположить, что одновременное воздействие нескольких различных фталатов может увеличить риск развития эндокринных нарушений у человека. Следовательно, для оценки риска для человека и профилактики заболеваний более целесообразно учитывать эффект ежедневного и одновременного воздействия разных фталатов, которые действуют аналогичным образом.

Необходимо отметить, что многие фталаты не являются токсичными соединениями, однако при дли-

тельном поступлении в организм и совместном действии с другими факторами могут негативно влиять на мужскую репродуктивную систему. Широкое использование фталатов определяет необходимость оценки их опасности для человека на основе анализа и обобщения немногочисленных и разрозненных данных о влиянии этих соединений на организм человека и его репродуктивное здоровье. Повсеместное распространение полимерных материалов (фталатов в том числе) выдвигает на первый план проблему длительного воздействия химических веществ в сравнительно небольших дозах и концентрациях.

Подводя итог, можно сказать, что основными механизмами влияния фталатов на мужскую репродуктивную систему являются нарушения функции гонадотропиновых рецепторов в тестикулах, стероидогенеза в клетках Лейдига, повреждение клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера, нарушение развития сперматогониев и сперматоцитов, дефекты мейоза и мейотической рекомбинации, снижение качества тестикулярных и эпидидимальных сперматозоидов.

Выяснение причин снижения репродуктивного здоровья, в частности при воздействии репротоксикантов, является сложной проблемой, поскольку зачастую имеют место асимптоматические изменения в репродуктивной системе. Оценку усложняют и различные нетоксикологические факторы, которые трудно поддаются количественным измерениям, а также способность фталатов кумулироваться и проявлять аддитивный эффект при совместном действии с другими веществами. Кроме того, практически повсеместное распространение фталатов в быту, в том числе их возможное содержание в лабораторной посуде, например в контейнерах для сбора эякулята, может несколько исказить результаты исследований. Различия в доступности исходных данных и диапазонах взаимодействия могут объяснять разную степень ассоциаций между фталатами и их воздействием на репродуктивную систему. Изучение механизмов влияния загрязняющих веществ на здоровье и фертильность у человека может быть использовано в качестве модели для лучшего понимания влияния генетических и молекулярных факторов на гаметогенез, этапы репродукции.

Заключение

Как показывают результаты исследований, описанных в литературе, воздействие фталатов на мужской организм может приводить к нарушению сперматогенеза, снижению качества эякулята и мужской фертильности. Эти химические соединения могут негативно влиять на геном и эпигеном гамет, оказывать трансгенерационный эффект. Наиболее убедительные и многочисленные данные о негативном влиянии фталатов на мужскую репродуктивную систему были получены для ДЕНР и DBP. Для более точной оценки влияния

различных соединений фталатов на мужскую репродуктивную систему, сперматогенез и фертильность, генетику и эпигенетику половых клеток необходимы дополнительные продолжительные эпидемиологиче-

ские исследования, изучение механизмов, лежащих в основе их патогенного действия на качество эякулята и мужскую фертильность, и оценка возможного кумулятивного эффекта от их воздействия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Курило Л.Ф., Хилькевич Л.В. Современные подходы к изучению гонадо- и гаметотоксического эффекта экзогенных факторов. Медицинская генетика, экспресс-информация 1989;9:1–16.
Kurilo L.F., Khilkevich L.V. Modern approaches to the study of the gonado- and gametotoxic effect of exogenous factors. Meditsinskaya genetika, ekspress informatsiya = Medical Genetics, Express Information 1989;9:1–16.
2. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety, 2005.
3. Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. Int J Hyg Environ Health 2007;210(5):623–34. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.07.011
4. Koo J.W., Parham F., Kohn M.C. et al. The association between biomarker-based exposure estimates for phthalates and demographic factors in a human reference population. Environ Health Perspect 2002;110(4):405–10. DOI: 10.1289/ehp.02110405
5. Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T. et al. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. Food Control 2012;27(1):132–8. DOI: 10.1016/j.foodcont.2012.03.005
6. Reproductive and developmental toxicology. Ed. by R.C. Gupta. 2nd edn. Academic Press, Elsevier Inc., 2017. 1446 p.
7. Johns L.E., Cooper G.S., Galizia A., Meeker J.D. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. Environ Int 2015;85:27–39. DOI: 10.1016/j.envint.2015.08.005
8. Talsness C.E., Andrade A.J., Kuriyama S.N. et al. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364(1526): 2079–96. DOI: 10.1098/rstb.2008.0281
9. Шефтель В.О., Дышиневич Н.Е., Сова Р.Е. Токсикология полимерных материалов. Киев: Здоров'я, 1988. 210 с.
Sheftel V.O., Dyshinevich N.E., Sova R.E. Toxicology of polymer materials. Kiev: Zdorovya, 1988. 210 p.
10. Chen X., Xu S., Tan T. et al. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. Int J Environ Res Publ Health 2014;11(3):3156–68.
11. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. Reprod Biomed Online 2013;26(5):440–8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.02.005
12. Calafat A.M., Ye X., Silva M.J. et al. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. Int J Androl 2006;29(1):166–71; discussion 181–5.
DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00570.x
13. Rusyn I., Peters J.M., Cunningham M.L. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. Crit Rev Toxicol 2006;36(5):459–79. DOI: 10.1080/10408440600779065
14. Heindel J.J., Powell C.J. Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function *in vitro*: effects of phthalate side chain and age of animal. Toxicol Appl Pharmacol 1992;115(1):116–23. DOI: 10.1016/0041-008x(92)90374-2
15. Koch H.M., Bolt H.M., Preuss R. et al. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. Arch Toxicol 2005;79(7):367–76. DOI: 10.1007/s00204-004-0642-4
16. Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A. et al. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. Arch Toxicol 2003;77(10):561–7. DOI: 10.1007/s00204-003-0486-3
17. Frederiksen H., Skakkebaek N.E., Andersson A.M. Metabolism of phthalates in humans. Mol Nutr Food Res 2007;51(7):899–911. DOI: 10.1002/mnfr.200600243
18. Шефтель В.О., Зинченко Т.М., Катаева С.Е. Санитарная токсикология фталатов, загрязнителей воды. Гигиена и санитария 1981;8:66–7.
Sheftel V.O., Zinchenko T.M., Kataeva S.E. Sanitary toxicology of phthalates, water pollutants. Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation 1981;8:66–7.
19. Abdel daïem M.M., Rivera-Utrilla J., Ocampo-Pérez R. et al. Environmental impact of phthalic acid esters and their removal from water and sediments by different technologies – a review. J Environ Manage 2012;109:164–78. DOI: 10.1016/j.jenvman.2012.05.014
20. Lawrence W.H. Phthalate esters: the question of safety. Clin Toxicol 1978;13(1):89–139. DOI: 10.3109/15563657808988230
21. Энциклопедия по безопасности и гигиене труда. Пер. с англ., в 4 т. Международная организация труда. Под ред. А.П. Починнок. 4-е изд. М.: М-во труда и соц. развития, 2001.
Encyclopedia of Occupational Safety and Health. Transl. from Engl., in 4 volumes. International Labor Organization. Ed. by A.P. Pochinnok. 4th edn. Moscow: M-vo truda i sots. razvitiya, 2001. (In Russ.).
22. Wang Y.X., Liu C., Chen Y.J. et al. Predictors and correlations of phthalate metabolite concentrations in urine and seminal plasma among reproductive-aged men. Environ Res 2018;161:336–44. DOI: 10.1016/j.envres.2017.11.027
23. Duty S.M., Ackerman R.M., Calafat A.M., Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ Health Perspect 2005;113(11):1530–5. DOI: 10.1289/ehp.8083
24. Hauser R., Skakkebaek N.E., Hass U. et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(4):1267–77. DOI: 10.1210/jc.2014-4325
25. Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N., Sharpe R.M. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. Hum Reprod 2003;18(7):1383–1394. DOI: 10.1093/humrep/deg273
26. Desdoits-Lethimonier C., Albert O., Le Bizet B. et al. Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. Hum Reprod 2012;27(5):1451–9. DOI: 10.1093/humrep/des069
27. Skinner M.K., Anway M.D. Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. Ann N Y Acad Sci 2005;1061:18–32. DOI: 10.1196/annals.1336.004
28. Kay V.R., Bloom M.S., Foster W.G. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. Crit Rev Toxicol 2014;44(6):467–98. DOI: 10.3109/10408444.2013.875983

29. Gray L.E. Jr., Ostby J., Furr J. et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000;58(2):350–65. DOI: 10.1093/toxsci/58.2.350
30. Chiba K., Kondo Y., Yamaguchi K. et al. Inhibition of claudin-11 and occludin expression in rat Sertoli cells by mono-(2-ethylhexyl) phthalate through p44/42 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Androl* 2012;33(3):368–74. DOI: 10.1016/j.jandrol.111.013664
31. Harris C.A., Henttu P., Parker M.G., Sumpter J.P. The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ Health Perspect* 1997;105(8):802–11. DOI: 10.1289/ehp.97105802
32. Foster P.M. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 2006;29(1):140–7; discussion 181–5. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x
33. Dalgaard M., Nellemann C., Lam H.R. et al. The acute effects of mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes of prepubertal Wistar rats. *Toxicol Lett* 2001;122(1):69–79. DOI: 10.1016/s0378-4274(01)00348-4
34. Zhang X.F., Zhang T., Wang L. et al. Effects of diethylhexyl phthalate (DEHP) given neonatally on spermatogenesis of mice. *Mol Biol Rep* 2013;40(11):6509–17. DOI: 10.1007/s11033-013-2769-y
35. Akingbemi B.T., Youker R.T., Sottas C.M. et al. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod* 2001;65(4):1252–9. DOI: 10.1095/biolreprod65.4.1252
36. Wang Y.X., Zeng Q., Sun Y. et al. Semen phthalate metabolites, semen quality parameters and serum reproductive hormones: a cross-sectional study in China. *Environ Pollut* 2016;211:173–82. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.12.052
37. Li X., Fang E.F., Scheibye-Knudsen M. et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits DNA replication leading to hyperPARylation, SIRT1 attenuation, and mitochondrial dysfunction in the testis. *Sci Rep* 2014;4:6434. DOI: 10.1038/srep06434
38. Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P. et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007;22(3):688–95. DOI: 10.1093/humrep/del428
39. Liu L., Bao H., Liu F. et al. Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int* 2012;42:78–83. DOI: 10.1016/j.envint.2011.04.005
40. Jurewicz J., Radwan M., Sobala W. et al. Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod Toxicol* 2013;42:232–41. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.10.001
41. Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L. et al. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 2005;16(4):487–93. DOI: 10.1097/01.ede.0000164555.19041.01
42. Joensen U.N., Frederiksen H., Blomberg Jensen M. et al. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1397–403. DOI: 10.1289/ehp.1205113
43. Pant N., Shukla M., Kumar Patel D. et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231(1):112–6. DOI: 10.1016/j.taap.2008.04.001
44. Wang Y.X., Zeng Q., Sun Y. et al. Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: A cross-sectional study in China. *Environ Res* 2016;150:557–65. DOI: 10.1016/j.envres.2015.11.023
45. Duty S.M., Singh N.P., Silva M.J. et al. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect* 2003;111(9):1164–9. DOI: 10.1289/ehp.5756
46. Carbone S., Szwarcfarb B., Ponzio O. et al. Impact of gestational and lactational phthalate exposure on hypothalamic content of amino acid neurotransmitters and FSH secretion in peripubertal male rats. *Neurotoxicology* 2010;31(6):747–51. DOI: 10.1016/j.jneuro.2010.06.006
47. State of the science of endocrine disrupting chemicals, 2012. Ed. by A. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling et al. UNEP& WHO, Geneva, Switzerland, 2013. 289 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78101>
48. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36(6):E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010
49. Levin E.R. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol* 2005;19(8):1951–9. DOI: 10.1210/me.2004-0390
50. Watson S., Alyea R.A., Jeng Y.J., Kochukov M.Y. Nongenomic actions of low concentration estrogens and xenoestrogens on multiple tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2007;274(1–2):1–7. DOI: 10.1016/j.mce.2007.05.011
51. Silva E., Kabil A., Kortenkamp A. Cross-talk between non-genomic and genomic signaling pathways – distinct effect profiles of environmental estrogens. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;245(2):160–70. DOI: 10.1016/j.taap.2010.02.015
52. Nadal A., Díaz M., Valverde M.A. The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci* 2001;16:251–5. DOI: 10.1152/physiologyonline.2001.16.6.251
53. Takayanagi S., Tokunaga T., Liu X. et al. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related gamma receptor (ERRgamma) with high constitutive activity. *Toxicol Lett* 2006;167(2):95–105. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.08.012
54. Ho T.S.M., Tang W.Y., Belmonte de Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 2006;66(11):5624–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0516
55. Whitehead S., Rice S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(1):45–61. DOI: 10.1016/j.beem.2005.09.003
56. Lovekamp-Swan T., Jetten A.M., Davis B.J. Dual activation of PPARalpha and PPARgamma by mono-(2-ethylhexyl) phthalate in rat ovarian granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2003;201(1–2):133–41. DOI: 10.1016/s0303-7207(02)00423-9
57. Gunnarsson D., Leffler P., Ekwurtzel E. et al. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate stimulates basal steroidogenesis by a cAMP-independent mechanism in mouse gonadal cells of both sexes. *Reproduction* 2008;135(5):693–703. DOI: 10.1530/REP-07-0460
58. Zhao Y., Ao H., Chen L. et al. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate affects the steroidogenesis in rat Leydig cells through provoking ROS perturbation. *Toxicol In Vitro* 2012;26(6):950–5. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.04.003
59. Barlow N.J., Phillips S.L., Wallace D.G. et al. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci* 2003;73(2):431–41. DOI: 10.1093/toxsci/kfg087
60. Li L.H., Jester W.F. Jr., Laslett A.L., Orth J.M. A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;166(3):222–9. DOI: 10.1006/taap.2000.8972
61. Tay T.W., Andriana B.B., Ishii M. et al. Disappearance of vimentin in Sertoli cells: a mono(2-ethylhexyl) phthalate effect. *Int J Toxicol* 2007;26(4):289–95. DOI: 10.1080/00207450701470757
62. Bloom M.S., Whitcomb B.W., Chen Z. et al. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum Reprod* 2015;30(11):2645–57. DOI: 10.1093/humrep/dev219
63. Durairajanayagam D., Agarwal A., Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online* 2015;30(1):14–27. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018
64. Lopez-Casas P.P., Mizrak S.C., López-Fernández L.A. et al. The effects of different endocrine disruptors defining compound-

- specific alterations of gene expression profiles in the developing testis. *Reprod Toxicol* 2012;33(1):106–15. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.12.012
65. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M.K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2013;8(1):e55387. DOI: 10.1371/journal.pone.0055387
66. Huang X.F., Li Y., Gu Y.H. et al. The effects of Di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure on fertilization and embryonic development *in vitro* and testicular genomic mutation *in vivo*. *PLoS One* 2012;7(11):e50465. DOI: 10.1371/journal.pone.0050465
67. Vögt P.H., Bender U., Deibel B. et al. Human AZFb deletions cause distinct testicular pathologies depending on their extensions in Yq11 and the Y haplogroup: new cases and review of literature. *Cell Biosci* 2021;11(1):60. DOI: 10.1186/s13578-021-00551-2
68. Vögt P.H., Rauschendorf M.A., Zimmer J. et al. AZFa Y gene, *DDX3Y*, evolved novel testis transcript variants in primates with proximal 3'UTR polyadenylation for germ cell specific translation. *Sci Rep* 2022;12(1):8954. DOI: 10.1038/s41598-022-12474-0
69. Zhang X.F., Zhang T., Wang L. et al. Effects of diethylhexyl phthalate (DEHP) given neonatally on spermatogenesis of mice. *Mol Biol Rep* 2013;40(11):6509–17. DOI: 10.1007/s11033-013-2769-y
70. Zhang C., Lai J.H., Hu B. et al. A chromatin modifier regulates Sertoli cell response to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) *via* tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2) signaling. *Biochim Biophys Acta* 2014;1839(11):1170–82. DOI: 10.1016/j.bbagr. 2014.08.006
71. Gray L.E. Jr., Wilson V.S., Stoker T. et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 2006;29(1):96–104; discussion 105–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00636.x
72. Rider C.V., Furr J., Wilson V.S., Gray L.E. Jr. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl* 2008;31(2):249–62. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00859.x
73. Sharpe R.M. “Additional” effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicol Sci* 2008;105(1):1–4. DOI: 10.1093/toxsci/kfn123
74. Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R. et al. Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci* 2007;99(1):190–202. DOI: 10.1093/toxsci/kfm069

Вклад авторов

А.О. Седова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.Б. Черных: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.O. Sedova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;
V.B. Chernykh: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Funding. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-31-40



Организационные вопросы хирургического лечения урологических и андрологических пациентов в условиях пандемии COVID-19: обзор литературы

З.А. Кадыров¹, М.В. Фаниев¹, С.И. Сулейманов¹, Ф.З. Кадырова¹, Г.М. Мушукия¹, К.В. Гагай²

¹Кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский пр-кт, 8

Контакты: Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в процессы ведения пациентов многих медицинских направлений, включая урологические, и переход приоритетов системы здравоохранения на лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией повлек за собой снижение качества и интенсивности обеспечения больных с другими патологиями.

Ключевые слова: COVID-19, хирургическая активность, организация хирургического лечения, минимально инвазивные методы лечения

Для цитирования: Кадыров З.А., Фаниев М.В., Сулейманов С.И. и др. Организационные вопросы хирургического лечения урологических и андрологических пациентов в условиях пандемии COVID-19: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):31–40. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-31-40

Organizational issues of surgical treatment of urological and andrological patients in the conditions of COVID-19: literature review

Z.A. Kadyrov¹, M.V. Faniev¹, S.I. Suleymanov¹, F.Z. Kadyrova¹, G.M. Mushukiya¹, K.V. Gagay²

¹Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the RUDN University; 6 Miklukho-Maclaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;

²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia

Contacts: Zieratsho Abdulloevich Kadyrov zieratsho@yandex.ru

The COVID-19 pandemic has made adjustments to the management of patients in many medical areas, including urological ones, and the transition of the priorities of the healthcare system to the treatment of patients with a new coronavirus infection has led to a decrease in the quality and intensity of care for patients with other pathologies.

Keywords: COVID-19, surgical activity, organization of surgical treatment, minimally invasive methods of treatment

For citation: Kadyrov Z.A., Faniev M.V., Suleymanov S.I. et al. Organizational issues of surgical treatment of urological and andrological patients in the conditions of COVID-19: literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-31-40

Введение

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в процессы ведения пациентов многих медицинских направлений, и урология не стала исключением. Реальность такова, что переход приоритетов системы здравоохранения на лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией повлек за собой снижение

качества и интенсивности обеспечения больных с другими патологиями [1, 2]. Так, согласно последним данным, только в первые 2 недели после объявления пандемии урологические стационары во всем мире снизили операционную деятельность на треть, выполняя лишь экстренные хирургические вмешательства [3, 4].

Согласно данным Американской ассоциации урологов, основанным на исследовании обращений 900 900 пациентов в 418 госпиталей США, обращаемость за период пандемии снизилась на 1/5 в сравнении с показателями до начала распространения инфекции [5].

Отмечается, что в самой большой базе медицинских исследований PubMed с начала 2020 г. по 25 октября 2021 г. было опубликовано 189 502 статьи о SARS-CoV-2 и COVID-19 [6]. При этом мало внимания уделялось другим проблемам, связанным с урологией и патологией мочеполовой системы.

Большую озабоченность вызывает и тот факт, что, по данным зарубежной литературы, за время существования пандемии доступ стажеров к операциям был сильно ограничен [7]. Соответственно, новые медицинские кадры по хирургической дисциплине «урология» не готовились и не приходили взамен ушедшим, что могло катастрофически сказаться на и без того плачевном состоянии данной области.

Причина такого снижения хирургической активности в уроandroлогических учреждениях связана не только с выделением коек инфекционным больным, но и с целым рядом других факторов. Анестезиологи, присутствие которых необходимо для обеспечения обезболивания и поддержания жизнедеятельности пациентов, находящихся под наркозом, были вынуждены уходить в реанимационные отделения инфекционных стационаров. Кроме того, в условиях пандемии размещение прооперированных людей в одном отделении было связано с риском, так как не выявленная своевременно инфекция могла распространиться среди лиц с ослабленным иммунитетом (после общей анестезии и хирургического вмешательства) [8].

Урологи и андрологи в соответствии с приказами руководящих структур массово переквалифицировались в обслуживающий персонал моногоспиталей, куда поступали ковидные пациенты. В дальнейшем к снижению числа уроandroлогических операций привел и еще один печальный факт: многие специалисты, измотанные тяжелыми условиями работы, заболели тяжелыми формами коронавируса и скончались [9, 10].

Результаты исследования, проведенного среди медицинских работников Южной и Центральной Америки, показали, что, несмотря на принятые меры, более 40 % из них не были знакомы с необходимыми действиями по предупреждению распространения коронавирусной инфекции в урологическом отделении [11].

Изменился и режим оказания медицинской помощи хирургическим больным. Если ранее существовало правило, согласно которому любой пациент, нуждающийся в хирургическом вмешательстве, должен был получить его в течение 30 дней (при отсутствии противопоказаний), то в ходе пандемии это правило было пересмотрено [12, 13].

Сообщается, что в Италии в момент наибольшей вспышки пандемии значительно снизился уровень обращаемости в урологические отделения не только с целью планового вмешательства, но и в экстренных случаях [14]. Однако точно не известно, явилось ли это следствием переквалификации медицинских учреждений или влияния сопутствующего поражения коронавирусом.

На обращаемость во время пандемии оказывают влияние не только ограничения, введенные медицинским учреждением, но и факторы приоритетного обращения со стороны пациентов. Пандемия COVID-19 отразилась на восприятии пациентами медицинских приоритетов и риска заражения. Несмотря на то что многие стационары не ограничивали доступ к урологическим консультациям в отделении неотложной помощи или к неотложным урологическим процедурам, число обращений самих пациентов сильно снизилось. Например, с 22 февраля по 21 марта 2020 г. в одном из центров Италии было проведено 44 консультации уролога пациентам отделения неотложной помощи. За сопоставимый период с 23 февраля по 23 марта 2019 г. количество неотложных консультаций составило 162 без очевидных различий в распределении тяжести случаев [15]. Вероятно, пациенты боялись приходить в больницу, и некоторые из них могли решить остаться дома, даже если их урологическое состояние требовало срочного обследования.

Результаты другого исследования также подтверждают наличие у пациентов опасений заразиться новой коронавирусной инфекцией при обращении к специалисту. Всего в опрос было включено 332 пациента (51,5 % с онкологическими и 48,5 % с доброкачественными заболеваниями). Из них 47,9 % пациентов заявили, что отложили бы запланированное вмешательство при согласии врача (33,3 % против 63,4 %; $p < 0,001$), в то время как доля пациентов, которые предпочли бы отложить операцию более чем на 6 мес, была одинаково высокой как в группе с онкологическими, так и с доброкачественными заболеваниями (87 % против 80 %). На эти ответы влияли возраст пациента, оценка Американского общества анестезиологов (в группе онкологии) и основное урологическое заболевание (в группе доброкачественных заболеваний). Наконец, 182 (54,8 %) пациента считали риск заражения COVID-19 потенциально более опасным, чем риск отсрочки операции (37 % против 73 %; $p < 0,001$). При этом чем старше были пациенты, тем большую озабоченность они выражали [16].

Новая коронавирусная инфекция является агрессивным фактором для мочеполовой системы [17]. Более 40 % поступивших в стационар лиц с тяжелыми формами COVID-19 имеют аномальную протеинурию, а острая почечная недостаточность наблюдается в 20–40 % случаев среди всех поступивших в реанимацию

пациентов [18]. Следует отметить, что острая почечная недостаточность на фоне новой коронавирусной инфекции имеет более злокачественное течение [19].

Особые риски новый вирус несет для области трансплантологии [8]. В сложившейся ситуации большинство нефрологов рекомендуют лицам с почечными трансплантатами продолжать принимать ингибиторы кальциневрина и глюкокортикоиды, однако ограничить использование антипролиферативных препаратов [20].

Интересные данные приводят А.Д. Перлина и соавт. [21]. В ходе исследования 180 пациентов, прооперированных в разгар событий – с мая 2020 по февраль 2021 г., была отмечена значительно более низкая заболеваемость COVID-19 у пациентов, имевших клинические проявления вируса папилломы человека.

Патогенез влияния коронавирусной инфекции на мочеполовую систему

Согласно современным представлениям, влияние SARS-CoV-2 на функцию почек опосредовано целым комплексом патогенетических механизмов. Например, вызываемый агрессивный диурез для максимального выведения токсинов, образующихся при вирусной инфекции, и других опасных для жизнедеятельности веществ из организма больного приводит к развитию гиповолемии, что, в свою очередь, снижает скорость клубочковой фильтрации (метод сохранения жидкости в теле). Клинические проявления со стороны мочеполовой системы при новой коронавирусной инфекции могут варьировать от появления крови в моче до полного отказа почек, развития острой почечной недостаточности [22], а также различных нарушений репродуктивной системы.

Несмотря на то что именно легкие являются основным органом-мишенью для данного вируса, воспалительная реакция в респираторной системе вызывает глобальный ответ во всем организме [23]. Первичными нарушениями в организме, которые ведут к запуску патологического круга в легких и других органах, являются цитопатическое воздействие микроба, лимфопения и гипоксия. Кроме чрезмерной активации цитокинов, отмечается повышенная активация нейрогуморальных компонентов, а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Влияние этого комплекса изменений еще более усугубляет действие тормозящих скорость клубочковой фильтрации факторов. Воспалительный компонент травмирует почечную ткань и паренхиму [24, 25].

Ангиотензинпревращающий фермент II (ACE2), известный как клеточный рецептор коронавируса, играет важную роль в проникновении вируса в клетки посредством взаимодействия с S-белком микроорганизма. Помимо органов дыхания, повышение экспрессии ACE2 было выявлено в мочеполовой системе, включая клетки проксимальных канальцев почек

и слизистой мочевого пузыря, а также мужской репродуктивной системы, в том числе клетки Лейдига и семявыносящих протоков яичка [26].

Проведение длительной искусственной вентиляции легких также отрицательно сказывается на почках. На фоне изменения кислотно-щелочного баланса в организме (как следствие, нарушения газообмена в альвеолах) регуляторные системы почек ощущают угнетающее действие. Возникает патогенетический замкнутый круг. Для того чтобы поддерживать нормальный уровень pH в организме, почки вынуждены работать быстрее, что требует дополнительного содержания кислорода в крови. Это вызывает еще большую гипоксию, что приводит к увеличению уровня углекислого газа в крови. Кровь подкисляется еще больше [23].

Что касается патоморфологической картины поражения почек, то ряд исследований показывает развитие в них явлений аутолиза, а также доброкачественного гипертонического нефросклероза. Большую озабоченность вызывает и обнаружение в большинстве случаев в почечных клубочках обильных очагов тромбообразования и выпадения фибриновых нитей. Повышенное содержание в почечной ткани цитокинов наводит на мысль о развитии полиорганной недостаточности, вызванной аутоиммунным поражением. Эти факторы важно учитывать при планировании анестезиологического пособия и хирургического вмешательства у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [23].

С целью определения тяжести поражения функции почек при COVID-19 И.Т. Муркамилов и соавт. предлагают использовать уровень белка цистатина С [23]. Данный протеин является продуктом жизнедеятельности ядросодержащих клеток организма, его синтез происходит на постоянной основе. Однако уровень цистатина С в нормальных условиях практически полностью нивелируется в сыворотке крови под воздействием клубочковой фильтрации. При поражении же COVID-19 уровень протеина увеличивается и его обнаруживают в сыворотке.

Большое значение также придается и другому компоненту функционирования клеток – β_2 -микроглобулину. Это низкомолекулярный белок с молекулярной массой 11 800 Да. β_2 -микроглобулин присутствует на поверхности ядросодержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости (human leukocyte antigens, HLA). При нормальной клубочковой фильтрации этот компонент также выводится из организма, однако при поражении почек его содержание в сыворотке повышается [23]. Особенно эффективным является изучение этих двух показателей у лиц молодого возраста, так как при COVID-19 другие проявления поражения почек, как правило, стерты и не манифестируют.

Доказано влияние SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему посредством разных механизмов:

- прямое и не прямое воздействие за счет наличия ACE2 на клеточной поверхности различных клеток семенников, что повышает риск прямого поражения вирусом ткани яичка;
- через цитокиновый шторм;
- дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси вследствие нарушения работы клеток Лейдига и гипоталамуса;
- негативное влияние противовирусной и иммуномодулирующей терапии на функции яичек [27].

Т.И. Деревянко и С.В. Придчин описывают несколько клинических случаев развития острой урологической патологии на фоне COVID-19 – геморрагического инфаркта яичка [28]. При этом авторы подчеркивают, что, несмотря на наличие у пациентов артериальной гипертензии, а также сахарного диабета 2-го типа, критическое сгущение крови и другие предикторы развились именно на фоне воздействия SARS-CoV-2.

Особенности и трудности ведения хирургических больных, перенесших коронавирусную инфекцию нового типа

Согласно международным рекомендациям, в том числе признанным и в Российской Федерации, во время пандемии плановые операции должны быть отсрочены [13, 17]. В ходе проведения экстренных хирургических вмешательств рекомендовалось минимизировать объем операции, а также количество персонала в операционной с целью предотвращения его заражения. Также считается возможным дефицит персонала в условиях пандемии, так как приоритеты системы здравоохранения переориентированы на устранение последствий COVID-19 [29].

В Великобритании при планировании распределения пациентов с COVID-19 еще до того, как пандемия достигла границ Соединенного Королевства, урологические учреждения были первыми в очереди на переквалификацию персонала [30, 31]. Врачам-урологам рекомендовалось разделить пациентов с урологической патологией на 3 группы в зависимости от важности проведения вмешательства:

- онкоурологические пациенты – первостепенная важность;
- неонкологические больные;
- доброкачественное течение – мужское бесплодие и недержание мочи.

Опрос 1004 врачей, работавших в стационарах Южной и Северной Америки, Европы и Азии, показал, что 41 % из них перенесли инфекцию на рабочем месте [32]. При этом 13 % работников признались, что не носили хирургическую маску в ходе общения с больными урологического профиля, так как это пугает пациентов. Любопытно, что, согласно данным опроса, 28 % амбулаторных вмешательств, 30 % обследований и около трети урологических операций выполнялось в госпиталях с задержкой до 8 нед и более.

В ходе опроса 235 оперирующих урологов из 44 стран мира было установлено, что во время пандемии не отменялись лишь онкоурологические операции, в то время как другие вмешательства (паллиативное лечение) отменялись более чем в половине случаев [33]. Отмечена взаимосвязь между частотой заболеваемости COVID-19 и проведением паллиативной терапии: чем выше было распространение инфекции, тем реже проводилось в стране плановое лечение онкоурологических больных.

Некоторые специалисты предлагали расширить показания к выполнению роботизированных операций, так как при этом снижался риск заражения SARS-CoV-2 [34]. Отмечалось, что при лапароскопических и роботизированных операциях случаи заражения коронавирусом не зафиксированы [35, 36]. Кроме того, рекомендовалось использовать методы анестезии, до минимума уменьшающие аэрозолизацию вируса.

Исследование R. Abaza и соавт. показало высокую эффективность внедрения роботизированных вмешательств как во время пандемии, так и в постковидный период [36]. Специалисты рассмотрели эффективность выполнения роботизированных операций во время ограничений, касавшихся распространения COVID-19 в Огайо в период с 17 марта по 5 июня 2020 г., и сравнили их с роботизированными процедурами до начала пандемии, а также после снятия ограничений. Роботизированные вмешательства выполнялись во всех случаях – как в диагностических, так и в лечебных целях. Во время ограничений, связанных с COVID-19, было выполнено 89 роботизированных операций по сравнению с 1667 такими же операциями, выполненными за соответствующий период до начала пандемии, и 42 – в течение следующего месяца после снятия ограничений. Среди пациентов, прооперированных в период пандемии, 98 % (87/89) предпочли выписку в тот же день после проведения операции по сравнению с 52 % пациентов, которых оперировали до начала распространения вируса ($p < 0,00001$). После пандемии отмечалось более высокое число желающих выписки в день операции – 98 % (41/42). Протоколы лечения пациентов после проведения роботизированных операций эффективно применялись во время пандемии без увеличения числа осложнений или повторных госпитализаций. Роботизированная хирургия являлась эффективным способом обслуживания пациентов в период ограничительных мер (несмотря на сокращение количества больничных коек), когда минимизация времени пребывания в стационаре важна для защиты послеоперационных пациентов от инфекции. Авторы отмечают, что отношение пациента является основным фактором внедрения роботизированной хирургии, поскольку доля пациентов, выбравших однодневное пребывание в стационаре, была намного выше до начала пандемии. Рассмотрение однодневной

госпитализации в долгосрочной перспективе может быть оправдано для экономии средств даже при отсутствии распространения нового вируса [36].

Многие зарубежные больницы перешли к использованию телемедицины в консультировании и даже при проведении хирургических вмешательств в урологии, так как эта методика снижает вероятность заболеваемости до минимума [37].

Преимущества в период пандемии имели и мини-инвазивные вмешательства. В частности, более низкая заболеваемость и короткое пребывание в стационаре, которые характерны для лапароскопических операций, представлялись явным преимуществом в период, когда системы здравоохранения были перегружены до предела. Другие значимые аспекты, которые стоит отметить:

- минимизация кровопотери, что особенно важно в период, когда не хватает кровоснабжения из-за самоизоляции и карантина;
- отсрочка проведения эндоскопии может увеличить очереди ожидания с двойным эффектом: задержка диагностики и лечения с возможным прогрессированием заболевания и потенциальными юридическими проблемами для больниц и систем здравоохранения, поскольку нет достаточного уровня доказательств, оправдывающих такое радикальное изменение в обычном режиме [38, 39].

В исследовании, включавшем 77 плановых мини-инвазивных вмешательств, проведенных в начале пандемии COVID-19 в Италии, было отмечено, что при использовании лапароскопических операций не было установлено ни одного случая заражения как пациентов, так и медперсонала [40].

Оценка результатов исследования деятельности 51 урологического центра, где проводились хирургические операции как урологического, так и андрологического профиля, показала, что количество операций и ежедневных вмешательств резко сократилось к 3-й неделе пандемии в государственных больницах и специализированных центрах, однако ежедневная урологическая практика в частных больницах на протяжении всего периода пандемии была одинаковой [41]. При сравнении загруженности урологических подразделений в период пандемии с тем же временным интервалом 2019 г. наблюдалось огромное снижение всех переменных в период пандемии. Однако было обнаружено, что объем временных мер, таких как стентирование мочеточников, установка нефростомы и чрескожная цистостомия, увеличивался во время пандемии COVID-19 по сравнению с нормальной жизнью.

В.И. Вечорко и соавт. на основании 3-месячного опыта ведения пациентов с острой урологической патологией, требующей экстренного вмешательства (483 операции), сделали вывод, что больших различий при ведении данной категории пациентов нет [13].

Однако требуются дополнительные материалы и дальнейшие исследования.

К такому же выводу пришли M. Soytaş и соавт. на основании опыта проведения хирургических вмешательств в урологическом стационаре в период пандемии: 65 из 160 вмешательств были малоинвазивными или открытыми оперативными вмешательствами, 95 – безоперационными амбулаторными вмешательствами; кроме того, выполнены 777 амбулаторно-поликлинических вмешательств. По уровню приоритетности 33 случая были экстренными и высокоприоритетными, 32 – промежуточными и низкоприоритетными. Карантин и диспансерное наблюдение по COVID-19 проводили не менее 1 нед у 22 (33,8 %) пациентов, оперированных на последней неделе; 43 (66,2 %) пациента, оперированные в предшествующие 4 нед, наблюдались не менее 2 нед. Послеоперационных осложнений, связанных с COVID-19, в период после операции выявлено не было. Авторы подчеркивают, что при соблюдении стандартных правил безопасности выполнение как мини-инвазивных вмешательств, так и операций со стандартным доступом не представляет большой опасности для врача и пациента [42].

Результаты исследования частоты заражения пациентов, перенесших роботизированную радикальную простатэктомию, показали отсутствие риска заражения при выполнении данного вида вмешательства [43]. Это ставит под сомнение актуальность опасений по поводу повышенного риска аэрозолизации при десуффляции, особенно в роботизированной хирургии. Более того, роботизированная хирургия позволяет персоналу находиться на большем удалении от пациента и друг от друга по сравнению с лапароскопическими и открытыми операциями, способствуя лучшему социальному дистанцированию в операционной.

Ситуацию в России достаточно хорошо характеризует исследование, проведенное в 2020 г. среди врачей-урологов. В опросе приняли участие 1023 уролога-андролога, работавших во время пандемии в клиниках Российской Федерации. Врачам было предложено ответить на 6 вопросов, касающихся их работы в период пандемии COVID-19. Около 1/5 опрошенных урологов сообщили о полном прекращении оказания уроандрологической помощи, при этом 43 % специалистов перешли на оказание консультативной помощи через телефонные звонки, а также посредством телесвязи. Резко снизилось количество плановых оперативных вмешательств. Только 8 % специалистов отметили, что оперативная деятельность за период пандемии не снизилась, тогда как 55 % сообщили, что она вовсе отсутствовала. Что касается мнения по поводу мер предосторожности, то 75 % врачей считают, что тестирование на COVID-19 необходимо проводить до госпитализации пациента, 6 % – в условиях стационара, лишь 17 % опрошенных считают это необязательным пунктом [44].

В ходе опроса 60 врачей из разных стран Европы 72 % признались, что перешли на телемедицину во время пандемии [45]. Что касается мочекаменной болезни, то 89,4 % опрошенных специалистов изменили тактику ведения пациентов с конкрементами, используя технологию дренирования, с целью отсрочить вмешательство по их удалению. В то же время 10,6 % врачей продолжали выполнять стандартное вмешательство даже во время разгара пандемии. Врачи также признали, что после снижения показателей заболеваемости хирургическая тактика и анестезиологическое пособие в урологии изменились на 100 % более чем в половине случаев.

Анализ хирургической деятельности ординаторов-урологов в Португалии показал следующие результаты [46]. В опросе приняли участие 43 (54,4 %) практикующих ординатора, 81 % из них сообщили о снижении активности оказания помощи в амбулаторных условиях более чем на 75 %, в области проведения диагностических процедур – на 48,8 %, в эндоскопической хирургии – на 29,3 %, в лапароскопической/роботизированной хирургии – на 67,5 % и на 17,5 % в открытой хирургии. Учитывая то, что пандемия COVID-19 отразилась на учебных программах по урологии, 32,6 % респондентов планировали продлить ординатуру. Значительное число врачей, по данным опроса, в период пандемии тратили больше времени на разработку исследовательских проектов или непрерывное медицинское образование по сравнению с периодом до пандемии ($p = 0,012$). Эти факты свидетельствуют не только об ухудшении оказания урологической помощи в настоящий момент, но и об ухудшении перспектив в будущем, так как ординаторы не имели возможности проходить практику.

Серьезное влияние пандемии на подготовку ординаторов-урологов было отмечено в Испании и Южной Америке. В ходе опроса, проведенного среди респондентов из 18 стран, 82 % ответили, что деятельность их урологического отделения была значительно сокращена, выполнялись только неотложные хирургические вмешательства; 15 % респондентов отметили, что урологическая деятельность была полностью прекращена, а персонал закреплен за пациентами с COVID-19; у 3 % продолжалась обычная деятельность в учреждениях, как до начала пандемии. Аналогичным образом 75 % заявили, что качество их хирургического обучения снизилось, 93 % получали урологическую информацию с помощью таких инструментов, как Skype, встречи в ZOOM, Cisco Webex, которые являлись наиболее используемыми методами веб-семинаров. Несмотря на технологический бум, 65 % ответили, что их академическая подготовка была частично или полностью снижена. Большинство опрошенных врачей считают, что период ординатуры должен быть продлен для достижения образовательных целей [47].

Кардинально противоположного мнения придерживается группа итальянских урологов под руководством R. Samprì [48]. Авторы оценили ежегодную долю высокоприоритетных онкоурологических операций в 3 крупных итальянских медицинских центрах. Из 2387 крупных онкологических операций 32,3 % были классифицированы как высокоприоритетные (12,6 % – радикальная нефруретерэктомия, 17,3 % – нефрэктомия, 33,9 % – радикальная простатэктомия, 36,2 % – радикальная цистэктомия). Кроме того, 26,4 % высокоприоритетных крупных онкологических операций были выполнены у пациентов с более высоким периоперационным риском (оценка Американского общества анестезиологов ≥ 3), причем радикальная цистэктомия в наибольшей степени приходилась на эту когорту (50 %). Было обнаружено, что примерно 2/3 плановых онкоурологических операций можно безопасно отложить или заменить на другой метод лечения, когда доступность ресурсов здравоохранения ограничена.

Изменения в подходах к лечению онкоурологических пациентов

A. Ingels и соавт. на основе изучения результатов хирургического лечения 552 пациентов в 8 урологических стационарах Парижа в течение месяца определили необычайно высокую смертность у лиц, перенесших COVID-19 либо болевших им [49]. Смертельные исходы были отмечены более чем в 10 % случаев, что свидетельствует, по мнению авторов, о высоком риске проведения хирургических вмешательств на мочеполовой системе в условиях пандемии.

Нужно помнить о том, что урологические пациенты с онкологическими заболеваниями более подвержены рискам, связанным с коронавирусной инфекцией и оперативным вмешательством, так как иммуносупрессия увеличивает риск заражения пациентов SARS-CoV-2, а также усиливает тяжесть течения патологии. Так, по данным французского онкологического центра [50], с января по июнь 2020 г. в его стенах было выполнено 1835 операций по сравнению с 2029 операциями в 2019 г., что на 9,56 % меньше из-за значительного сокращения числа вмешательств в апреле и мае 2020 г. Во время пика пандемии наблюдалось существенное снижение числа выполненных операций на груди (16,47 %) и по реконструкции груди (33,22 %). Напротив, показатели по гинекологическим и урологическим вмешательствам не снизились в течение этого полугодичного периода из-за увеличения активности (37,04 %) в июне 2020 г. При общем увеличении активности в урологической сфере на 10,3 % значительных колебаний не было. Уровень амбулаторных госпитализаций в 2020 г. был ниже – 38,15 % против 41,4 % в 2019 г.

Изучение данных в целом по Европе показало, что лечение основных урологических видов рака резко

изменилось из-за пандемии COVID-19, при этом большинство европейских центров (82 %) заявили, что они «сильно» или «очень сильно» пострадали от пандемии. Онкоурологические консультации по поводу впервые диагностированного рака и последующее наблюдение были сокращены более чем вдвое или почти прекращены в 55 и 71 % центров соответственно. Количество биопсий предстательной железы сократилось на 62 % – в среднем на 23 биопсии в месяц. Учитывая агрессивный характер уротелиального рака, ограничение для трансуретральных резекций опухолей мочевого пузыря было меньшим, но все же значительным (46 %), со средним снижением на 12 процедур в месяц [51].

В марте 2020 г. в Европе наблюдалось резкое сокращение числа крупных онкоурологических операций. Число радикальных простатэктомий, радикальных цистэктомий, радикальных/частичных нефрэктомий и нефроуретерэктомий уменьшилось на 53, 41, 53 и 52 % соответственно. Большинство радикальных простатэктомий выполнялось с помощью роботизированной техники в специализированных центрах, но ограничения особенно коснулись доступа к роботу. По оценкам центров, проведение >50 % онкоурологических процедур задерживалось на 30 и более дней с момента постановки диагноза, что являлось рекомендуемым периодом времени, в течение которого определено следовало проводить лечение вновь диагностированных случаев [52].

Это вызывает особую озабоченность, поскольку задержка с лечением ставит под угрозу онкологические исходы и отразится на будущих пациентах, которые также пострадают из-за удлинения очередей.

После окончания кризиса, вызванного COVID-19, системам здравоохранения придется разработать стратегии, чтобы наверстать упущенное. Учитывая аналогичные темпы снижения нормальной активности по сравнению с тем, что наблюдалось в марте 2020 г., специалисты попытались оценить медицинские возможности, которые потребуются для того, чтобы справиться с онкоурологическими вмешательствами, отложенными в связи с пандемией [53].

В ходе анализа деятельности 5 медицинских центров Германии были отмечены значительные изменения в организации лечения онкоурологической патологии. У 24 (14,8 %) из 162 пациентов системное лечение было отложено более чем на 2 нед. Большинство из них получали иммуноонкологическое лечение (13 (54,2 %) из 24, $p = 0,746$). Анализы крови откладывались или отменялись значительно чаще у пациентов, которым проводилась иммуноонкологическая терапия, но с небольшой величиной эффекта (21,1 %, $p = 0,042$, $V = 0,230$). Больше всего пострадало лечение пациентов с почечно-клеточным (12 (16,4 %) из 73) и уротелиальным раком (7 (21,9 %) из 32) [54].

Отмечено, что в ближайшем будущем число онкоурологических операций должно резко возрасти в связи с необходимостью лечения всех пациентов, находящихся в листе ожидания. Поскольку объемы оказания хирургической помощи в каждом учреждении не могут увеличиваться сверх определенного предела, это будет сложной, но важной задачей, которую необходимо решить, поскольку доступ к ресурсам будет поэтапным и конкурентным. В то же время задержки в листе ожидания также могут иметь серьезные последствия с точки зрения беспокойства пациентов [55].

I. Tachibana и соавт. в исследовании 2020 г. отметили, что у пациентов, страдающих раком предстательной железы, могут развиваться серьезные осложнения заболевания COVID-19 наряду с повышенным риском послеоперационной заболеваемости и смертности. В связи с этим они рекомендовали уделять особое внимание ведению онкологических больных, но большинство видов лечения при этом отложить. Если процедуру нельзя отложить, ее следует адаптировать к текущей ситуации. При этом предлагалось применять самые короткие режимы лучевой терапии, а хирургические процедуры должны соответствовать рекомендациям основных хирургических ассоциаций [55].

Высокий риск заражения у пациентов с локализацией образований в предстательной железе подтверждали и другие исследования [56]. Высокая смертность у этой категории онкологических больных вынуждала специалистов быть более осторожными при принятии решений о проведении операции. После надлежащей сортировки и для снижения распространения вируса пациенты, у которых был диагностирован рак предстательной железы, должны находиться под наблюдением с использованием технологий телемедицины, их образ жизни должен быть адаптирован к существующей ситуации, должны быть приняты меры социального карантина. Если стратификация риска предполагала, что лечение должно быть запланировано, могла быть начата андроген-депривационная терапия или проведено хирургическое вмешательство либо лучевая терапия.

Прогноз при раке предстательной железы, как правило, благоприятный, поэтому, по мнению L. R. Sanchez и соавт., в большинстве случаев биопсию можно безопасно отложить до 6 мес без влияния на исходы выживания. Таким образом, у большинства пациентов с локализованным раком предстательной железы было возможно активное наблюдение или проведение гормональной терапии до тех пор, пока не было пересмотрено местное радикальное лечение. На стадиях метастатического и кастрационно-резистентного рака у пациентов с высоким риском авторы предлагали рассмотреть возможность добавления препаратов, нацеленных на рецепторы андрогенов (абиратерон, апалутамид, даролутамид или энзалутамид), к андроген-депривационной терапии.

Напротив, таких методов, как химиотерапия, иммунотерапия и терапия радием-223, рекомендовали избегать в связи с гематологической токсичностью и риском заражения COVID-19 из-за иммунодепрессии [57].

Совершенно другая тактика предлагалась при ведении пациентов с раком полового члена. N.C. Casco и соавт. [58], учитывая редкость и тяжесть поражения онкологическим процессом именно этой области, рекомендовали ряд мер, направленных на немедленное и безопасное лечение этой группы пациентов. Необходимо гистологическая диагностика на локальной стадии развития процесса, прежде чем предлагать какой-либо вариант лечения. В случае поверхностного неинвазивного заболевания и при отсутствии поражения лимфатических узлов может быть эффективным местное лечение. У отдельных пациентов лучевая терапия может быть органосохраняющим подходом с хорошими результатами. Хирургическое лечение, не подлежащее отсрочке, должно проводиться опытным хирургом и по возможности амбулаторно. При наличии показаний к хирургическому лечению его не следует откладывать, так как это имеет решающее значение для выживания пациента. Последующее наблюдение ав-

торы предлагали осуществлять посредством телемониторинга.

Заключение

Таким образом, представленные данные показывают противоречивые позиции специалистов из разных стран в отношении желательности проведения хирургических вмешательств во время распространения COVID-19, а также мер профилактики. Использование мини-инвазивных и роботизированных вмешательств позволяло избежать распространения коронавируса нового типа, однако многие исследователи полагают, что пневмоперитонеум, применявшийся в ходе эндовидеохирургических операций, мог вызвать аэрозольное распространение SARS-CoV-2. Все эти противоречия показывают необходимость проведения дополнительных клинических исследований, разработки новых руководств с целью сведения к минимуму распространения коронавируса нового типа. Особую важность такие исследования приобретают и потому, что, по прогнозам большинства ученых, COVID-19 имеет тенденцию к превращению в сезонное заболевание, т.е. с этой патологией придется сталкиваться ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдурахимов А.Х., Херай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. *Re-health journal* 2021;12(4):61–74. Abdurahimov A.Kh., Khegay L.N., Yusupova Sh.K. COVID-19 and its complications. *Re-health journal* 2021;12(4):61–74. (In Russ.).
2. Proietti S., Gaboardi F., Giusti G. Endourological stone management in the era of the COVID-19. *Eur Urol* 2020;78(2):131–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.042
3. Бердичевский В.Б. Насколько достижимы ожидания врача-уролога и его пациента в условиях пандемии COVID-19? *Университетская медицина Урала* 2021;7(3):15–7. Berdichevsky V.B. How achievable are the expectations of a urologist and his patient in the context of the COVID-19 pandemic? *Universitetskaya meditsina Urala = University Medicine of the Urals* 2021;7(3):15–7. (In Russ.).
4. Hughes T., Ho H.C., Shariat S.F. et al. Where do urologists stand in the era of novel coronavirus-2019 disease. *Curr Opin Urol* 2020;30(4):610–6. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000786
5. Lewicki P., Basourakos S.P., Al Hussein Al Awamh B. et al. Estimating the impact of COVID-19 on urology: data from a large nationwide cohort. *Eur Urol Open Sci* 2021;25:52–6. DOI: 10.1016/j.euro.2021.01.006
6. Woodhouse C. Which developments in urology have you missed amongst all the COVID-19 papers? *Trends in Urology & Men's Health* 2022;13(1):2–6. DOI: 10.1002/tre.833
7. Деланьян М.М., Уджуху И.А. Влияние COVID-19 на хирургическую подготовку. Материалы III Международной научно-практической конференции «Проблемы обеспечения безопасности (Безопасность-2021)». Майкоп, 2021. С. 276–281. Delanyan M.M., Udzhukhu I.A. The impact of COVID-19 on surgical preparation. *Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference “Problems of security (Security-2021)”*. Maykop, 2021. P. 276–281. (In Russ.).
8. Денисов В.К., Онищенко Е.В., Захаров В.В. и др. Диализ и трансплантация почек в условиях пандемии COVID-19. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2021;23(S):151. Denisov V.K., Onischenko E.V., Zakharov V.V. et al. Dialysis and kidney transplantation in the context of the COVID-19 pandemic. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2021;23(S):151. (In Russ.).
9. Kunz Y., Horninger W., Pinggera G.M. Are urologists in trouble with SARS-CoV-2? Reflections and recommendations for specific interventions. *BJU Int* 2020;126(6):670–8. DOI: 10.1111/bju.15141
10. Ho H.C., Hughes T., Bozlu M. et al. What do urologists need to know: diagnosis, treatment, and follow-up during COVID-19 pandemic. *Turk J Urol* 2020;46(3):169–77. DOI: 10.5152/tud.2020.20119
11. Autrán-Gómez A.M., Tobia I., Molina R.C. et al. Exploring urological experience in the COVID-19 outbreak: American Confederation of Urology (CAU) survey. *Int Braz J Urol* 2020;46(Suppl 1):156–64. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S119
12. Варзин С.А. Нужно ли перепрофилировать больницы в период эпидемии COVID-19? *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения* 2020;15(1):491–6. Varzin S.A. Is it necessary to redesign hospitals during the COVID-19 epidemic? *Zdorovye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them* 2020;15(1):491–6. (In Russ.).

13. Вечорко В.И., Аносов В.Д., Силаев Б.В. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний у пациентов с COVID-19. *Вестник РГМУ* 2020;3:71–6. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.038
Vechorko V.I., Anosov V.D., Silaev B.V. Diagnosis and treatment of acute surgical diseases in patients with COVID-19. *Vestnik RGMU = Bulletin of the Russian State Medical University* 2020;3:71–6. (In Russ.). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.038
14. Porreca A., Colicchia M., D'Agostino D. et al. Urology in the time of coronavirus: reduced access to urgent and emergent urological care during the coronavirus disease 2019 outbreak in Italy. *Urol Int* 2020;104(7–8):631–6. DOI: 10.1159/000508512
15. Morlacco A., Motterle G., Zattoni F. The multifaceted long-term effects of the COVID-19 pandemic on urology. *Nat Rev Urol* 2020;17(7):365–7. DOI: 10.1038/s41585-020-0331-y
16. Campi R., Tellini R., Grosso A.A. et al. Deferring elective urologic surgery during the COVID-19 pandemic: the patients' perspective. *Urology* 2021;147:21–6. DOI: 10.1016/j.urology.2020.09.015
17. Агравал А., Зоккали К., Джа В. Обеспечение оптимальной медицинской помощи людям с заболеваниями почек во время пандемии COVID-19. *Нефрология и диализ* 2020;22(2):151. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-151-151
Agrawal A., Zokkali K., Jah V. Ensuring optimal health care for people with kidney disease during the COVID-19 pandemic. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2020;22(2):151. (In Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-151-151
18. Вишнева Е.М., Казеян Г.Р., Шуйтасова А.М. Функция почек у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией. *MEDICUS* 2021;2:23–9.
Vishneva E.M., Kazeyan G.R., Shuytasova A.M. Renal function in patients with COVID-19 associated pneumonia. *MEDICUS* 2021;2:23–9. (In Russ.).
19. Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. и др. Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения. *Медицинский совет* 2022;16(1):134–41. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-134-141
Borisova O.V., Makovetskaya G.A., Mazur L.I. et al. COVID-19 Pandemic and Kidney Injury in Children: A Review of the Literature and Own Regional Observations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2022;16(1):134–41. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-134-141
20. Комиссаров К.С., Чеботарева Т.К., Калачик О.В. Инфекция COVID-19 и реципиенты почечного трансплантата: варианты коррекции иммуносупрессии и лечения. *Рецепт* 2020;4:502–7. DOI: 10.34883/PI.2020.23.4.004
Komissarov K.S., Chebotareva T.K., Kalachik O.V. COVID-19 infection and kidney transplant recipients: options for correcting immunosuppression and treatment. *Retsept = Recipe* 2020;4:502–7. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2020.23.4.004
21. Перлина А.Д., Александров И.В., Прокопенко Е.И. и др. Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки. *Альманах клинической медицины* 2021;49(8):509–15. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-066
Perlina A.D., Alexandrov I.V., Prokopenko E.I. et al. Possible impact of skin diseases of viral etiology and other viral infections on the incidence and severity of COVID-19 in patients after kidney transplantation. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2021;49(8):509–15. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-066
22. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А., Ситовская Д.А. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19. *Нефрология* 2020;24(5):97–107. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-97-107
Litvinov A.S., Savin A.V., Kukhtina A.A., Sitovskaya D.A. Clinical and morphological parallels of lung and kidney damage in COVID-19. *Nefrologiya = Nephrology* 2020;24(5):97–107. (In Russ.). DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-97-107
23. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Клинико-функциональные проявления COVID-19 у лиц молодого возраста: в фокусе субклиническое поражение почек. *The Scientific Heritage* 2021;70(2):26–34.
Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Clinical and functional manifestations of COVID-19 in young people: focus on sub-clinical kidney damage. *The Scientific Heritage* 2021;70(2):26–34. (In Russ.).
24. Wu Z., Zhang Z., Wu S. Focus on the crosstalk between COVID-19 and urogenital systems. *J Urol* 2020;204(1):7–8. DOI: 10.1097/JU.0000000000001068
25. Павлов В.Н., Тарасенко А.И., Папоян А.О. и др. Острое повреждение почек в патогенезе коронавирусной инфекции. *Урология* 2021;2:116–9. DOI: 10.18565/urology.2021.2.116-119
Pavlov V.N., Tarasenko A.I., Papoyan A.O. et al. Acute kidney injury in the pathogenesis of coronavirus infection. *Urologiya = Urology* 2021;2:116–9. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.2.116-119
26. Сивков А.В., Корякин А.В., Сиягин А.А. и др. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):18–23. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23
Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A. et al. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;4:18–23. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23
27. Ardestani Zadeh A., Arab D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *J Mol Histol* 2021;52(5):869–78. DOI: 10.1007/s10735-021-10003-3
28. Деревянко Т.И., Придчин С.В. Геморрагический инфаркт яичка как осложнение COVID-19 (SARS-CoV-2). *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(2):70–2. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-70-72
Derevianko T.I., Pridchin S.V. Hemorrhagic testicular infarction as a complication of COVID-19 (SARS-CoV-2). *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(2):70–2. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-70-72
29. De la Reza M.T., Autrán-Gómez A.M., Tardío G.U. et al. Emergency surgery in urology during the COVID-19 pandemic. *Int Braz J Urol* 2020;46(suppl 1):201–6. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S125.
30. Ahmed K., Hayat S., Dasgupta P. Global challenges to urology practice during the COVID-19 pandemic. *BJU Int* 2020;125(6):E5–6. DOI: 10.1111/bju.15082
31. Cicerello E., Mangano M.S., Cova G. et al. Urological emergency activities during COVID-19 pandemic: our experience. *Arch Ital Urol Androl* 2020;92(4):282. DOI: 10.4081/aiua.2020.4.282
32. Teoh J.Y.C., Ong W.L.K., Gonzalez-Padilla D. et al. A global survey on the impact of COVID-19 on urological services. *Eur Urol* 2020;78(2):265–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.05.025
33. Dotzauer R., Böhm K., Brandt M.P. et al. Global change of surgical and oncological clinical practice in urology during early COVID-19 pandemic. *World J Urol* 2021;39(9):3139–45. DOI: 10.1007/s00345-020-03333-6
34. Huddy J.R., Crockett M., Nizar A.S. et al. Experiences of a “COVID protected” robotic surgical centre for colorectal and urological cancer in the COVID-19 pandemic. *J Robot Surg* 2022;16(1):59–64. DOI: 10.1007/s11701-021-01199-3
35. Steward J.E., Kitley W.R., Schmidt C.M., Sundaram C.P. Urologic surgery and COVID-19: how the pandemic is changing the way we operate. *J Endourol* 2020;34(5):541–9. DOI: 10.1089/end.2020.0342
36. Abaza R., Kogan P., Martinez O. Impact of the COVID-19 crisis on same-day discharge after robotic urologic surgery. *Urology* 2021;149:40–5. DOI: 10.1016/j.urology.2021.01.012
37. Shinder B.M., Patel H.V., Sterling J. et al. Urologic oncology surgery during COVID-19: a rapid review of current triage guidance documents. *Urol Oncol* 2020;38(7):609–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.017

38. Grasso A.A.C., Massa T.G., Castelnovo M. The impact of COVID-19 pandemic on urological emergencies: a multicenter experience on over 3,000 patients. *Urol Int* 2021;105(1–2):17–20. DOI: 10.1159/000511757
39. Gravas S., Fournier G., Oya M. et al. Prioritising urological surgery in the COVID-19 era: a global reflection on guidelines. *Eur Urol Focus* 2020;6(5):1104–10. DOI: 10.1016/j.euf.2020.06.006
40. Dotterel G., Dal Moro F., Zanolto N. et al. Minimally invasive urologic surgery is safe during COVID-19: experience from two high-volume centers in Italy. *J Robot Surg* 2020;14(6):909–11. DOI: 10.1007/s11701-020-01099-y
41. Bozkurt O., Sen V., Irer B. et al. Nation-wide analysis of the impact of Covid-19 pandemic on daily urology practice in Turkey. *Int J Clin Pract* 2021;75(4):137–8. DOI: 10.1111/ijcp.13735
42. Soytaş M., Boz M.Y., Guzelburc V. et al. Analysis of patients undergoing urological intervention amid the COVID-19: experience from the pandemic hospital. *Int Urol Nephrol* 2020;52(11):2059–64. DOI: 10.1007/s11255-020-02553-4
43. Condon B., Whish-Wilson T., Davis N.F., Lawrentschuk N. Implications of COVID-19 on urological laparoscopic surgery. *Future Oncol* 2020;16(26):1941–5. DOI: 10.2217/fon-2020-0533
44. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Малхасян В.А. и др. COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):13–7. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17
Pushkar D.Y., Kasyan G.R., Malkhasyan V.A. et al. COVID-19: impact on the urological service of the Russian Federation. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;4:13–7. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17
45. Tefik T., Guven S., Villa L. et al. Urolithiasis practice patterns following the COVID-19 pandemic: overview from the EULIS Collaborative Research Working Group. *Eur Urol* 2020;78(1):e21–e4. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.057
46. Teixeira V.L., Cabral J., Mendes G. et al. How the COVID-19 pandemic changed urology residency – a nationwide survey from the Portuguese resident’s perspective. *Cent Eur J Urol* 2021;74(1):121–7. DOI: 10.5173/cej.2021.0278.R1
47. McDermott A., O’Kelly J., de Barra E. et al. Perioperative outcomes of urological surgery in patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Urol* 2020;78(1):118–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.05.012
48. Campi R., Amparore D., Capitano U. et al. Assessing the burden of nondeferrable major uro-oncologic surgery to guide prioritisation strategies during the COVID-19 pandemic: insights from three Italian high-volume referral centres. *Eur Urol* 2020;78(1):11–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.054
49. Ingels A., Bibas S., Abdessater M. et al. Urology surgical activity and COVID-19: risk assessment at the epidemic peak the parisian multicenter experience. *BJU Int* 2020;126(4):436–40. DOI: 10.1111/bju.15164
50. Houvenaeghe G., Barrou J., Sabiani L. et al. Surgical oncologic activity before, during and after pandemic COVID-19 period in a French Cancer Center. *J Surg Res* 2020;3(4):370–81. DOI: 10.26502/jsr.10020091
51. Motterle G., Morlacco A., Iafrate M. et al. The impact of COVID-19 pandemic on urological emergencies: a single-center experience. *World J Urol* 2021;39(6):1985–9. DOI: 10.1007/s00345-020-03264-2
52. Bhambhani H.P., Tijerina J.D., Parham M.J. et al. Public interest in elective urological procedures in the COVID-19 pandemic: a Google trends analysis. *Urol Practice* 2020;7(6):496–501. DOI: 10.1097/UPI.0000000000000179
53. Struck J.P., Schnoor M., Schulze A. et al. Impact of COVID-19 crisis on medical care of patients with metastasized uro-oncologic disease under systemic cancer therapy: a multicenter study in German university hospitals. *World J Urol* 2022;40(2):409–18. DOI: 10.1007/s00345-021-03868-2
54. Li Y., Yang S., Peng D. et al. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *World J Clin Cases* 2020;8(20):4726–34. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4726
55. Tachibana I., Ferguson E.L., Mahenthiran A. et al. Delaying cancer cases in urology during COVID-19: review of the literature. *J Urol* 2020;204(5):926–33. DOI: 10.1097/JU.0000000000001288
56. Dovey Z., Mohamed N., Gharib Y. et al. Impact of COVID-19 on prostate cancer management: guidelines for urologists. *Eur Urol Open Sci* 2020;20:1–11. DOI: 10.1016/j.euro.2020.05.005
57. Sanchez L.R., Cathelineau X., Pinto A.M.A. et al. Clinical and surgical assistance in prostate cancer during the COVID-19 pandemic: implementation of assistance protocols. *Int Braz J Urol* 2020; 46(suppl 1):50–61. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S106
58. Casco N.C., Carmona M.J., Soto A.J. Therapeutic and surgical indications for patients with penile cancer in the COVID-19 era. *Int Braz J Urol* 2020;46(suppl 1):86–92. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S110

Вклад авторов

З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов, Ф.З. Кадырова, Г.М. Мушукья: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; К.В. Гагай: научное редактирование текста статьи.

Authors’ contributions

Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, F.Z. Kadyrova, G.M. Mushukiya: review of publications on the topic of the article, article writing; K.V. Gagai: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>
М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>
С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>
Ф.З. Кадырова / F.Z. Kadyrova: <https://orcid.org/0009-0009-3289-9800>
Г.М. Мушукья / G.M. Mushukiya: <https://orcid.org/0009-0009-7896-2924>
К.В. Гагай / K.V. Gagai: <https://orcid.org/0000-0002-7685-5844>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.11.2022. **Принята к публикации:** 26.03.2023.

Article received: 27.11.2022. **Accepted for publication:** 26.03.2023.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-41-48



Новые возможности клеточной и ударно-волновой терапии в восстановлении эректильной функции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: обзор литературы

М.В. Епифанова^{1,2}, А.А. Костин¹, Е.В. Гамеева^{1,2}, А.А. Грицкевич^{1,3}, С.А. Артеменко¹, А.А. Епифанов⁴

¹Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Майя Владимировна Епифанова epifanova_maya@mail.ru

В 2021 г. в западных странах рак предстательной железы впервые занял 1-е место среди других онкологических заболеваний по числу выявленных новых случаев. Радикальная простатэктомию до сих пор является методом выбора в целях радикальной терапии рака предстательной железы. Важной нерешенной проблемой остается реабилитация данной популяции мужчин, так как у подавляющего числа пациентов в послеоперационном периоде развиваются сексуальная дисфункция и расстройства мочеиспускания, что значительно снижает качество жизни. Это обстоятельство обуславливает актуальность поиска и разработки новых подходов к восстановлению эректильной функции после радикальной простатэктомии. В данном обзоре литературы представлены результаты поиска публикаций в российских и международных базах данных по вопросам лечения эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии с помощью аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эректильная дисфункция, реабилитация, радикальная простатэктомию, аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, экстракорпоральная ударно-волновая терапия,

Для цитирования: Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и др. Новые возможности клеточной и ударно-волновой терапии в восстановлении эректильной функции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):41–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-41-48

New possibilities of cell and shock wave therapy in erectile function recovery in patients after radical prostatectomy: a review

M. V. Epifanova^{1,2}, A. A. Kostin¹, E. V. Gameeva^{1,2}, A. A. Gritskovich^{1,3}, S. A. Artemenko¹, A. A. Epifanov⁴

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 117198, Russian Federation;

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia;

⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Maya Vladimirovna Epifanova epifanova_maya@mail.ru

For the first time in 2021, prostate cancer took 1st place among other oncological diseases in Western countries. Radical prostatectomy is still the method of choice among the prostate cancer radical therapy. An important unresolved problem

remains the rehabilitation, since the overwhelming number of patients in the postoperative period develop sexual dysfunction, urination disorders, which significantly reduces the quality of life. Thus, this condition actualizes the search and development of new approaches to the therapy of erectile function after radical prostatectomy. This literature review presents the results of a literary search of Russian and international databases on the erectile function recovery after radical prostatectomy using platelet rich plasma and extracorporeal shock wave therapy.

Keywords: prostate cancer, erectile dysfunction, rehabilitation, radical prostatectomy, platelet rich plasma, extracorporeal shock wave therapy

For citation: Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V. et al. New possibilities of cell and shock wave therapy in erectile function recovery in patients after radical prostatectomy: a review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):41–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-41-48

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых распространенных форм рака у мужчин. По данным 2020 г., РПЖ занял 3-е место среди всех выявленных в мире злокачественных образований у обоих полов. Число новых случаев РПЖ составило 1,4 млн (7,3 %), а число смертельных исходов от РПЖ — 375 304 (3,8 %). В мужской популяции РПЖ занимает 2-е место по числу выявленных случаев (14,1 %), уступая раку легких (14,3 %) [1]. По данным R.L. Siegel и соавт. (2021), среди новых случаев выявления онкологических заболеваний РПЖ занимает 1-е место (26 %), в то время как смертность среди мужчин составляет 11 % [2].

В Российской Федерации в 2020 г. РПЖ занимал 2-е место (14,9 %) среди других злокачественных новообразований. Впервые было выявлено 38 223 новых случая РПЖ, что составило 56,22 случая на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости в период с 2010 по 2020 г. составил 57,98 % при среднем темпе прироста за 2020 г. 4,4 %, а прирост показателя смертности — 28,15 % [3, 4].

Согласно европейским клиническим рекомендациям от 2022 г., в настоящее время активно развиваются методы диагностики и лечения РПЖ, что, безусловно, положительно сказывается на результатах проводимой терапии и меняет представление о РПЖ как смертельно опасном заболевании [5]. Однако доказано, что более чем в 70 % случаев при верифицированном онкологическом диагнозе у пациентов значимо ухудшается качество жизни. Что касается осложнений и исходов, ассоциированных с лечением РПЖ, то мужчин преимущественно беспокоят сексуальная дисфункция, а именно эректильная дисфункция (ЭД), изменение размера и формы полового члена (ПЧ), эякуляторная и оргазмическая дисфункции, изменения сексуального поведения и недержание мочи [6].

В последнее время все чаще возникает вопрос о возможности организации программ реабилитации данной когорты пациентов. Реабилитация должна включать восстановление психологического, физического и социального здоровья с обязательным учетом ограничений, связанных с самим заболеванием и его лечением [7]. Без внимания не остается и проблема

лечения нарушения эректильной функции у больных после терапии РПЖ [8]. Широкий спектр диагностических методов позволяет выявлять РПЖ на более ранних стадиях, а современные методы оперативного лечения и хирургический инструментарий — проводить оперативные вмешательства с сохранением капсулы железы, сосудисто-нервных пучков с парасимпатическими нервами тазового сплетения с 1 или 2 сторон при отсутствии противопоказаний. Невросберегающие техники улучшают показатели эректильной функции и удержания мочи в послеоперационном периоде, что позволяет повысить процент успешной реабилитации [9].

Если проанализировать крупные клинические исследования, эффективность невросберегающих техник при выполнении радикальной простатэктомии (РПЭ) составляет от 54,0 до 97,4 % в отношении сохранения эректильной функции при условии назначения эректогенных лекарственных средств, а именно ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) уже в раннем послеоперационном периоде [10–12]. В то же время неопровержимым остается тот факт, что при использовании невросберегающей техники РПЭ с 1 или 2 сторон у значительного числа мужчин развивается ЭД в течение последующих 18–24 мес [13]. За указанный период на тканевом уровне происходят такие процессы, как репарация и регенерация кавернозных нервов, артериальных и венозных сосудов, которые могут быть повреждены интраоперационно вследствие преимущественно механического (тракция, растяжение, сепарация тканей), электрического, термического воздействий. Как результат, параллельно инициации восстановления тканей в случае перерезки нервов возникают антеградное разрушение участка аксона, демиелинизация нервных волокон, называемая Валлеровой дегенерацией [14–16]. Разрушенные клетки нервной ткани фагоцитируются макрофагами (шванновскими клетками), макрофагами, вследствие чего активируются хемотаксис, асептическое воспаление. Описанный каскад реакций способен также распространиться на интактные нервные волокна [14–18]. Помимо Валлеровой дегенерации, имеет место нейропраксия кавернозного нерва. Расстройство проведения

импульса по нервным волокнам значимо отрицательно влияет на кровоснабжение ПЧ, а нарушение оксигенации кавернозной ткани приводит к апоптозу гладких мышц, фиброзу здоровой ткани [15, 16, 19].

Для коррекции наступившей ЭД помимо изменения образа жизни лечение начинают с назначения ингибиторов ФДЭ-5 (стартовая терапия). Однако, несмотря на относительно высокую эффективность (по некоторым данным – до 70 % и более) [15], есть пациенты, которые отказываются от применения ингибиторов ФДЭ-5 по причине их высокой стоимости, развития побочных эффектов (например, головная боль, приливы, сердцебиение) либо недостаточной эффективности [20]. Считается, что целесообразно назначать эректогенные лекарственные препараты настолько рано, насколько это возможно после проведения РПЭ.

Альтернативных методов немного, их эффективность не превышает таковую при приеме ингибиторов ФДЭ-5. Относительно простым и неинвазивным методом является применение вакуумной помпы, но пациентам не всегда удобно ее использовать. Кроме того, эффективность вакуум-терапии составляет до 52 % [21], а ее применение нередко связано с развитием осложнений. Также хорошую эффективность даже у пациентов, которым не выполнялась нервосберегающая РПЭ, показали интракавернозные инъекции алпростадилла или других синтетических аналогов естественного простагландина E₁ с папаверином и/или фентоламином, но их применение ограничено большим числом побочных эффектов (боль, гематомы, искривления полового члена и приапизм) и отсутствием готовых лекарственных форм [21].

Эффективным и радикальным методом лечения ЭД является протезирование полового члена [5]. Но этот метод является и наиболее инвазивным – существует вполне реальный риск повреждения или инфицирования протеза и окружающих тканей. Кроме того, результаты такого лечения не всегда устраивают мужчин, как и стоимость имплантата и операции [22].

Следует отметить, что вышеперечисленные рекомендованные методы терапии ЭД преимущественно являются симптоматическими и далеко не всегда способствуют восстановлению утраченной сексуальной функции у больных, перенесших РПЭ. Таким образом, остается актуальным поиск новых методов лечения ЭД после РПЭ.

Большое развитие получило направление технологий регенеративной медицины. Европейским обществом урологов в 2020 г. были признаны возможность и перспективность использования вазоактивных препаратов, трофических факторов роста, стволовых клеток, генной терапии [23–25]. Кроме того, активно внедряется в ежедневную практику врача-уролога метод экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) [5, 26].

По результатам анализа международных баз данных научной литературы следует выделить ряд работ, которые послужили основанием для выдвижения гипотезы о том, что применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), и ЭУВТ способствует восстановлению эректильной функции у пациентов, перенесших одностороннюю или двустороннюю РПЭ.

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста

Аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (наиболее узнаваемый англоязычный термин – platelet rich plasma), называют плазму крови самого пациента (аутологичная), в которой содержание тромбоцитов выше, чем в периферической крови. В зависимости от принятого протокола приготовления клеточного продукта концентрация тромбоцитов превышает референсные значения в 3 и более раза. В ряде исследований установлено, что АОТ с концентрацией тромбоцитов 1 млн ЕД/мкл и более максимально эффективна [24, 27–29].

Терапевтическое действие АОТ обусловлено набором факторов роста, которые находятся в α -гранулах тромбоцитов. Наиболее значимыми факторами роста в отношении регенерации и репарации являются [24, 28, 29]:

- фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF);
- фактор роста эпидермиса (epidermal growth factor, EGF);
- инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor, IGF-1);
- тромбоцитарный фактор роста α - и β -типа (platelet-derived growth factor, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB);
- фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF);
- фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF);
- трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β).

Стоит также выделить ключевые механизмы действия АОТ при восстановлении эректильной функции после РПЭ [24, 28]:

- нейропротекция и предотвращение апоптоза нейронов;
- снижение атрофии нервов коллатеральных мышц;
- регуляция воспалительной реакции в микроокружении;
- улучшение проводимости по нейронам, увеличение количества нейромедиаторов;
- стимулирование регенерации сосудов;
- стимулирование регенерации аксонов;
- стимулирование продукции стволовых клеток;

- стимулировать образования гладкой мускулатуры.

Как отмечалось выше, после оперативного лечения происходят локальные дегенеративные изменения, связанные в том числе с асептическим воспалением [14–19]. АОТ регулирует воспалительную реакцию после травмы, влияет на активность агрегации макрофагов, фагоцитоза и презентацию антигена. Поскольку данный клеточный продукт значительно индуцирует метаболизм, он может быстрее купировать воспалительный процесс и инициировать пролиферацию и регенерацию тканей, в том числе и нервной [30, 31].

Кроме того, доказано, что АОТ участвует в процессе регуляции восстановления и непосредственно регенерации поврежденных периферических нервов, так как содержит тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) и инсулиноподобный фактор роста 1, необходимые для пролиферации и миграции шванновских клеток [32]. Еще к одному механизму нейрорегенерации относят аутокринное повышение концентрации фактора роста нервов и глиального нейротрофического фактора роста, продуцируемых шванновскими клетками [33].

Не стоит забывать, что в периферическом нерве также содержится сосудистая система. Наличие ангиогенного фактора, а именно сосудистого фактора роста, в клеточном продукте дает возможность индуцировать пролиферацию и миграцию эндотелия сосудов, регенерацию периферических нервов и рост аксонов, а также обеспечивает протекторное действие, что снижает подверженность последних ишемии [34].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Другим методом, рассматриваемым для лечения ЭД после РПЭ, является ЭУВТ. Терапевтический эффект ЭУВТ обусловлен воздействием на целевые клетки и ткани посредством механического стимула любого генеза в зависимости от производителя и, следовательно, источника ударных волн. После чего клетка трансформирует механический сигнал в каскад биохимических реакций (механотрансдукция) [35].

Подобно АОТ, ЭУВТ регулирует следующие процессы, необходимые для восстановления эректильной функции после РПЭ:

- увеличение выработки оксида азота [35];
- образование новых сосудов путем продукции тканями сосудистого и фибробластного факторов роста [36];
- улучшение нейронной проводимости, защита и восстановление нервной ткани [37];
- увеличение экспрессии нейротрофина-3, нейротрофического фактора мозга, торможение процессов окислительного стресса [38, 39];
- на экспериментальной животной модели РПЭ ЭУВТ купирует атрофию и апоптоз гладкой мускулатуры

ПЧ [39], а также локально активирует прогениторные клетки ПЧ, стимулирует стволовые клетки [40].

Безопасность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии

Как и любой другой предлагаемый метод лечения, АОТ и ЭУВТ должны удовлетворять в первую очередь критериям безопасности, а также эффективности. Клеточная терапия является безопасной [41], в том числе и онкобезопасной — за более чем 20-летний период не зафиксировано ни одного случая развития онкологического заболевания по причине применения разрешенных клеточных продуктов. В частности, в ряде работ представлены данные о безопасном применении аутологичного жирового графта с АОТ у пациенток с раком молочной железы [42–48].

С. Eichler и соавт. (2020) [49] выполнили 163 женщинам органосохраняющие операции (breast-conserving therapy) или мастэктомии по поводу рака молочной железы. Интраоперационно выполнили инъекцию АОТ в сторожевые лимфатические узлы после их предварительной биопсии (100 % отрицательный результат биопсии). За 30-месячный период наблюдения данных, указывающих на рецидив, метастазирование рака молочной железы, не получено [49].

М.К. Naahr и соавт. (2016) [6] оценили безопасность и эффективность применения стромально-вазкулярной фракции при однократном интракавернозном введении у 17 пациентов с ЭД после РПЭ (15 случаев стадии рТ2с, 2 случая стадии рТ3б, в 1 случае — 9 (4 + 5) баллов по шкале Глисона). Никаких сообщений о серьезных побочных явлениях и реакциях не было. Из 17 пациентов двое отметили кратковременное покраснение и припухлость ПЧ в местах инъекций стромально-вазкулярной фракции, у одного зарегистрировано развитие гематомы мошонки и ПЧ, 2 пациента сообщили о боли в области живота и неприятных ощущениях в течение 2–6 дней после липосакции. В результате 8 из 17 мужчин восстановили эректильную функцию и смогли выполнять полноценный половой акт [6, 50].

Далее будут представлены работы, в которых оценивали применение АОТ и ЭУВТ при лечении ЭД после РПЭ.

Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, для реабилитации после радикальной простатэктомии

В работах X. Ding и соавт. (2009), С.С. Wu и соавт. (2012), Y.N. Wu и соавт. (2016), Y.N. Wu и соавт. (2022) в качестве моделирования нарушений эректильной функции после РПЭ использовали нервозрушающую

технику операции (билатеральное повреждение кавернозных нервов) в серии экспериментальных исследований [51–54]. X. Ding и соавт. (2009) [51] вводили АОТ непосредственно в месте повреждения нервов, а С.С. Wu и соавт. (2012) [52] и Y.N. Wu и соавт. (2016) [53] осуществляли инъекции клеточного препарата в кавернозные тела. При обобщении результатов 3 работ отмечено следующее: по сравнению с группой с индуцированным повреждением кавернозных нервов без терапии в результате применения АОТ значимо увеличивается интракавернозное давление, количество аксонов с миелинизацией; стимулируется пролиферация гладкой мускулатуры в кавернозной ткани; тормозятся процессы фиброза, апоптоза гладкой мускулатуры, а также демиелинизации в кавернозной ткани; повышается активность фермента нейрональной синтазы оксида азота [51–54].

В клинике Мейо в США зарегистрировано клиническое исследование по оценке эффективности введения АОТ в сосудисто-нервные пучки во время нервосберегающей РПЭ. Согласно статусу на данный момент, набор пациентов завершен, само исследование активно. Результаты клинического исследования не опубликованы. Но исследователи еще раз подтверждают безопасность применения АОТ, в том числе интраоперационно [55].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия как метод реабилитации после радикальной простатэктомии

Проведен ряд клинических исследований, в которых доказан эффект ЭУВТ в отношении лечения ЭД, ассоциированной с РПЭ [8, 56–59].

P.V. J. Ladegaard и соавт. (2021) выполняли процедуру ЭУВТ на ПЧ в течение 5 нед в режиме: 1 раз в неделю, 4000 ударов, энергия импульса – 0,15 мДж/мм², частота – 5 Гц, согласно протоколу (Storz Medical, Швейцария). По результатам исследования, на основании оценки с использованием Международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5) и шкалы твердости эрекции зафиксировано статистически значимое увеличение средних показателей к 4-й и 12-й неделям у пациентов с ЭД после нервосберегающей РПЭ ($n = 20$) по отношению к группе плацебо ($n = 18$) [8].

В другую работу T.S. Zewin и соавт. (2018) [58] были включены 152 мужчины после нервосберегающей радикальной цистпростатэктомии по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Показатели

восстановления эректильной функции через 9 мес составили 76,2; 79,1 и 60,5 % в группе с ЭУВТ ($n = 42$), применением ингибиторов ФДЭ-5 ($n = 43$) и в контрольной группе ($n = 43$) соответственно. Отмечено статистически значимое увеличение показателей МИЭФ-5 и шкалы твердости эрекции на всех временных точках у всех исследуемых групп ($p < 0,001$). Тем не менее не было никакой статистически значимой разницы между 3 группами в течение всего периода наблюдения. Однако на последнем визите (через 9 мес после операции) в группе, которая получала ЭУВТ, на 16 % больше пациентов, восстановили эректильную функцию по сравнению с контрольной группой. Хотя разница не является статистически значимой, она имеет клиническое значение, так как ЭУВТ более безопасна по сравнению с пероральной терапией ингибиторами ФДЭ-5 при реабилитации ПЧ после нервосберегающей радикальной цистпростатэктомии [58].

В другом исследовании 92 мужчины после нервосберегающей РПЭ были рандомно разделены на 2 группы поровну. Контрольная группа получала ингибиторы ФДЭ-5, экспериментальная группа – комбинацию ингибиторов ФДЭ-5 и ЭУВТ. По результатам исследования у всех пациентов наблюдалось некоторое восстановление эректильной функции по данным МИЭФ-5, при сравнении была отмечена значимая разница в группе с ЭУВТ (12 баллов против 10 баллов, $p = 0,006$) [59].

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что поиск новых методов лечения ЭД у пациентов, перенесших РПЭ, остается актуальным, и следует дополнять существующие протоколы новыми перспективными методами лечения.

На данный момент ведется клиническое исследование по оценке применения ЭУВТ в виде монотерапии и в комбинации с АОТ у пациентов, перенесших РПЭ по поводу локализованного РПЖ с односторонним и двусторонним нервосбережением. На предложенный способ лечения получен патент RU 2741 204 С2 от 22.01.2021 [60]. Кроме того, инициировано экспериментальное исследование по оценке способности проникновения гиалуронидазы, коллагеназы в составе геля при воздействии ЭУВТ в ткани ПЧ при фиброзной трансформации, в том числе на модели повреждения кавернозных нервов, в рамках проекта № 033032-0-000.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
3. Simone G. The epidemiology of prostate cancer. In: *Prostate Cancer*. Ed. by S.R.J. Bott, K.L. Ng. Australia, Brisbane: Exon Publications, 2021. 158 p.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiology” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
6. Haahr M.K., Jensen C.H., Toyserkani N.M. et al. Safety and potential effect of a single intracavernous injection of autologous adipose-derived regenerative cells in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy: an open-label phase I clinical trial. *EBioMedicine* 2016;5:204–10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.01.024
7. Huri M., Akel B.S., Sahin S. Rehabilitation of patients with prostate cancer. In: *Prostate cancer – leading-edge diagnostic procedures and treatments*. Ed. by R. Mohan. London: IntechOpen, 2016. Pp. 227–248. DOI: 10.5772/63989
8. Ladegaard P.B.J., Mortensen J., Skov-Jepesen S.M., Lund L. Erectile dysfunction a prospective randomized placebo-controlled study evaluating the effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LI-ESWT) in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Sex Med* 2021;9(3):100338. DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100338
9. Avulova S., Zhao Z., Lee D. et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. *J Urol* 2018;199(5):1202–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.037
10. Ko Y.H., Coelho R.F., Sivaraman A. et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? *Eur Urol* 2013;63(1):169–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.051
11. Alemozaffar M., Duclos A., Hevelone N.D. et al. Technical refinement and learning curve for attenuating neurapraxia during robotic-assisted radical prostatectomy to improve sexual function. *Eur Urol* 2012;61(6):1222–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.053
12. Шпоть Е.В., Чиненов Д.В., Чернов Я.Н. и др. Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(3):44–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48. Shpot' E.V., Chinenov D.V., Chernov Y.N. et al. Comparative results of nerve-sparing robotic-assisted prostatectomy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(3):44–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48
13. Emanu J.C., Avildsen I.K., Nelson C.J. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(1):102–7. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000195
14. Coleman M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(11):889–98. DOI: 10.1038/nrn1788
15. Whalen M. Preventing erectile dysfunction after radical prostatectomy: nerve-sparing techniques, penile rehabilitation, and novel regenerative therapies. In: *Prostatectomy*. Ed. by T. Genadiev. London: IntechOpen, 2019. Pp. 129–174.
16. Bratu O., Oprea I., Marcu D. et al. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life* 2017;10(1):13–18. PMID: 28255370.
17. Wang L., Sanford M.T., Xin Z. et al. Role of Schwann cells in the regeneration of penile and peripheral nerves. *Asian J Androl* 2015;17(5):776–82. DOI: 10.4103/1008-682X.154306
18. Lagoda G., Sezen S.F., Burnett A.L. FK506 and rapamycin neuroprotect erection and involve different immunophilins in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2009;6(7):1914–23. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01293.x
19. Leungwattanakij S., Bivalacqua T.J., Usta M.F. et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl* 2003;24(2):239–45. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02668.x
20. Cui Y., Liu X., Shi L., Gao Z. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in treating erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Andrologia* 2016;48(1):20–8. DOI: 10.1111/and.12405
21. Hamilton Z., Mirza M. Post-prostatectomy erectile dysfunction: contemporary approaches from a US perspective. *Res Rep Urol* 2014;6:35–41. DOI: 10.2147/RRU.S39560
22. Hebert K.J., Kohler T.S. Glans ischemia following inflatable penile prosthesis surgery. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):824–7. DOI: 10.21037/tau.2020.01.04
23. Lokeshwar S.D., Patel P., Shah S.M., Ramasamy R. A systematic review of human trials using stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev* 2020;8(1):122–30. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.08.003
24. Epifanova M.V., Gvasalia B.R., Durashov M.A., Artemenko S.A. Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: myth or reality? *Sex Med Rev* 2020;8(1):106–13. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.02.002
25. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2021.
26. Yao H., Wang X., Liu H. et al. Systematic review and meta-analysis of 16 randomized controlled trials of clinical outcomes of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in treating erectile dysfunction. *Am J Mens Health* 2022;16(2):15579883221087532. DOI: 10.1177/15579883221087532
27. Епифанова М.В. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 167 с. Epifanova M.V. The use of autoplasm enriched with platelet growth factors in the treatment of erectile dysfunction. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. 167 p. (In Russ.).
28. Епифанова М.В. Применение технологий регенеративной медицины при сексуальной дисфункции и нарушении фертильности у мужчин. Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2022. 400 с. Epifanova M.V. The use of regenerative medicine technologies for sexual dysfunction and fertility disorders in men. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2022. 400 p. (In Russ.).
29. Lee J.W., Kwon O.H., Kim T.K. et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg* 2013;40(5):530–5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530
30. Nishio H., Saita Y., Kobayashi Y. et al. Platelet-rich plasma promotes recruitment of macrophages in the process of tendon healing. *Regen Ther* 2020;14:262–70. DOI: 10.1016/j.reth.2020.03.009
31. Wang Z., Mudalal M., Sun Y. et al. The effects of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) on suppression of the expressions of the pro-inflammatory cytokines, and proliferation of Schwann cell, and neurotrophic factors. *Sci Rep* 2020;10(1):2421. DOI: 10.1038/s41598-020-59319-2

32. Pereira C.T., Paxton Z.J., Li A.I. Involvement of PDGF-BB and IGF-1 in activation of human Schwann cells by platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg* 2020;146(6):825e–7e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000007406
33. Zheng C., Zhu Q., Liu X. et al. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells *in vitro*. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(5):428–36. DOI: 10.1002/term.1756
34. Pelletier J., Roudier E., Abraham P. et al. VEGF-A promotes both pro-angiogenic and neurotrophic capacities for nerve recovery after compressive neuropathy in rats. *Mol Neurobiol* 2015;51(1):240–51. DOI: 10.1007/s12035-014-8754-1
35. Hatanaka K., Ito K., Shindo T. et al. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;311(3):C378–85. DOI: 10.1152/ajpcell.00152.2016
36. Pan M.M., Raees A., Kovac J.R. Low-intensity extracorporeal shock wave as a novel treatment for erectile dysfunction. *Am J Mens Health* 2016;10(2):146–8. DOI: 10.1177/1557988315574511
37. Yahata K., Kanno H., Ozawa H. et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2016;25(6):745–5. DOI: 10.3171/2016.4.SPINE15923
38. Jeong H.C., Bae W.J., Zhu G.Q. et al. Synergistic effects of extracorporeal shockwave therapy and modified Ojayeonjonghwan on erectile dysfunction in an animal model of diabetes. *Investig Clin Urol* 2019;60(4):285–94. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.285
39. Jeon S.H., Shrestha K.R., Kim R.Y. et al. Combination therapy using human adipose-derived stem cells on the cavernous nerve and low-energy shockwaves on the corpus cavernosum in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *Urology* 2016;88:226.e1–9. DOI: 10.1016/j.urology.2015.10.021
40. Lin G., Reed-Maldonado A.B., Wang B. et al. *In situ* activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *J Sex Med* 2017;14(4):493–501. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.02.004
41. Patel A.N., Selzman C.H., Kumpati G.S. et al. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):62. DOI: 10.1186/s13019-016-0452-9
42. Gentile P., Di Pasquali C., Bocchini I. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innov* 2013;20(4):370–6. DOI: 10.1177/1553350612458544
43. Spartalis E.D., Tomos P., Dimitroulis D., Kouraklis G. Platelet-rich plasma in surgical oncology. *Surg Innov* 2014;21(4):441. DOI: 10.1177/1553350613520516
44. Spartalis E.D., Tomos P., Konofaos P. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft; does platelet-rich plasma affect patient's survival? *Int J Clin Exp Med* 2014;7(1):329–30. PMID: 24482728.
45. Guo X., Wu Y., Hathaway H.J., Hartley R.S. Microenvironmental control of the breast cancer cell cycle. *Anat Rec (Hoboken)* 2012;295(4):553–62. DOI: 10.1002/ar.22417
46. Levva S., Kotoula V., Kostopoulos I. et al. Prognostic evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) genotype and phenotype parameters in triple-negative breast cancers. *Cancer Genomics Proteomics* 2017;14(3):181–95. DOI: 10.21873/cgp.20030
47. Spartalis E., Tsilimigras D.I., Charalampoudis P. et al. The “Yin and Yang” of platelet-rich plasma in breast reconstruction after mastectomy or lumpectomy for breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37(12):6557–62. DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.025
48. Luzo A.C.M., Fávoro WJ, Seabra AB, Durán N. What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review. *Heliyon* 2020;6(3):e03660. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03660
49. Eichler C., Baucks C., Üner J. et al. Platelet-rich plasma (PRP) in breast cancer patients: an application analysis of 163 sentinel lymph node biopsies. *Biomed Res Int* 2020;2020:3432987. DOI: 10.1155/2020/3432987
50. Haahr M.K., Harken C., Toyserkani N.M. et al. A 12-month follow-up after a single intracavernous injection of autologous adipose-derived regenerative cells in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy: an open-label phase I clinical trial. *Urology* 2018;121:203.e6–203.e13. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.018
51. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M. et al. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl* 2009;11(2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37
52. Wu C.C., Wu Y.N., Ho H.O. et al. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med* 2012;9(11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
53. Wu Y.N., Wu C.C., Sheu M.T. et al. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(10):E294–E304. DOI: 10.1002/term.1806
54. Wu Y.N., Liao C.H., Chen K.C., Chiang H.S. Dual effect of chitosan activated platelet rich plasma (cPRP) improved erectile function after cavernous nerve injury. *J Formos Med Assoc* 2022;121(1 Pt 1):14–24. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.01.019
55. Gettman M. A Study evaluating intraoperative application of platelet-rich plasma to the neurovascular bundles during nerve-sparing radical prostatectomy: initial technical description and prospective early postoperative outcomes analysis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957149>
56. Porst H. Review of the current status of low intensity extracorporeal shockwave therapy (Li-ESWT) in erectile dysfunction (ED), Peyronie's disease (PD), and sexual rehabilitation after radical prostatectomy with special focus on technical aspects of the different marketed ESWT devices including personal experiences in 350 patients. *Sex Med Rev* 2021;9(1):93–122. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.01.006
57. Frey A., Sønksen J., Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol* 2016;50(2):123–7. DOI: 10.3109/21681805.2015.1100675
58. Zewin T.S., El-Assmy A., Harraz A.M. et al. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2018;50(11):2007–14. DOI: 10.1007/s12555-018-1987-6
59. Baccaglioni W., Pazeto C.L., Corrêa Barros E.A. et al. The role of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy on penile rehabilitation after radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *J Sex Med* 2020;17(4):688–94. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.12.024
60. Епифанова М.В., Каприн А.Д., Костин А.А. и др. Способ лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию или брахитерапию. Патент на изобретение RU 2 741 204 C2, 22.01.2021. Бюлл. № 16 от 04.06.2020. Epifanova M.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. et al. Method of treating erectile dysfunction in patients suffering radical prostatectomy or brachytherapy. Patent for invention RU 2 741 204 C2, 22.01.2021. Bull. No.16 dated 04.06.2022. (In Russ.).



Вклад авторов

М.В. Епифанова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;

А.А. Костин, Е.В. Гамеева, А.А. Грицкевич: научное редактирование текста статьи, научное консультирование;

С.А. Артеменко: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Епифанов: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Epifanova: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.A. Kostin, E.V. Gameeva, A.A. Gritskevich: scientific editing of the article, scientific consulting;

S.A. Artemenko: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.A. Epifanov: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Е.В. Гамеева / E.V. Gameeva: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

А.А. Грицкевич / A.A. Gritskevich: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>

С.А. Артеменко / S.A. Artemenko: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>

А.А. Епифанов / A.A. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта № 033032-0-000.

Funding. The work has been supported by project No. 033032-0-000.

Клиническое значение варикоцелэктомии: обзор литературы

Ю.В. Олефир¹, Е.А. Ефремов², М.А. Родионов³, А.Р. Живулько⁴, Д.М. Попов⁵, Д.М. Монаков⁶, М.В. Фаниев⁷

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ООО «Медицинский Центр ВРТ»; Россия, 127018 Москва, ул. Советской Армии, 7;

⁴ООО «Центр иммунологии и репродукции»; Россия, 115035 Москва, Овчинниковская наб., 22/24, стр. 2;

⁵ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им Н.А. Семашко»; Россия, 109386 Москва, ул. Ставропольская, домовл. 23, корп. 8;

⁶кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

⁷кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Контакты: Андрей Романович Живулько a.zhivulko@yandex.ru

Оперативное лечение клинически значимого варикоцеле у бесплодных мужчин с патоспермией является общепринятой практикой. Однако уже длительное время не решенными остаются вопросы о роли этого заболевания в патогенезе таких состояний, как гипогонадизм и орхалгия, а также о роли варикоцелэктомии в устранении болевой симптоматики в мошонке и повышении уровня тестостерона. Предметом дискуссии остается и целесообразность оперативного лечения варикоцеле у пациентов с азооспермией.

Ключевые слова: варикоцеле, орхалгия, гипогонадизм, азооспермия, варикоцелэктомия

Для цитирования: Олефир Ю.В., Ефремов Е.А., Родионов М.А. и др. Клиническое значение варикоцелэктомии: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):49–57. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-49-57

Clinical significance of varicocelectomy: literature review

Yu. V. Olefir¹, E. A. Efremov², M. A. Rodionov³, A. R. Zhivulko⁴, D. M. Popov⁵, D. M. Monakov⁶, M. V. Faniev⁷

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 8, 2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;

³IVF Medical Centre; 7 Sovetskoy Armii St., Moscow 127018, Russia;

⁴Center of Immunology and Reproduction; Bld. 2, 22/24 Ovchinnikovskaya Naberezhnaya, Moscow 115035, Russia;

⁵Clinical hospital "RZD-Medicine" n. a. N. A. Semashko"; Bld. 8, 23 Stavropolskaya St., Moscow 109386, Russia;

⁶Department of Urology and Surgery Nephrology with Course of Oncourology, RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;

⁷Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation

Contacts: Andrey Romanovich Zhivulko a.zhivulko@yandex.ru

Surgical treatment of clinically significant varicocele in infertile men with pathospermia is a common practice. However, the question of the role of this disease in the pathogenesis of such conditions as hypogonadism and orchalgia, as well as the role of varicocelectomy in eliminating pain symptoms in the scrotum and increasing testosterone levels, has remained ambiguous for a long time. The expediency of surgical treatment of varicocele in patients with azoospermia also remains a subject of discussion.

Keywords: varicocele, orchalgia, hypogonadism, azoospermia, varicocelectomy

For citation: Olefir Yu.V., Efremov E.A., Rodionov M.A. et al. Clinical significance of varicocelectomy: literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):49–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-49-57

Введение

Варикоцеле считают одной из наиболее распространенных причин первичного и вторичного мужского бесплодия. Хирургическое лечение варикоцеле может способствовать улучшению качественных показателей спермограммы и увеличению вероятности наступления беременности. Однако в течение уже длительного времени не существует единого мнения относительно влияния варикоцеле на функцию клеток Лейдига и продукцию тестостерона, а также о роли этого заболевания в развитии орхалгии. Вопросы целесообразности оперативного лечения варикоцеле у пациентов с гипогонадизмом и орхалгией, а также селекции пациентов для проведения варикоцелэктомии все еще остаются нерешенными. Отдельной проблемой является дилемма лечения варикоцеле у бесплодных мужчин с азооспермией.

Нами выполнен обзор литературы для систематизации имеющихся публикаций по данной проблеме.

Орхалгия у пациентов с варикоцеле

Варикоцеле достаточно редко является причиной болевых ощущений в мошонке. Орхалгия рассматривается как одно из показаний к оперативному лечению варикоцеле [1]. У пациентов с варикоцеле орхалгия встречается в 2–10 % случаев [2]. Тем не менее вопрос, приводит ли оперативное лечение к устранению болевой симптоматики, остается предметом дискуссии.

У всех пациентов с орхалгией и варикоцеле рекомендуется исключать другие причины, приводящие к появлению болей в мошонке, такие как перекрут яичка, эпидидимит, опухоли, травма, паховая грыжа, гидроцеле, простатит, варикозная болезнь органов таза [3–5].

Боль, вызванная варикоцеле, чаще всего имеет тупой и тянущий характер. Характерным также является ощущение тяжести в мошонке. Физическая активность, как правило, приводит к усилению болевой симптоматики, вызванной варикоцеле.

Патогенез развития орхалгии у пациентов с варикоцеле остается не до конца понятным.

Варикоцелэктомия может способствовать регрессу болевых ощущений в мошонке [6, 7].

D.W. Muthueloe и соавт. оценивали эффективность устранения орхалгии при лечении варикоцеле методом эмболизации. Согласно результатам исследования, оперативное лечение приводило к частичному или полному устранению болей в 74 % случаев. Более выраженный регресс болевых ощущений наблюдался у па-

циентов с изначально более высокой интенсивностью орхалгии [8].

Еще в одном исследовании хирургическое лечение варикоцеле приводило к устранению орхалгии в 88 % случаев у пациентов с варикоцеле III степени [9].

Тем не менее отмечается недостаток рандомизированных исследований, в которых бы оценивалась эффективность варикоцелэктомии в устранении орхалгии, в связи с чем невозможно сделать однозначные выводы о целесообразности хирургического лечения таких пациентов.

На эффективность устранения болей также может оказывать влияние метод оперативного лечения [10].

Лапароскопическая варикоцелэктомия является одним из методов выбора при оперативном лечении варикоцеле, однако существует предположение, что эта методика может быть менее эффективна в отношении устранения орхалгии по сравнению с другими методами, так как не позволяет лигировать *vena spermatica externa* [11, 12].

За некоторым исключением [13], в большинстве исследований оценивали результаты микрохирургической ингвинальной и субингвинальной варикоцелэктомии [14, 15]. Частота устранения болевой симптоматики была выше после выполнения субингвинальной варикоцелэктомии. Также было показано, что микрохирургическая варикоцелэктомия предпочтительней лапароскопической [10].

Другими факторами, которые могут оказывать влияние на эффективность оперативного лечения, являются длительность и интенсивность орхалгии. Большая продолжительность болевых ощущений, а также более высокая их интенсивность были ассоциированы с более высокой вероятностью разрешения орхалгии после оперативного лечения [16, 17].

В некоторых исследованиях было показано, что эффективность операции может зависеть от степени варикоцеле, скорости ретроградного кровотока, температуры и наличия избыточной массы тела [18–20].

Варикоцеле и фрагментация ДНК сперматозоидов

Нарушение целостности генетического материала сперматозоидов может быть важным фактором, препятствующим наступлению беременности как естественным путем, так и с помощью процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [21–26].

Повреждение генетического материала сперматозоидов может быть вызвано различными причинами,

среди которых факторы образа жизни, нарушение соотношения гистоны/протамины, прием лекарственных препаратов, инфекции, а также варикоцеле. Оксидативный стресс при этом является ведущим механизмом фрагментации ДНК сперматозоидов [27–33].

Принято считать, что повышение уровня оксидативного стресса у пациентов с варикоцеле связано с нарушением гемодинамики яичка и повышением внутритестикулярной температуры [34–37]. В ряде исследований наблюдали повышенное содержание маркеров оксидативного стресса, которое коррелировало со степенью варикоцеле [31, 37–39].

Оперативное лечение варикоцеле приводило к снижению концентрации маркеров оксидативного стресса [40–47]. В некоторых исследованиях была также показана взаимосвязь между варикоцеле и фрагментацией ДНК сперматозоидов [48–53]. После оперативного лечения варикоцеле наблюдалось снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [49, 53–56]. Более того, в ряде исследований оперативное лечение варикоцеле приводило к повышению частоты беременности [57, 58]. По данным метаанализа, выполненного J. L. Marmar и соавт., наступление беременности наблюдалось у 33 % пар после оперативного лечения варикоцеле и лишь у 16 % пар, в которых оно не проводилось [57]. Схожие данные были представлены M. Smit и соавт., которые отмечали наступление беременности в 37 % случаев при планировании зачатия естественным путем [58]. K. Vaker и соавт. отмечали наступление беременности в 51 % случаев после проведенной хирургической коррекции варикоцеле [59]. Субингвинальное микрохирургическое лигирование вен семенного канатика приводило к наступлению беременности в 55 % пар, по данным L. Leung и соавт. [60].

Результаты большого количества исследований говорят об этиологической роли варикоцеле в развитии оксидативного стресса, фрагментации ДНК сперматозоидов и бесплодия; оперативное лечение этого заболевания приводит к нормализации уровня окислительного стресса и показателя целостности генетического материала сперматозоидов, а также повышению частоты беременности.

Лечение варикоцеле у субфертильных пациентов с нормозооспермией

На сегодняшний день общепринятым является проведение оперативного лечения у бесплодных пациентов с клинически значимой степенью варикоцеле и патоспермией [61]. Однако в ряде случаев мужской фактор бесплодия может иметь место и у пациентов с нормальными показателями спермограммы, что может быть связано с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, высокой степенью анеуплоидии сперматозоидов, аномальной упаковкой хроматина —

нарушениями, которые могут наблюдаться в том числе у пациентов с нормозооспермией.

Патогенетическим механизмом, опосредующим повреждение генетического материала сперматозоидов, является оксидативный стресс. Необходимо отметить, что даже у фертильных пациентов с варикоцеле наблюдается повышенный уровень оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов [32, 40, 41, 50]. Было показано, что хирургическая коррекция варикоцеле приводит к увеличению частоты беременности, достигнутой естественным путем, а также в результате лечения с применением методик ВРТ, что в определенной степени является следствием снижения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [56, 58, 59, 62, 63]. Варикоцелэктомия способствовала снижению уровня анеуплоидии сперматозоидов [64].

В рандомизированном исследовании M. Mansour Ghanaie и соавт., включавшем 136 пар с проблемой неразвивающейся беременности, в которых у пациентов имелось варикоцеле, было выявлено значительное увеличение концентрации, подвижности и нормальной морфологии сперматозоидов, а также повышение частоты беременности и снижение частоты спонтанных аборт в группе пациентов, которым проводилось оперативное лечение [65].

Оперативное лечение варикоцеле II и III степени, выполненное по поводу орхалгии, приводило к увеличению концентрации и прогрессивной подвижности сперматозоидов у пациентов с нормозооспермией [48].

Также было выявлено увеличение степени зрелости сперматозоидов и степени протаминизации хроматина после выполнения варикоцелэктомии у пациентов, имевших нормозооспермию по данным обследования перед оперативным лечением [66].

Таким образом, в отдельных случаях варикоцелэктомия может рассматриваться в качестве метода лечения бесплодия у пациентов с нормозооспермией.

Варикоцеле и гипогонадизм

Варикоцеле рассматривается как один из факторов развития гипогонадизма. В крупном исследовании, проведенном Всемирной организацией здравоохранения в 1992 г. и включавшем более 9 тыс. пациентов, наблюдались более низкие показатели тестостерона у пациентов с варикоцеле, которые были старше 30 лет, по сравнению с пациентами моложе 30 лет, также имевшими варикоцеле. При этом разницы между уровнем тестостерона в этих возрастных группах у пациентов без варикоцеле выявлено не было [67]. Низкий уровень тестостерона отмечался у мужчин с варикоцеле еще в ряде исследований, что подтверждает предположение об отрицательном влиянии этого состояния на функцию клеток Лейдига [68, 69].

Механизм, посредством которого варикоцеле оказывает негативное влияние на функцию клеток Лейдига,

изучен недостаточно. Предполагается, что повышение внутритестикулярной температуры имеет ключевое значение, поскольку оно оказывает ингибирующее действие на фермент 17 α -гидроксипрогестерональдолазу, который преобразует 17 α -гидроксипрогестерон в тестостерон [70].

F. Li и соавт. провели метаанализ, включавший 9 исследований, в котором оценивалось влияние оперативного лечения варикоцеле на показатели тестостерона. Авторами было отмечено увеличение уровня тестостерона в среднем на 97,48 нг/дл по сравнению с состоянием до оперативного лечения [71].

В проспективном исследовании W. Hsiao и соавт. было показано, что микрохирургическое лигирование вен семенного канатика было связано с увеличением концентрации тестостерона в крови. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на 3 возрастные группы – до 30 лет, от 30 до 39 лет и старше 40 лет, в которых было отмечено увеличение концентрации тестостерона в крови на 136, 133 и 110 нг/дл соответственно [72].

Влияние оперативного лечения варикоцеле на эректильную функцию и гипогонадизм у пациентов с бесплодием оценивалось в исследовании W. Zohdy и соавт., в котором участвовал 141 пациент. Варикоцелэктомия была выполнена 103 пациентам (группа активного лечения), оставшиеся 38 пациентов рассматривались как группа контроля и были направлены на лечение с применением методов ВРТ. Участникам исследования измеряли концентрацию тестостерона крови до оперативного лечения, а также через 6 мес после него. В группе активного лечения было отмечено увеличение средней концентрации тестостерона крови с $379,1 \pm 205,8$ до $450,1 \pm 170,2$ нг/дл после оперативного лечения, при этом в контрольной группе статистически значимой разницы в показателях уровня тестостерона выявлено не было [73].

V. Sathya Srini и соавт. было проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором также оценивался эффект оперативного лечения варикоцеле в отношении эндокринной функции тестикул. В исследовании принимали участие 200 бесплодных пациентов с варикоцеле и концентрацией тестостерона в крови не менее 280 нг/дл. Половине пациентов, участвовавших в исследовании, была выполнена варикоцелэктомия, другая половина представляла группу контроля. Пациенты группы контроля направлялись на лечение с применением методов ВРТ. Оценка концентрации тестостерона крови проводилась до оперативного лечения, а также через 6 и 12 мес после выполнения операции. В группе активного лечения было выявлено повышение концентрации тестостерона крови с $177,2 \pm 18,44$ до $301,25 \pm 43,16$ нг/дл после оперативного лечения. В группе контроля статистически значимых изменений уровня тестостерона выявлено не было [74].

Влияние оперативной коррекции варикоцеле различной клинической степени на показатели эндокринной функции тестикул оценивалось в ретроспективном исследовании W. Hsiao и соавт., включившем 78 пациентов с уровнем тестостерона <400 нг/дл, из которых 59 пациентам выполнялась двусторонняя варикоцелэктомия, остальным 19 – односторонняя операция. Авторами было отмечено статистически значимое увеличение уровня тестостерона у 83 % пациентов [75].

T.A. Abdel-Meguid и соавт. также выявили увеличение концентрации тестостерона в среднем на 44,7 нг/мл после оперативного лечения варикоцеле в проспективном исследовании. Более выраженный положительный эффект наблюдался у пациентов, имевших изначально более низкие показатели тестостерона [68].

Стоит отметить, что на сегодняшний день имеется достаточно большое количество работ, показавших негативное влияние варикоцеле на эндокринную функцию тестикул. По данным ряда исследований, оперативное лечение варикоцеле приводило к повышению концентрации тестостерона в крови. Однако необходимо дальнейшее проведение рандомизированных исследований для определения места хирургической коррекции варикоцеле в лечении пациентов с гипогонадизмом.

Роль хирургического лечения варикоцеле у пациентов с необструктивной азооспермией

Необструктивная азооспермия (НОА) является одной из наиболее тяжелых форм мужского бесплодия [76]. Варикоцеле встречается у 5 % пациентов с НОА. Положительное влияние варикоцелэктомии на концентрацию, подвижность и морфологические характеристики сперматозоидов у пациентов с олигозооспермией было продемонстрировано во многих хорошо организованных исследованиях, однако вопрос о целесообразности лечения варикоцеле у пациентов с НОА остается предметом дискуссии [77, 78].

До наступления эры ICSI (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) медицина могла предложить таким парам только использование донорского материала. Использование тестикулярных сперматозоидов сделало возможным продолжение рода для 20–40 % мужчин с НОА [79].

Роль варикоцеле в патогенезе азооспермии остается предметом научных исследований, тем не менее предполагается, что хирургическое лечение варикоцеле может способствовать снижению стрессового воздействия, оказываемого на тестикулярную ткань, и увеличению продукции сперматозоидов. G.T. Matthews и соавт. были представлены результаты лечения 78 бесплодных мужчин (22 с азооспермией и 56 с олигоастенозооспермией), которым проводилась микрохирургическая

варикоцеле [80]. У 55 % мужчин с азооспермией после оперативного лечения в эякуляте определялись подвижные сперматозоиды.

V. Poulakis и соавт. проанализировали результаты лечения 14 пациентов с НОА и 33 пациентов с тяжелой степенью олигоастенотератозооспермии, которым проводилось лечение варикоцеле посредством антеградной склеротерапии. У 7 из 14 пациентов с НОА после проведенного лечения в эякуляте обнаруживались сперматозоиды [81].

В проспективном неконтролируемом исследовании Т.А. Abdel-Meguid и соавт. определяли подвижные сперматозоиды в эякуляте у 10 из 31 пациента, которым проводилась субингвинальная микрохирургическая варикоцелэктомия [82]. Подобные результаты были получены М. Kiraç и соавт., которые определяли подвижные сперматозоиды в эякуляте после микрохирургической коррекции варикоцеле у 7 из 23 пациентов с НОА [83].

В то же время данные некоторых исследований говорят о том, что хирургическое лечение клинически выраженного варикоцеле у пациентов с НОА редко приводит к появлению достаточного количества сперматозоидов хорошего качества для того, чтобы пациент мог избежать тестикулярной экстракции [84, 85].

Некоторые опасения вызывает устойчивость результатов такого лечения с точки зрения длительности сохранения сперматозоидов в эякуляте после операции. F.F. Pasqualotto и соавт. оценивали результаты микрохирургической варикоцелэктомии у 27 пациентов с НОА. У 9 из них через 6 мес после проведенного лечения определялись сперматозоиды в эякуляте, однако уже через 12 мес после операции 5 пациентов вновь регрессировали к азооспермии [86].

Исходя из этих данных, возникает вопрос, во всех ли случаях варикоцелэктомия позволяет достигнуть появления сперматозоидов в эякуляте у пациентов с НОА. Возможно, оперативное лечение целесообразно, если оно способствует повышению частоты успешной тестикулярной экстракции.

Ответу на этот вопрос был посвящен ряд исследований. Так, S.C. Esteves и соавт. оценили эффективность билатеральной субингвинальной варикоцелэктомии у 17 пациентов с НОА. После проведенного оперативного лечения сперматозоиды обнаруживали в эякуляте 8 пациентов. Еще у 4 из 9 пациентов, имевших азооспермию после варикоцеле, сперматозоиды удалось обнаружить при проведении тестикулярной экстракции [87].

В недавно опубликованном метаанализе 3 ретроспективных исследований был выявлен значительный положительный эффект варикоцелэктомии в отношении частоты обнаружения сперматозоидов при выполнении тестикулярной экстракции у пациентов с НОА [88]. Этот метаанализ интересен также и тем, что ре-

зультаты лечения оценивались в зависимости от гистологической картины данных биопсии яичка. Вполне ожидаемо, что более высокая частота обнаружения сперматозоидов наблюдалась у пациентов с остановкой сперматогенеза на поздних стадиях.

M. Ustuner и соавт. выявили гистопатологические изменения в тестикулярной ткани у пациентов с НОА после перенесенной варикоцелэктомии. Картина, характерная для Сертоли-клеточного синдрома, определялась в гистологических образцах от 14 из 19 пациентов, набранных для исследования. Улучшение гистологической картины наблюдалось у 5 пациентов с картиной Сертоли-клеточного синдрома. У 3 пациентов имелись участки фокального сперматогенеза и у 2 пациентов определялся блок развития на поздних стадиях после проведенной варикоцелэктомии [89]. Таким образом, последние данные поддерживают гипотезу о положительном влиянии хирургического лечения варикоцеле на сперматогенез у пациентов с НОА.

Влияние на частоту беременности при планировании зачатия естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

В настоящее время целесообразность лечения субклинического варикоцеле, а также варикоцеле у пациентов с нормальными показателями эякулята с целью повышения частоты спонтанной беременности не доказана [90].

В крупном Кокрановском метаанализе, опубликованном в 2012 г., было показано, что хирургическое лечение варикоцеле в парах, в которых отсутствовали другие факторы снижения фертильности, способствовало увеличению частоты наступления беременности естественным путем [91]. Результаты более поздних метаанализов также подтверждают эти данные [92].

В настоящее время появляется все больше сведений, подтверждающих способность варикоцелэктомии улучшать показатели целостности генетического материала сперматозоидов, а также повышать вероятность успеха лечения бесплодия с применением ВРТ.

В метаанализе 7 исследований, выполненном E.W. Kirby и соавт., включавшем 1241 пациента, оценивалось влияние хирургического лечения варикоцеле на частоту беременности и живорождения в парах, проходящих лечение с использованием ВРТ, в которых у мужчин имелась азоо- или олигозооспермия [93]. Было показано, что варикоцелэктомия улучшала частоту беременности и живорождения у пациентов с олигозооспермией, а также частоту обнаружения сперматозоидов у пациентов с азооспермией. У пациентов после проведенной варикоцелэктомии также наблюдалось увеличение частоты живорождения при проведении внутриматочной инсеминации.

Таким образом, варикоцелэктомия может способствовать не только разрешению азооспермии и появлению сперматозоидов в эякуляте после операции, но и увеличению частоты успешной тестикулярной экстракции у пациентов, у которых азооспермия сохраняется после лечения. Оперативное лечение варикоцеле наиболее эффективно у пациентов с блоком сперматогенеза на поздних стадиях. Тем не менее такие пациенты должны быть информированы о том, что для достижения беременности, скорее всего, потребуется лечение с применением ВРТ.

Заключение

Для оценки влияния хирургического лечения варикоцеле на репродуктивные исходы применения ВРТ у пациентов с НОА необходимы правильно организованные, рандомизированные контролируемые исследования. Однако, согласно имеющимся в настоящее время данным, лечение варикоцеле следует рассматривать перед проведением тестикулярной экстракции для интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ТЕСЕ/ICSI) у всех мужчин с азооспермией, у которых есть клинически значимое варикоцеле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jensen C.F.S., Østergren P., Dupree J.M. et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):523–33. DOI: 10.1038/nrur.2017.98
2. Peterson A.C., Lance R.S., Ruiz H.E. Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol* 1998;159(5):1565–7. DOI: 10.1097/00005392-199805000-00043
3. Shridharani A., Lockwood G., Sandlow J. Varicocelectomy in the treatment of testicular pain: a review. *Curr Opin Urol* 2012;22(6):499–506. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328358f69f
4. Котов С.В., Корочкин Н.Д., Клименко А.А. Рецидивное варикоцеле. *Вестник урологии* 2021;9(2):132–41. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-132-141
Kotov S.V., Korochkin N.D., Klimenko A.A. Recurrent varicocele. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(2):132–141. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-132-141
5. Жуков О.Б., Капто А.А., Михайленко Д.С., Евдокимов В.В. Варикозная болезнь органов таза мужчины. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(4):72–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-72-77
Zhukov O.B., Kapto A.A., Mikhaylenko D.S., Evdokimov V.V. Varicose veins of the pelvis men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(4):72–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-72-77
6. Yaman O., Ozdiler E., Anafarta K., Göğüş O. Effect of microsurgical subinguinal varicocele ligation to treat pain. *Urology* 2000;55(1):107–8. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00374-X
7. Schlegel P.N., Goldstein M. Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 2011;96(6):1288–93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.033
8. Muthuveloe D.W., Doring V., Ashdown D. et al. The effectiveness of varicocele embolisation for the treatment of varicocele related orchalgia. *Springer Plus* 2015;4(1):392. DOI: 10.1186/s40064-015-1177-2
9. Elzanaty S., Johansen C.E. Microsurgical varicocele repair on men with grade III lesions and chronic dull scrotal pain: a pilot study. *Curr Urol* 2015;8(1):29–31. DOI: 10.1159/000365685
10. Han D.Y., Yang Q.Y., Chen X. et al. Who will benefit from surgical repair for painful varicocele: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016;48(7):1071–8. DOI: 10.1007/s11255-016-1246-7
11. Karademir K., Senkul T., Baykal K. et al. Evaluation of the role of varicocelectomy including external spermatic vein ligation in patients with scrotal pain. *Int J Urol* 2005;12(5):484–8. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2005.01063.x
12. Maghraby H.A. Laparoscopic varicocelectomy for painful varicoceles: merits and outcomes. *J Endourol* 2002;16(2):107–10. DOI: 10.1089/089277902753619627
13. Parekattil S.J., Brahmabhatt J.V. Robotic approaches for male infertility and chronic orchialgia microsurgery. *Curr Opin Urol* 2011;21(6):493–9. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32834bb783
14. Chawla A., Kulkarni G., Kamal K., Zini A. Microsurgical varicocelectomy for recurrent or persistent varicoceles associated with orchalgia. *Urology* 2005;66(5):1072–4. DOI: 10.1016/j.urology.2005.05.052
15. Reşorlu B., Kara C., Sahin E., Unsal A. et al. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol* 2010;42(2):351–6. DOI: 10.1007/s11255-009-9589-y
16. Park H.J., Lee S.S., Park N.C. Predictors of pain resolution after varicocelectomy for painful varicocele. *Asian J Androl* 2011;13(5):754–8. DOI: 10.1038/aja.2010.87
17. Kim S.O., Jung H., Park K. Outcomes of microsurgical subinguinal varicocelectomy for painful varicoceles. *J Androl* 2012;33(5):872–5. DOI: 10.2164/jandrol.111.014993
18. Chen L.K., Chen S.S. Risk factors for developing pain in normospermic patients with varicocele. *Int J Androl* 2012;35:176–80. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01215.x
19. Handel L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity. *J Urol* 2006;176(5):2138–40; discussion 2140. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.023
20. Soylemez H., Atar M., Ali Sancaktutar A. et al. Varicocele among healthy young men in Turkey; prevalence and relationship with body mass index. *Int Braz J Urol* 2012;38(1):116–21. DOI: 10.1590/S1677-55382012000100016
21. Bungum M., Humaidan P., Axmon A. et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod* 2007;22(1):174–9. DOI: 10.1093/humrep/del326
22. Collins J.A., Barnhart K.T., Schlegel P.N. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with *in vitro* fertilization? *Fertil Steril* 2008;89(4):823–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.055
23. Giwercman A., Lindstedt L., Larsson M. et al. Sperm chromatin structure assay as an independent predictor of fertility *in vivo*: a case-control study. *Int J Androl* 2010;33(1):e221–7. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00995.x
24. Henkel R., Hajimohammad M., Stalf T. et al. Influence of deoxyribonucleic acid damage on fertilization and pregnancy. *Fertil Steril* 2004;81(4):965–72. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.044
25. Virro M.R., Larson-Cook K.L., Evenson D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2004;81(5):1289–95. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.063
26. Lopes S., Sun J.G., Jurisicova A. et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples

- and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998;69(3):528–32. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)00536-0
27. De Iulius G.N., Thomson L.K., Mitchell L.A. et al. DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biol Reprod* 2009;81(3):517–24. DOI: 10.1095/biolreprod.109.076836
28. Sakkas D., Seli E., Bizzaro D. et al. Abnormal spermatozoa in the ejaculate: abortive apoptosis and faulty nuclear remodeling during spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2003;7(4):428–32. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)61886-X
29. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):243–58. DOI: 10.1093/humupd/dmn004
30. Sun J.G., Jurisicova A., Casper R.F. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization *in vitro*. *Biol Reprod* 1997;56(3):602–7. DOI: 10.1095/biolreprod56.3.602
31. Allamaneni S.S., Naughton C.K., Sharma R.K. et al. Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size. *Fertil Steril* 2004;82(6):1684–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.071
32. Mancini A., Meucci E., Milardi D. et al. Seminal antioxidant capacity in pre- and postoperative varicocele. *J Androl* 2004;25(1):44–9. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02757.x
33. Saleh R.A., Agarwal A., Sharma R.K. et al. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003;80(6):1431–6. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)02211-8
34. Schoor R.A., Elhanbly S.M., Niederberger C. The pathophysiology of varicocele-associated male infertility. *Curr Urol Rep* 2001;2(6):432–6. DOI: 10.1007/s11934-001-0035-7
35. Naughton C.K., Nangia A.K., Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001;7(5):473–81. DOI: 10.1093/humupd/7.5.473
36. Nallella K.P., Allamaneni S.S., Pasqualotto F.F. et al. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele. *Urology* 2004;64(5):1010–3. DOI: 10.1016/j.urology.2004.05.045
37. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Адьювантная антиоксидантная терапия у больных бесплодием при варикоцеле. *Урология* 2017;2(suppl):64–72. DOI: 10.18565/urol.2017.2-supplement.64-72
Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility. *Urologiya = Urology* 2017;2(suppl):64–72. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.2-supplement.64-72
38. Köksal I.T., Tefekli A., Usta M. et al. The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *BJU Int* 2000;86(4):549–52. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2000.00755.x
39. Blumer C.G., Restelli A.E., Giudice P.T. et al. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int* 2012;109(2):259–65. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10240.x
40. Romeo C., Ientile R., Santoro G. et al. Nitric oxide production is increased in the spermatic veins of adolescents with left idiopathic varicocele. *J Pediatr Surg* 2001;36(2):389–93. DOI: 10.1053/jpsu.2001.20724
41. Pasqualotto F.F., Sundaram A., Sharma R.K. et al. Semen quality and oxidative stress scores in fertile and infertile patients with varicocele. *Fertil Steril* 2008;89(3):602–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.057
42. Mostafa T., Anis T.H., El-Nashar A. et al. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. *Int J Androl* 2001;24(5):261–5. DOI: 10.1046/j.1365-2605.2001.00296.x
43. Cervellione R.M., Cervato G., Zampieri N. et al. Effect of varicocelectomy on the plasma oxidative stress parameters. *J Pediatr Surg* 2006;41(2):403–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.018
44. Hurtado de Catalfo G.E., Ranieri-Casilla A., Marra F.A. et al. Oxidative stress biomarkers and hormonal profile in human patients undergoing varicocelectomy. *Int J Androl* 2007;30(6):519–30. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00753.x
45. Chen S.S., Huang W.J., Chang L.S., Wei Y.H. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008;179(2):639–42. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.039
46. Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y. et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJU Int* 2008;101(12):1547–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07517.x
47. Dada R., Shamsi M.B., Venkatesh S. et al. Attenuation of oxidative stress & DNA damage in varicocelectomy: implications in infertility management. *Indian J Med Res* 2010;132(6):728–30.
48. Rodriguez Peña M., Alescio L., Russell A. et al. Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in young adults. *Andrologia* 2009;41(5):277–81. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00919.x
49. Lacerda J.I., Del Giudice P.T., da Silva B.F. et al. Adolescent varicocele: improved sperm function after varicocelectomy. *Fertil Steril* 2011;95(3):994–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.031
50. Smith R., Kaune H., Parodi D. et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006;21(4):986–93. DOI: 10.1093/humrep/dei429
51. Blumer C.G., Fariello R.M., Restelli A.E. et al. Sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity in men with varicocele. *Fertil Steril* 2008;90(5):171–22. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.007
52. Chen C.H., Lee S.S., Chen D.C. et al. Apoptosis and kinematics of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele. *J Androl* 2004;25(3):348–53. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02799.x
53. Bertolla R.P., Cedenho A.P., Hassun Filho P.A. et al. Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele. *Fertil Steril* 2006;85(3):625–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.032
54. Zini A., Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.016
55. Zini A., Azhar R., Baazeem A., Gabriel M.S. Effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int J Androl* 2011;34(1):14–9. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.01048.x
56. Werthman P., Wixon R., Kasperson K., Evenson D.P. Significant decrease in sperm deoxyribonucleic acid fragmentation after varicocelectomy. *Fertil Steril* 2008;90(5):1800–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.09.019
57. Marmar J.L., Agarwal A., Prabakaran S. et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88(3):639–48. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.008
58. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2010;183(1):270–4. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.161
59. Baker K., McGill J., Sharma R. et al. Pregnancy after varicocelectomy: impact of postoperative motility and DFI. *Urology* 2013;81(4):760–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.12.005
60. Leung L., Ho K.L., Tam P.C., Yiu M.K. Subinguinal microsurgical varicocelectomy for male factor subfertility: ten-year experience. *Hong Kong Med J* 2013;19(4):334–40. DOI: 10.12809/hkmj133884
61. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S247–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.050
62. Agarwal A., Deepinder F., Cocuzza M. et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007;70(3):532–8. DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.011

63. French D.B., Desai N.R., Agarwal A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):269–74. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282fcc00c
64. Acar H., Kilinc M., Guven S. et al. Comparison of semen profile and frequency of chromosome aneuploidies in sperm nuclei of patients with varicocele before and after varicocelectomy. *Andrologia* 2009;41(3):157–62. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00907.x
65. Mansour Ghanaie M., Asgari S.A., Dadrass N. et al. Effects of varicocele repair on spontaneous first trimester miscarriage: a randomized clinical trial. *Urol J* 2012;9(2):505–13.
66. Nasr-Esfahani M.H., Abasi H., Razzavi S. et al. Varicocelectomy: semen parameters and protamine deficiency. *Int J Androl* 2009;32(2):115–22. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00822.x
67. Pirke K.M., Vogt H.J., Sintermann R., Spyra B. Testosterone in peripheral plasma, spermatic vein and in testicular tissue under basal conditions and after HCG-stimulation in patients with varicocele. *Andrologia* 1983;15(6):637–41. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1983.tb00179.x
68. Abdel-Meguid T.A., Farsi H.M., Al-Sayyad A. et al. Effects of varicocele on serum testosterone and changes of testosterone after varicocelectomy: a prospective controlled study. *Urology* 2014;84(5):1081–7. DOI: 10.1016/j.urol.2014.05.029
69. Tanrikut C., Goldstein M., Rosoff J.S. et al. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011;108(9):1480–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.10030.x
70. Goldstein M., Eid J.F. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989;142(3):743–5. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)38874-2
71. Li F., Yue H., Yamaguchi K. et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. *Int J Urol* 2012;19(2):149–54. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02890.x
72. Hsiao W., Rosoff J.S., Pale J.R. et al. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelectomy. *J Urol* 2011;185(2):620–5. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.114
73. Zohdy W., Ghazi S., Arafa M. Impact of varicocelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility. *J Sex Med* 2011;8(3):885–93. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01974.x
74. Sathya Srinivasa V., Belur Veerachari S. Does varicocelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analysis of a prospective study. *Int J Endocrinol* 2011;2011:916380. DOI: 10.1155/2011/916380
75. Hsiao W., Rosoff J.S., Pale J.R. et al. Varicocelectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology* 2013;81(6):1213–7. DOI: 10.1016/j.urol.2013.01.060
76. Esteves S.C. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2015;17(3):459–70. DOI: 10.4103/1008-682X.148719
77. 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. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80
Popova A.Yu., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. et al. Varicocele and non-obstructive azoospermia – where to start? *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(4):77–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80
78. Gat Y., Bachar G.N., Everaert K. et al. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele. *Hum Reprod* 2005;20(4):1013–7. DOI: 10.1093/humrep/deh706
79. Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011;37(5):570–83. DOI: 10.1590/S1677-55382011000500002
80. Matthews G.J., Matthews E.D., Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70(1):71–5. DOI: 10.1016/S0015-0282(98)00108-3
81. Poulakis V., Ferakis N., de Vries R. et al. Induction of spermatogenesis in men with azoospermia or severe oligoteratoasthenospermia after antegrade internal spermatic vein sclerotherapy for the treatment of varicocele. *Asian J Androl* 2006;8(5):613–9. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00157.x
82. Abdel-Meguid T.A., Al-Sayyad A., Tayib A., Farsi H.M. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011;59(3):455–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.008
83. Kiraç M., Deniz N., Biri H. The effect of microsurgical varicocelectomy on semen parameters in men with non-obstructive azoospermia. *Curr Urol* 2013;6(3):136–40. DOI: 10.1159/000343527
84. Schlegel P.N., Kaufmann J. Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2004;81(6):1585–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.036
85. Tung M.C., Huang W.J., Chen K.K. Modified subinguinal varicocelectomy for painful varicocele and varicocele-associated infertility. *J Chin Med Assoc* 2004;67(6):296–300.
86. Pasqualotto F.F., Sobreiro B.P., Hallak J. et al. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. *Fertil Steril* 2006;85(3):635–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.043
87. Esteves S.C., Glina S. Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology. *Int Braz J Urol* 2005;31(6):541–8. DOI: 10.1590/S1677-55382005000600005
88. Esteves S.C., Miyaoka R., Roque M., Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016;18(2):246–53. DOI: 10.4103/1008-682X.169562
89. Ustuner M., Yilmaz H., Yavuz U. et al. Varicocele repair improves testicular histology in men with nonobstructive azoospermia. *Biomed Res Int* 2015;2015:709452. DOI: 10.1155/2015/709452
90. Yamamoto M., Hibi H., Hirata Y. et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996;155(5):1636–8.
91. Kroese A.C., de Lange N.M., Collins J., Evers J.L. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000479. DOI: 10.1002/14651858.CD000479.pub5
92. Kim K.H., Lee J.Y., Kang D.H. et al. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol* 2013;54(10):703–9. DOI: 10.4111/kju.2013.54.10.703
93. Kirby E.W., Wiener L.E., Rajanahally S. et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106(6):1338–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1093



Вклад авторов

Ю.В. Олефир: разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования;
Е.А. Ефремов, М.А. Родионов, Д.М. Попов: поиск и анализ публикаций по теме исследования;
А.Р. Живулько, Д.М. Монаков: поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание текста статьи;
М.В. Фаниев: разработка дизайна статьи.

Authors' contribution

Yu.V. Olefir: design of investigation, relevant literature search;
E.A. Efremov, M.A. Rodionov, D.M. Popov: relevant literature search and analysis;
A.R. Zhivulko, D.M. Monakov: relevant literature search and analysis, article writing;
M.V. Faniev: article design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Олефир / Yu.V. Olefir: <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>
Е.А. Ефремов / E.A. Efremov: <https://orcid.org/0000-0001-8078-4535>
М.А. Родионов / M.A. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0002-4145-0185>
А.Р. Живулько / A.R. Zhivulko: <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>
Д.М. Монаков / D.M. Monakov: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>
М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. Research was performed without external funding

Исторические и современные аспекты сосудистой андрологии

А.А. Капто

Кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; кафедра урологии АНО ДПО «Центр медицинского и корпоративного обучения»; Россия, 127299 Москва, ул. Космонавта Волкова, 9/2

Контакты: Александр Александрович Капто alexander_kapto@mail.ru

Сосудистая андрология, или ангиоандрология, была сформирована на основе принципа междисциплинарного подхода в медицине. Объектом изучения стали варикозная болезнь таза, артериовенозные конфликты, синдром хронической тазовой боли, эректильная дисфункция, гиперплазия предстательной железы и симптомы со стороны нижних мочевых путей. Новые подходы, разработанные в рамках этого научно-клинического направления, позволили значительно улучшить результаты лечения урологических и андрологических пациентов.

Ключевые слова: ангиоандрология, варикозная болезнь таза, артериовенозные конфликты, синдром хронической тазовой боли, эректильная дисфункция, гиперплазия предстательной железы, симптомы со стороны нижних мочевых путей

Для цитирования: Капто А.А. Исторические и современные аспекты сосудистой андрологии. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):58–65. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-58-65

Historical and modern aspects of vascular andrology

A.A. Kapto

Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology of the Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation; Department of Urology of the Medical and Corporate Educational Center; 9/2 Cosmonavta Volkova St., Moscow 127299, Russia

Contacts: Alexandr Alexandrovich Kapto alexander_kapto@mail.ru

Vascular andrology, or angioandrology, was formed on the principle of an interdisciplinary approach in medicine. The object of study were pelvic varicose veins, arteriovenous conflicts, chronic pelvic pain syndrome, erectile dysfunction, prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. New approaches developed within this scientific and clinical direction have significantly improved the results of treatment of urological and andrological patients.

Keywords: angioandrology, pelvic varicose disease, arteriovenous conflicts, chronic pelvic pain syndrome, erectile dysfunction, prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms

For citation: Kapto A.A. Historical and modern aspects of vascular andrology. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(2):58–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-58-65

Введение

Итальянский андролог Andrea Francesco Ledda (1996) впервые использовал термин “vascular andrology” в одноименной монографии, посвященной эректильной дисфункции, приапизму и варикоцеле [1]. Позднее А.А. Артюхин опубликовал монографию «Репродуктивная ангиоандрология» (2006) [2] и монографию

«Фундаментальные основы сосудистой андрологии» (2008) [3], в которых были изучены вопросы кровоснабжения яичка и его придатка, а также вопросы варикоцеле. Д.Г. Курбатов и А.А. Капто (2018) расширили термин «ангиоандрология» в одноименной монографии, в которой были рассмотрены такие вопросы, как нормальная и вариационная сосудистая анатомия

мочеполовой системы человека, сосудистые конфликты в урологии и андрологии, варикоцеле, состояние левого надпочечника при венной почечной гипертензии, варикозная болезнь органов малого таза у мужчин, эндоваскулярная и гибридная хирургия у мальчиков и подростков, лучевая диагностика васкулогенной эректильной дисфункции, эндоваскулярная и гибридная хирургия васкулогенной эректильной дисфункции, артериальный приапизм и эндоваскулярная хирургия опухолевых заболеваний предстательной железы [4]. Giovanni Vincent Belcaro (2018) опубликовал монографию “The Angiology Bible” («Библия ангиологии»), глава 24 которой была названа “Vascular andrology” и посвящена васкулогенной эректильной дисфункции, варикоцеле и синдрому венозного полнокровия таза [5]. О.Б. Жуков и соавт. (2019) в названии своей статьи, посвященной рентгенэндоваскулярным принципам диагностики и лечения тазовой венозной конгестии, использовали термин «хирургическая ангиоандрология» [6]. А.А. Капто (2021) в реестре новых научных направлений Российской Академии Естественных наук представил «Рентгенохирургическую андрологию» [7].

Вместе с тем «ангиоандрология» как научно-клиническое направление имеет свою историю в медицине, которая описывает изучение варикозной болезни таза, артериовенозных конфликтов, синдрома хронической тазовой боли, эректильной дисфункции, гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевых путей.

Варикозная болезнь таза

Синдром тазовой венозной конгестии впервые был описан R. Gooch (1831) у женщин [8]. В.В. Яковенко (1955) впервые указал на связь между варикоцеле и венозным полнокровием малого таза [9]. Е.Б. Мазо и соавт. (1991) первыми начали изучать гемодинамические предпосылки развития простатита при левостороннем варикоцеле [10]. Термин тазовой венозной конгестии у мужчин в отечественной научной медицинской литературе впервые применил Ю.В. Васильев (2007). Автор также впервые определил критерии варикозного расширения вен таза у мужчин по результатам трансректального ультразвукового исследования предстательной железы – диаметр вен >0,5 см [11]. Ю.А. Кравцов и соавт. (2012) впервые описали состояние гормонозависимой флебопатии малого таза у пациентов с варикоцеле, которое развивалось за счет преимущественного оттока венозной крови от яичек в тазовое венозное сплетение и выраженного вазодилаторного эффекта тестостерона [12]. В отечественной научной медицинской литературе варикозная болезнь малого таза у мужчин впервые упоминается в работе А.Ю. Цуканова и Р.В. Ляшева (2014) [13]. Первый обзор литературы по варикозной болезни таза у мужчин был сделан А.А. Капто и О.Б. Жуковым (2016) [14]. Первая ультра-

звуковая классификация варикозного расширения вен предстательной железы по результатам трансректального ультразвукового исследования была предложена А.А. Капто и О.Б. Жуковым (2016, 2017): согласно данной классификации максимальный диаметр вен 1–4 мм определяет I стадию заболевания (видимый варикоз), 5–10 мм – II стадию (значимый варикоз) и >10 мм – III стадию (выраженный варикоз) [15, 16]. Ассоциация флебологов России в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2018) определила варикозную болезнь таза как заболевание, характеризующееся расширением яичниковых (гонадных) вен и внутритазовых венозных сплетений [17]. Первая монография в формате клинического руководства по варикозной болезни таза у мужчин была издана А.А. Капто (2020) [18]. При этом было отмечено, что артериовенозные конфликты являются наиболее частой причиной развития варикозной болезни таза.

Артериовенозные конфликты

Австрийский патолог Carl von Rokitansky (1842) впервые описал синдром компрессии двенадцатиперстной кишки верхней брыжеечной артерией (superior mesenteric artery syndrome, SMA syndrome, aorto-mesenteric artery compression syndrome, arteriomesenteric duodenal compression syndrome, duodenal vascular compression syndrome, Wilkie’s syndrome, Cast syndrome) [19]. При этом он не заметил компрессию левой почечной вены, которая носила ортостатический характер. Анатом J.C.V. Grant (1937) впервые описал синдром компрессии левой почечной вены верхней брыжеечной артерией, известный как артериальный аортomezентериальный пинцет [20]. А. De Schepper (1972) сообщил о случае макрогематурии, связанной с аортomezентериальной компрессией и варикоцеле, и назвал эту компрессию “nutcracker phenomenon” (синдром орехокола) [21]. Наиболее популярной для оперативного лечения последствий синдрома орехокола в рентгенохирургии является эндоваскулярная окклюзия внутренней яичковой вены, предложенная S.S. Lima (1978), по методике Сельдингера из трансфеморального доступа [18]. В настоящее время это рентгенохирургическое вмешательство проводится чаще всего из трансбазиллярного доступа.

Немецкий патолог Rudolph Virchow (1851) впервые описал компрессию левой общей подвздошной вены и фиброзные спайки в ней как причину илеофemorальных тромбозов преимущественно левосторонней локализации [22]. С 1957 г. синдром сдавления левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией стали определять как синдром Мея–Тернера (May–Thurner syndrome) [23]. В 1965 г. F.V. Cockett и M.L. Thomas представили описание 35 случаев илеофemorального тромбоза в сочетании с компрессией

подвздошной вены, что позднее стали определять как синдром Cockett [24]. В. L. R. A. Coolsaet (1980) предложил гемодинамическую классификацию варикоцеле (1-й тип – реносперматический, 2-й – илеосперматический, 3-й – смешанный), впервые определив роль подвздошной венозной компрессии в развитии варикоцеле (илеосперматический и смешанный типы) [25]. М. D. Bomalaski и соавт. (1993) впервые описали устойчивое к традиционной хирургии варикоцеле вследствие синдрома компрессии левой общей подвздошной вены, предложив отказаться от стандартной хирургической техники в таких случаях [26]. D. Maass и соавт. (1983, 1984) впервые применили стентирование подвздошных вен при их компрессии [27, 28]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен Ассоциации флебологов России (2018) было указано, что в настоящее время эндоваскулярное стентирование левой общей подвздошной вены служит безальтернативным способом устранения нарушений венозного оттока из малого таза при синдроме Мея–Тернера [17]. А. А. Капто и соавт. 28.03.2017 выполнили в Москве первую рентгенэндоваскулярную ангиопластику и стентирование у урологического пациента при синдроме Мея–Тернера с хорошим клиническим эффектом [29]. Спустя 4 мес J. R. Stern и соавт. (2017) также выполнили рентгенэндоваскулярную ангиопластику и стентирование пациенту с варикоцеле и синдромом Мея–Тернера в Нью-Йорке [30]. В настоящее время эта операция носит традиционный характер.

Синдром хронической тазовой боли

С. Г. Гаврилов (2008) отметил, что варикозная болезнь вен таза характеризуется варикозной трансформацией гонадных вен и внутритазовых венозных сплетений с развитием синдрома тазового венозного полнокровия, наиболее драматичным симптомом которого служат хронические тазовые боли [31]. М. И. Коган и соавт. (2009, 2011) обнаружили, что нарушения гемодинамики приводили в итоге к той или иной степени тканевой гипоксии предстательной железы, что выражалось в стойком болевом синдроме. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу об «ишемической болезни предстательной железы» как причине урологического синдрома хронической тазовой боли [32, 33].

В течение последних 20 лет многими исследователями были описаны туннельные васкулогенные невропатии при варикозной болезни таза вследствие артериовенозных конфликтов. В работах М. Bendszus и соавт. (2003), А. Maniker и соавт. (2004), Н. N. Choudhry и соавт. (2009), М. Н. Ну и соавт. (2010), А. Di Martino и соавт. (2014), М. А. Pacult и соавт. (2018) описан синдром васкулярной компрессии седалищного нерва за счет варикоза ягодичной вены при тазовом венозном полнокровии [34–39]. Т. Scholbach (2006) описал син-

дром застоя по средней линии (midline congestion syndrome) при синдроме орехокола как причину мигрени, головной боли, болей в спине и животе и функциональных нарушений органов малого таза [40]. Т. Moser и соавт. (2006) представили случай успешного лечения 37-летней женщины с компрессией левого полового нерва при варикозном расширении вен таза с помощью транскатетерной эмболизации яичниковой вены [41]. S. Ramírez García и соавт. (2013) сообщили о случае 23-летней пациентки с синдромом Мея–Тернера, которую беспокоила только постоянная боль в пудендальной зоне: при диагностике было выявлено тазовое венозное полнокровие, что, по мнению авторов, стало причиной компрессии полового нерва в канале Алькока (пациентке было проведено лечение методом блокады нервов через ягодичные отверстия) [42]. М. Possover и соавт. (2021) при обследовании 61 пациента установили, что при варикозной болезни таза вследствие синдрома орехокола и синдрома Мея–Тернера может происходить ущемление внутритазовых ветвей крестцового нервного сплетения, седалищного и полового нервов варикозно расширенными венами, приводя к развитию синдрома хронической тазовой боли [43].

При изучении патогенеза хронической тазовой боли у пациентов с варикозной болезнью таза А. А. Капто (2022) описал синдром венозной компрессионной невропатии: варикозное расширение вен в анатомически узких местах (туннелях) с компрессией нервов и нервных ганглиев паравертебрального, поясничного и крестцового сплетений. Автор выделил 3 формы данного синдрома в зависимости от локализации патологии: 1) торакальную (грудную), 2) люмбарную (поясничную) и 3) сакральную (крестцовую) [44].

Эректильная дисфункция

Е. Parona (1873) впервые выдвинул гипотезу о том, что варикозное расширение дорсальной вены полового члена может быть причиной эректильной дисфункции [45]. J. S. Wooten в 1902 г. впервые выполнил перевязку глубокой дорсальной вены полового члена в попытке улучшить качество эрекции [46]. Первая микрохирургическая реваскуляризация полового члена была выполнена V. Michal и соавт. в 1973 г. [47].

Рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения как альтернатива открытым сосудистым операциям и фаллопротезированию при веногенной эректильной дисфункции начала применяться с 1984 г. Антеградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения путем рассечения *v. dorsalis penis* была впервые выполнена D. Maiza и соавт. в 1984 г. [48]. В России первая антеградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения с последующим лигированием глубокой дорсальной вены полового члена была выполнена

Д.Г. Курбатовым и соавт. и внедрена с 2009 г. в клиническую практику отделения андрологии и урологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва) [49]. Антеградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения путем пункции *v. dorsalis penis* была впервые выполнена J.J. Bookstein и A.L. Lurie в 1988 г. [50]. Ретроградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения трансфеморальным доступом впервые выполнена Н.Н. Schild и соавт. в 1993 г. [51], а ретроградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения трансбазиллярным доступом – А.А. Капто и А.Г. Колединским в 2018 г. [52]. По данным проведенного нами обзора литературы, клиническая результативность рентгенэндоваскулярной окклюзии вен простатического сплетения составляла в среднем 85 % [52].

Осмысление причин развития веногенной эректильной дисфункции привело к пониманию целесообразности проведения гибридных и комбинированных операций, ориентированных на устранение как причины, так и следствия этого заболевания. Первая гибридная операция рентгенэндоваскулярной окклюзии вен простатического сплетения в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены при эректильной дисфункции с положительным клиническим эффектом была выполнена А.А. Капто и соавт. в 2018 г. [53].

Методы прямой эндоваскулярной реваскуляризации полового члена при лечении артериогенной эректильной дисфункции стали применяться с 1980 г., когда W.R. Castaneda-Zuniga и соавт. выполнили первую успешную баллонную ангиопластику устья внутренней подвздошной артерии с последующим улучшением эректильной функции на протяжении всего срока наблюдения (18 мес) [54]. Следующим этапом развития эндоваскулярной хирургии в середине 1990-х годов стали имплантация стентов для улучшения результатов баллонной ангиопластики, а также перемещение интервенций на более мелкие дистальные сосуды [55]. Позднее широкое применение в интервенционных методиках нашли баллоны и стенты, покрытые антипролиферативными препаратами (паклитаксел, сиролимус, эверолимус, зотаролимус и др.) [56].

Первая публикация о терапии с применением аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами (platelet-rich plasma, PRP), была представлена кардиохирургом M. Ferrari и соавт. (1987) [57], а первая публикация о PRP-терапии в урологии была сделана X.G. Ding и соавт. (2008) и касалась регенерации нервов кавернозных тел у крыс [58]. Основоположниками применения PRP-терапии для лечения эректильной дисфункции являются М.Е. Чалый и М.В. Епифанова (2015) [59, 60]. За рубежом первые публикации о PRP-терапии в лечении эректильной дисфункции были сле-

даны С.С. Kumar (2017) [61], а также J.J. Vanno и соавт. (2017) [62]. В настоящее время PRP-терапия в урологии применяется с высокой клинической результативностью при интерстициальном цистите, синдроме хронической тазовой боли, повреждениях и стриктурах уретры, повреждениях кавернозного нерва, мужской infertility, болезни Пейрони, недержании мочи, инфекциях мочевых путей, нефропатиях. Однако самое большое количество публикаций посвящено PRP-терапии при лечении эректильной дисфункции. В базе данных клинических исследований, финансируемых из частных и государственных источников по всему миру (ClinicalTrials.gov), на февраль 2023 г. были представлены 10 крупных исследований по PRP-терапии при лечении эректильной дисфункции, из которых 2 уже завершены (University of Miami Miller School of Medicine Miami, Флорида, США; G. Gennimatas Hospital Thessaloniki, Греция) и 1 находится в стадии завершения (Nebraska Medicine Omaha, Небраска, США).

Гиперплазия предстательной железы и симптомы со стороны нижних мочевых путей

С.Ф. Дерюжинский (1896) впервые предложил метод хирургического лечения гипертрофии предстательной железы путем пересечения семявыносящего протока и перевязки внутренней подвздошной артерии (по Bier) [63]. Эмболизация артерий предстательной железы (ЭАП) начала применяться с 1976 г. при кровотечениях после биопсии предстательной железы или простатэктомии и при гематурии простатического генеза [64–67]. Первое сообщение об ЭАП для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) было сделано J.S. DeMeritt и соавт. (2000) [68]. В России ЭАП при лечении пациентов с ДГПЖ начала применяться А.И. Неймарком и соавт. с 2009 г. [69, 70] и Д.Г. Курбатовым и соавт. с 2011 г. [71–73]. В 2012 г. на ежегодной сессии Общества интервенционной радиологии (Society of Interventional Radiology) в Сан-Франциско были представлены результаты 4-летних исследований ЭАП для лечения ДГПЖ. Исследования были представлены двумя независимыми группами – под руководством профессора Francisco Carnevale из Университета Сан-Паулу (Бразилия) и профессора Joao Pisco из Университета Лиссабона (Португалия). Была доказана высокая долговременная эффективность и более высокая степень безопасности ЭАП по сравнению с открытой хирургией [74–76].

В.И. Садовой и соавт. (2011) из Университетской клиники (Симферополь) сообщили в интернете о первом опыте проведения ЭАП при местно-распространенном раке предстательной железы [77]. А.И. Неймарк и соавт. (2015) впервые опубликовали результаты проведения суперселективной рентгенэндоваскулярной

химиоэмболизации при лечении 36 пациентов с раком предстательной железы – положительный эффект был достигнут у 30 (83,3 %) пациентов [78].

Y. Gat и соавт. (2008) показали, что при варикоцеле венозная кровь от яичек, содержащая высокую концентрацию тестостерона, оттекает преимущественно в парапростатическое венозное сплетение, приводя к развитию гиперплазии предстательной железы [79]. Исходя из этой концепции Y. Gat и соавт. предложили селективную андрогенную депривацию для лечения ДГПЖ (2008, 2017) [79, 80] и рака предстательной железы (2009) [81], продемонстрировав их высокую эффективность.

Заключение

Таким образом, в медицине было сформировано новое высокотехнологичное междисциплинарное направление, которое в разное время определялось как

“vascular andrology”, или «сосудистая андрология» (Ledda A.F., 1996; Артюхин А.А., 2008; Belcaro G.V., 2018), «репродуктивная ангиоандрология» (Артюхин А.А., 2006), «ангиоандрология» (Курбатов Д.Г., Капто А.А., 2018), «хирургическая ангиоандрология» (Жуков О.Б. и соавт., 2019), «рентгенохирургическая андрология» (Капто А.А., 2021). Методы визуализации в ангиоандрологии по своей информативности значительно превосходят традиционные способы диагностики. Хирургическое лечение в ангиоандрологии характеризуется минимальной инвазивностью и травматичностью, крайне редко сопровождается болевым синдромом и обладает высоким коэффициентом медицинской результативности. Проведенный нами обзор этого научно-клинического направления позволил прийти к заключению о том, что предложенные новые подходы могут значительно улучшить результаты лечения урологических и андрологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vascular andrology: erectile dysfunction, priapism and varicocele. Ed. by A. Ledda. Berlin: Springer, 1996. 149 p. DOI: 10.1007/978-3-642-79853-5
2. Артюхин А.А. Репродуктивная ангиоандрология. М.: Русский врач, 2006. 376 с.
Artyukhin A.A. Reproductive angioandrology. Moscow: Russkiy vrach, 2006. 376 p. (In Russ.).
3. Артюхин А.А. Фундаментальные основы сосудистой андрологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2008. 224 с.
Artyukhin A.A. Fundamental principles of vascular andrology. Textbook manual for students of higher studies institutions. Moscow: Academiya, 2008. 224 p. (In Russ.).
4. Курбатов Д.Г., Капто А.А. Ангиоандрология. М.: Медпрактика-М, 2018, 364 с.
Kurbatov D.G., Kapto A.A. Angioandrology. Moscow: Medpraktika-M, 2018, 364 p. (In Russ.).
5. Belcaro G.V. Vascular andrology, PCS, vulvar varices. In: Belcaro G.V. The Angiology Bible. World Scientific Publishing Company (Europe), 2018. P. 163–170. DOI: 10.1142/9781786345707_0024/
6. Жуков О.Б., Васильев А.Э., Шеховцов С.Ю., Новиков М.Е. Хирургическая ангиоандрология: рентгеноэндovasкулярные принципы диагностики и лечения тазовой венозной конгестии. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(1):29–41. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-00-00
Zhukov O.B., Vasiliev A.E., Shekhovtsov S.Yu., Novikov M.E. Surgical vascular andrology: X-ray endovascular principles of diagnosis and treatment of pelvic venous congestion. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019; 20(1):30–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-00-00
7. Капто А.А. Рентгенохирургическая андрология. В кн.: Реестр новых научных направлений. Под ред. проф. М.Ю. Ледванова. Т. 5. М.: Академия Естествознания, 2021. 135 с.
Kapto A.A. X-ray surgical andrology. In: Register of new scientific directions. Ed. by prof. M.Yu. Ledvanov. Vol. 5. Moscow: Academy of Natural Sciences, 2021. 135 p. (In Russ.).
8. Gooch R. An account of some of the most important diseases peculiar to women. London: Murray, 1831.
9. Яковенко В.В. Венозные образования яичка, семенного канатика и хирургическое лечение варикоцеле. Реферат дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1955. 15 с.
Yakovenko V.V. Venous formation of the testis, spermatic cord and surgical treatment of varicocele. Abstract of dis. ... cand. of med. sciences. Leningrad, 1955. 15 p. (In Russ.).
10. Мазо Е.Б., Корякин М.В., Акопян А.С., Капто А.А. Гемодинамические предпосылки развития простатита при левостороннем варикоцеле. В кн.: Воспалительные заболевания почек, мочевых путей и мужских половых органов. Сб. науч. тр. НИИ урологии. Под ред. А.Л. Шабада, В.Г. Горюнова. М.: НИИ урологии, 1991. С. 146–151.
Maso E.B., Koryakin M.V., Akopyan A.S., Kapto A.A. Hemodynamic prerequisites for the development of prostatitis in left-sided varicocele. In: Inflammatory diseases of the kidneys, urinary tract and male genitalia. Collection of Scientific Research Institute of Urology. Ed. by A.L. Shabad, V.G. Goryunov. Moscow: NII urologii, 1991. P. 146–151. (In Russ.).
11. Васильев Ю.В. Тазовая конгестия и ее роль в патогенезе воспалительных заболеваний мочеполовой системы (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 39 с.
Vasiliev Yu.V. Pelvic congestion and its role in the pathogenesis of inflammatory diseases of the genitourinary system (experimental clinical study). Abstract of dis. ... doct. of med. sciences. M., 2007. 39 p. (In Russ.).
12. Кравцов Ю.А., Макаров В.И., Сичинава З.А. и др. Концентрация половых гормонов в лозовидном сплетении яичка у пациентов с варикоцеле. Экспериментальная и клиническая урология 2012;1:32–5. Kravcov Yu.A., Makarov V.I., Sichinava Z.A. Concentrations of sex hormones in the pampiniform plexus of testicles in patients with varicocele. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology* 2012;1:32–5. (In Russ.).
13. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). Урология 2014;4:37–42. Tsukanov A.Yu., Lyashev R.V. Disorders of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis

45. Parona F. Imperfect penile erection due to varicosity of the dorsal vein: observation. *Giornale Italiano Delle Malattie Veneree E Della Pelle* 1873;14:71–6.
46. Wooten J.S. Ligation of the dorsal vein of the penis as a cure for atonic impotence. *Texas Med J (Austin)* 1902;18(8):325–8.
47. Michal V., Kramár R., Pospichal J., Hejhal L. [Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence (In Czech)]. *Rozhl Chir* 1973;52(9):587–90. PMID: 4795713.
48. Maiza D., Courtheoux P., Henriot J.P. et al. [Preliminary results 6 months after embolization of the deep dorsal vein of the penis in erectile insufficiencies of venous origin (In French)]. *J Mal Vasc* 1984;9(4):327. PMID: 6527076.
49. Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Ситкин И.И. Новая технология в хирургии патологического венозного дренажа кавернозных тел. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;14(1):15–21. DOI: 10.17650/2070-9781-2013-1-15-21
- Kurbatov D.G., Lepetukhin A.E., Dubskiy S.A., Sitkin I.I. New technology in surgery abnormal venous drainage of the corpora cavernosa. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;14(1):15–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2013-1-15-21
50. Bookstein J.J., Lurie A.L. Transluminal penile venoablation for impotence: a progress report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1988;11(4):253–60. DOI: 10.1007/bf02577012
51. Schild H.N., Müller S.C., Mildnerberger P. et al. Percutaneous penile venoablation for treatment of impotence. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993;16(5):280–6. DOI: 10.1007/bf02629158
52. Капто А.А., Колединский А.Г. Эмболизация вен простатического сплетения в лечении веногенной эректильной дисфункции (клинические случаи). *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;1:90–4. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-90-94
- Kapto A.A., Koledinsky A.G. Embolization of the veins of the prostatic plexus in the treatment of venous erectile dysfunction (clinical cases). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;1:90–4. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-90-94
53. Капто А.А., Курбатов Д.Г., Ситкин И.И., Докшоков Г.Р. Первая гибридная операция рентгенэндоваскулярной окклюзии вен простатического сплетения, ангиопластики и стентирования левой общей подвздошной вены при эректильной дисфункции. В кн.: *Сборник трудов VI Российского конгресса по эндouroлогии и новым технологиям с международным участием*. СПб., 2018. С. 75–76.
- Kapto A.A., Kurbatov D.G., Sitkin I.I., Dokshokov G.R. The first hybrid operation of X-ray endovascular occlusion of prostatic plexus veins, angioplasty and stenting of the left common iliac vein in erectile dysfunction. In: *Proceedings of the VI Russian Congress on Endourology and New Technologies with International Participation*. St. Petersburg, 2018. P. 75–76. (In Russ.).
54. Schwarten D.E., Tadavarthy S.M., Castaneda-Zuniga W.R. Aortic, iliac, and peripheral arterial angioplasty. In: *Interventional Radiology*. Ed. by W.R. Castaneda-Zuniga, S.M. Tadavarthy. 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. P. 378–421.
55. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701–6. DOI: 10.1056/NEJM198703193161201
56. Rogers J.H., Goldstein I., Kandzari D.E. et al. Zotarolimus-eluting peripheral stents for the treatment of erectile dysfunction in subjects with suboptimal response to phosphodiesterase-5 inhibitors *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2618–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1016
57. Ferrari M., Zia S., Valbonesi M. et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987;10(1):47–50. PMID: 3570542.
58. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M. et al. [Effect of platelet rich plasma on the regeneration of cavernous nerve: experiment with rats (In Chinese)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(36):2578–80. PMID: 19080657
59. Епифанова М.В. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 167 с.
- Epifanova M.V. The use of autoplasm enriched with platelet growth factors in the treatment of erectile dysfunction. Dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2015. 167 p. (In Russ.).
60. Чалый М.Е., Григорян В.А., Епифанова М.В., Краснов А.О. Эффективность интракавернозного введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении эректильной дисфункции. *Урология* 2015;4:76–9.
- Chaliy M.E., Grigoryan V.A., Epifanova M.V., Krasnov A.O. Effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction. *Urologiya = Urology* 2015;4:76–9. (In Russ.).
61. Kumar C.S. Combined treatment of injecting platelet rich plasma with vacuum pump for penile enlargement. *J Sex Med* 2017;14(1):S78. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.11.174
62. Banno J.J., Kinnick T.R., Roy L. et al. The Efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): initial outcomes. *J Sex Med* 2017;14(2):e59–e60. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.12.134
63. Дерюжинский С.Ф. Кастрация и перевязка *art iliacaе internaе* (по Вьеру) среди других методов радикального лечения гипертрофии предстательной железы. Дис. ... докт. мед. С. Дерюжинского. М.: Тип. М.Г. Волчанинова, 1896. 92 с.
- Deryuzhinsky S.F. Castration and dressing *art iliacaе internaе* (according to Bier) among other methods of radical treatment of prostatic hypertrophy. experimental and clinical studies. Dis. ... doct. of medicine S. Deryuzhinsky. Moscow: Typ. M.G. Volchaninov, 1896. 92 p. (In Russ.).
64. Bischoff W., Goertler U. [Successful intra-arterial embolization of bleeding carcinoma of the prostate (In German)]. *Urologe A* 1977;16(2): 99–102. PMID: 855061.
65. Michel F., Dubruille T., Cercueil J.P. et al. Arterial embolization for massive hematuria following transurethral prostatectomy. *J Urol* 2002;168(6):2550–1. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64200-0
66. Mitchell M.E., Wältman A.C., Athanasoulis C.A. et al. Control of massive prostatic bleedin gwith angiographic techniques. *J Urol* 1976;115(6):692–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59339-8
67. Rastinehad A.R., Caplin D.M., Ost M.C. et al. Selective arterial prostatic embolization (SAPE) for refractory hematuria of prostatic origin. *Urology* 2008;71(2):181–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.012
68. DeMeritt J.S., Elmasri F.F., Esposito M.P., Rosenberg G.S. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:767–70. DOI: 10.1016/s1051-0443(07) 61638-8
69. Неймарк А.И., Яковец Е.А., Яковец Я.В., Арзамасцев Д.Д. Оценка эффективности рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий при ДГПЖ, с помощью ультразвуковой трансректальной доплерографии. *Материалы международного конгресса по андрологии*. *Андрология и генитальная хирургия* 2009;2:117.
- Neymark A.I., Yakovets E.A., Yakovets Ya.V., Arzamascev D.D. Evaluation of the effectiveness of X-ray endovascular embolization of arteries in BPH, using ultrasound transrectal dopplerography. *Materials of the International Congress on Andrology*. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2009;2:117. (In Russ.).
70. Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим риском. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(1):38–43.
- Yakovets E.A., Neymark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Embolization of prostate arteries in the treatment of patients with prostate adenoma with high surgical risk. *Andrologiya i genital'naya*

- khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2010;(1):38–43. (In Russ.).
71. Kurbatov D., Neymark A., Sitkin I. et al. Endovascular superselective embolization of prostatic arteries – the new method of the treatment of BPH with a gross prostate volume. Abstracts of 9th Meeting of EAU Section of Andrological Urology (ESAU). St. Petersburg, Russia. November 10–12, 2011. St. Petersburg, 2011. P. 86.
72. Kurbatov D., Russo G.I., Lepetukhin A. et al. Prostatic artery embolization for prostate volume greater than 80 cm³: results from a single-center prospective study. *Urology* 2014;84(2):400–4. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.028
73. Kurbatov D., Sitkin I., Lepetuchin A. et al. Endovascular superselective embolization of prostatic arteries as the new method of BPH less invasive treatment. AUA Annual Meeting 14–19 may, 2011. Washington, DC USA, 2011. Abstracts on CD-ROM.
74. Carnevale F.C., Antunes A.A., da Motta Leal Filho J.M. et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(2):355–61. DOI: 10.1007/s00270-009-9727-z
75. Carnevale F.C., Motta Leal Filho J.M., Antunes A.A. et al. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2012;24(4):535–42. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.12.019
76. Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T. et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(1):11–9. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.09.030
77. Садовой В.И., Мкртчян А.А., Моргун А.А. и др. Первый опыт эмболизации артерий предстательной железы при местно-распространенном раке предстательной железы. КРУ “КТМО” “Университетская клиника” г. Симферополь, 2011. URL: <https://www.authorstream.com/Presentation/Vaddim-1368388-2012/>
- Sadovoy V.I., Mkrтчyan A.A., Morgun A.A. et al. The first experience of embolization of the arteries of the prostate gland in locally advanced prostate cancer. KRU “КТМО” “University Clinic” Simferopol, 2011. (In Russ.). URL: <https://www.authorstream.com/Presentation/Vaddim-1368388-2012/>
78. Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А. и др. Использование суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении пациентов с раком предстательной железы: наш первый опыт. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;1:42–6. Neymark A.I., Tachalov M.A., Neymark B.A. et al. Application of the superselective roentgen-endovascular chemoembolization in the treatment of patients with localised prostate cancer: our first experience. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology* 2015;1:42–6. (In Russ.).
79. Gat Y., Gornish M., Heiblum M., Joshua S. Reversal of benign prostatic hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia* 2008;40(5):273–81. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00883.x
80. Gat Y., Goren M. Benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up of prostate volume reduction after sclerotherapy of the internal spermatic veins. *Andrologia* 2018;50(2):e12870. DOI: 10.1111/and.12870
81. Gat Y., Joshua S., Gornish M.G. Prostate cancer: a newly discovered route for testosterone to reach the prostate: treatment by super-selective intraprostatic androgen deprivation. *Andrologia* 2009;41(5):305–15. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00972.x

ORCID автора / ORCID of author

A.A. Капто / A.A. Kapto: <https://orcid.org/0000-0002-1731-6365>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76



Окситоцин – незаслуженно забытый гормон у мужчин?

И.А. Тюзиков¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

¹Медицинский центр «Тандем-Плюс»; Россия, 150000 Ярославль, Первомайский переулок, 3в;

²Клиника «Hormone Life»; Россия, 123022 Москва, улица 1905 года, 23;

³СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3

Контакты: Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

Окситоцин – один из наиболее древних с точки зрения филогенеза гормонов млекопитающих. За более чем 100-летнюю историю его научного изучения взгляды на биологические функции окситоцина у человека претерпели существенные и даже революционные изменения. Длительное время этот гормон нейрогипофиза, который образуется в гипоталамусе и только депонируется в нем (центральный синтез), ассоциировался исключительно с женской репродукцией в аспекте родовой деятельности, грудного вскармливания и материнского поведения. Однако за последние десятилетия создана уникальная и обширная научная база, подтверждающая универсальный характер эффектов окситоцина у обоих полов, что предопределяется наличием у мужчин и женщин дополнительных периферических сайтов секреции окситоцина, а также обширного рецепторного аппарата во многих клетках и тканях, что в совокупности позволяет окситоцину функционировать как по эндокринному (центральному), так и по ауто- и паракринному (локальному) сигнальным путям. Этот факт убедительно доказывает наличие у окситоцина гораздо более широкого спектра физиологических эффектов в организме обоих полов, а результаты современных исследований позволяют рассматривать его как центральный нейропептид и периферический полифункциональный гормон, имеющий большое биологическое и социальное значение для человека.

В обзорной статье кратко рассматриваются эндокринология окситоцина и более подробно – его физиологические эффекты у мужчин, включая роль в социальном и половом поведении, обеспечении эректильной функции, защите от стресса, репродукции, метаболизме, функционировании предстательной железы.

Ключевые слова: окситоцин, социальное поведение, половое поведение, стресс, эректильная функция, мужская репродукция, метаболизм, предстательная железа

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Окситоцин – незаслуженно забытый гормон у мужчин? Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):66–76. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76

Is oxytocin an undeservedly forgotten hormone in men?

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹Medical Center “Tandem-Plus”; 3v Pervomaiskiy Ln., Yaroslavl 150000, Russia;

²“Hormone Life” Clinic; 23 1905 Goda St., Moscow 123022, Russia;

³Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 31; 3 Dynamo Ave., St. Petersburg 197110, Russia

Contact: Igor Adamovich Tyuzikov phoenix-67@list.ru

Oxytocin is one of the most ancient mammalian hormones in terms of phylogeny. Over the more than 100-year history of his scientific study, views on the biological functions of oxytocin in humans have undergone a significant and even revolutionary changes. For a long time, this neurohypophysis hormone, which is formed in the hypothalamus and is only deposited in it (central synthesis), was associated exclusively with female reproduction in the aspect of labor, breast-feeding and maternal behavior. However, over the past decades, a unique and extensive scientific base has been created confirming the universal nature of the effects of oxytocin in both sexes, which is predetermined by the presence of additional peripheral sites of oxytocin secretion in men and women, as well as an extensive receptor apparatus in many cells and tissues, which together allows oxytocin to function both endocrine central and auto- and paracrine local signaling pathways. This fact convincingly proves that oxytocin has a much wider range of physiological effects in the body of both sexes, and the results of modern research allow us to consider it as a central neuropeptide and a peripheral multi-functional hormone of great biological and social significance for humans.

The review article briefly discusses the endocrinology of oxytocin and in more detail its physiological effects in men, including its role in social and sexual behavior, erectile function, protection from stress, reproduction, metabolism, prostate gland.

Keywords: oxytocin, social behavior, sexual behavior, stress, erectile function, male reproduction, metabolism, prostate gland

For citation: Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Is oxytocin an undeservedly forgotten hormone in men? *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):66–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76

Введение

Окситоцин впервые был выделен из задней доли гипофиза (нейрогипофиза) человека в 1909 г. Генри Дейлом и долгое время ассоциировался исключительно со своей способностью усиливать сокращения матки при беременности у млекопитающих и человека, ведь даже само название гормона в переводе с греческого языка ($\omega\kappa\upsilon\chi$ $\tau\omicron\kappa\omicron\varsigma$) обозначает «быстрые роды» [1]. Синтез окситоцина в биологически активной форме впервые был произведен в 1953 г. Винсентом Дю Виньо и соавт., за что они получили Нобелевскую премию по химии, а окситоцин стал первым синтезированным пептидным гормоном [2]. С момента открытия структуры и синтеза окситоцина научные исследования его биологии у человека продвигались не только по пути изучения его физиологических эффектов у женщин, но и у мужчин, поскольку в мужском организме (как и в женском) имеются как центральный синтез и секреция окситоцина в гипоталамусе, так и периферические сайты секреции данного гормона, а также обширный рецепторный аппарат во многих клетках и тканях. Этот факт позволяет утверждать, что у данного гормона, безусловно, имеется гораздо более широкий спектр физиологических эффектов в организме обоих полов, а результаты современных исследований позволяют рассматривать окситоцин как нейропептид и полифункциональный гормон, имеющий большое биологическое и социальное значение для человека [3].

Краткая эндокринология окситоцина

Синтез и секреция окситоцина сопряжены с синтезом и секрецией вазопрессина (антидиуретического гормона), которые происходят в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, откуда оба гормона в неактивном состоянии поступают в задний отдел гипофиза (нейрогипофиз), где по мере поступления активируются и депонируются в везикулах аксонов (тельцах Геринга), далее поступая по мере необходимости в системный кровоток [4]. Поэтому, несмотря на то что в литературе они описываются обычно как гормоны нейрогипофиза, на самом деле это гипоталамические нонапептиды, имеющие схожую структуру с отличием аминокислотной последовательности из 9 аминокислот только в двух положениях,

что тем не менее делает их функциональными антагонистами. Окситоцин также секретируется нейронами миндалевидного комплекса, перегородки, ствола мозга, в том числе нейронами дыхательного центра и спинальных ганглиев, и выполняет роль дополнительного регулятора секреции гормонов аденогипофиза наряду с гипоталамическими либеринами [4]. Существует большое количество факторов, стимулирующих секрецию окситоцина: от растяжения шейки матки во время родов и стимуляции сосков молочной железы в процессе грудного вскармливания у женщин до механических раздражений сосков молочных желез, полового возбуждения, оргазма, боли, стресса, влияния эстрогенов, серотонина, опиоидов у обоих полов [4]. Важнейшее значение для стимуляции секреции окситоцина играет любой тактильный контакт (ласки, обнимания, прикосновения, рукопожатия, похлопывание по плечу и т.д.), необходимый для полового и социального взаимодействия, при этом существует мнение, что для суточного обеспечения окситоцином человека ему необходимо иметь не менее 8 эпизодов любых тактильных контактов в течение суток, а у детей, испытывающих дефицит родительской ласки с рождения, уровень окситоцина существенно снижен, что некоторыми авторами рассматривается как одна из возможных причин аутизма, нарушающего в дальнейшем их социальную адаптацию в обществе [5].

Выделение окситоцина в центральной нервной системе ингибируют глюкокортикоиды, катехоламины при активации β -адренорецепторов, ацетилхолин при активации М-холинорецепторов, гистамин, оксид азота (NO), гамма-аминомасляная кислота и тестостерон, при этом независимо от природы ингибитора развивающийся дефицит окситоцина повышает агрессивность человека и животных, так как прекращает оказывать тормозное влияние на миндалину мозга, выполняющую роль центра регуляции агрессии [6]. Окситоцин обнаруживается также в спинномозговой жидкости, где его концентрация меняется в зависимости от физиологического состояния организма, что косвенно означает способность окситоцина проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому интраназальное или внутривенное введение окситоцина приводит к достаточно быстрым эффектам [7].

Современные исследования показали, что в организме человека имеется большое количество периферических сайтов секреции окситоцина в различных тканях, в том числе в сердце, дуге аорты, миоцитах пищеварительного тракта на всем его протяжении, матке, яичниках, плаценте, амнионе, желтом теле, яичках, придатках яичек и предстательной железе [8, 9].

Рецепторы к окситоцину являются типичными рецепторами, связанными с G-белком I класса, активирующимися в основном фосфолипазой C типа β [8, 9]. Состояние высокоаффинного рецептора требует присутствия Mg^{2+} и холестерина, которые, вероятно, функционируют как аллостерические модуляторы. Рецепторы к окситоцину характеризуются генетическими структурными различиями (полиморфизмом), которые по-разному влияют на индивидуальное поведение, и экспрессируются в разных тканях, но их распространение сильно варьирует как внутри одного вида, так и между видами [8, 9]. У человека рецепторы к окситоцину идентифицированы в коре головного мозга, подкорковых структурах (основные мишени – миндалина, отвечающая за контроль 2 противоположных эмоциональных состояний (страха/тревоги и доверия), а также черная субстанция и лимбическая система), гипоталамусе, гипофизе, репродуктивной системе, почках, сердце, эндотелии сосудов, тимусе, поджелудочной и предстательной железах, адипоцитах, клетках иммунной и костной систем [9]. Кроме того, окситоцин может действовать через рецепторы вазопрессина V_{1a} - и V_2 -типов, но его эффекты при этом оказываются достаточно слабовыраженными [10].

Метаболизм и инактивация окситоцина осуществляются главным образом почками (40 %) и печенью (около 60 %), при этом метаболизм усиливается под влиянием тиролиберина, холецистокинина, субстанции P, а подавляется β -эндорфинами и энкефалинами [8, 9]. Ключевую роль в метаболизме окситоцина играет фермент окситоциназа, которая разрушает в его молекуле связи между цистеином и тирозином. Ее активность уменьшается под влиянием простагландинов $F2\alpha$ и $E2$ индометацина, гипертонического раствора NaCl, мочевины [9]. Период полувыведения окситоцина, по данным разных авторов, составляет 3–15 мин, что существенно ограничивает возможности применения окситоцина в клинической практике и заставляет разрабатывать инновационные формы его введения в организм (сегодня в исследованиях тестируется интраназальный спрей окситоцина) и одновременно проводить поиск аналогов окситоцина с более продолжительным периодом полувыведения [11, 12]. Имеющиеся данные литературы убедительно доказывают полифункциональный характер эффектов окситоцина в организме человека (рис. 1) [13].

Окситоцин и социальное поведение

В течение последних 40 лет сначала в исследованиях на животных, а затем и с участием людей накоплена убедительная доказательная база, свидетельствующая о критической роли окситоцина (вместе с вазопрессином) как важнейшего гормона социализации, общения, эмпатии и доверия, который «объединяет» животных в стаи и прайды, а людей – в пары,

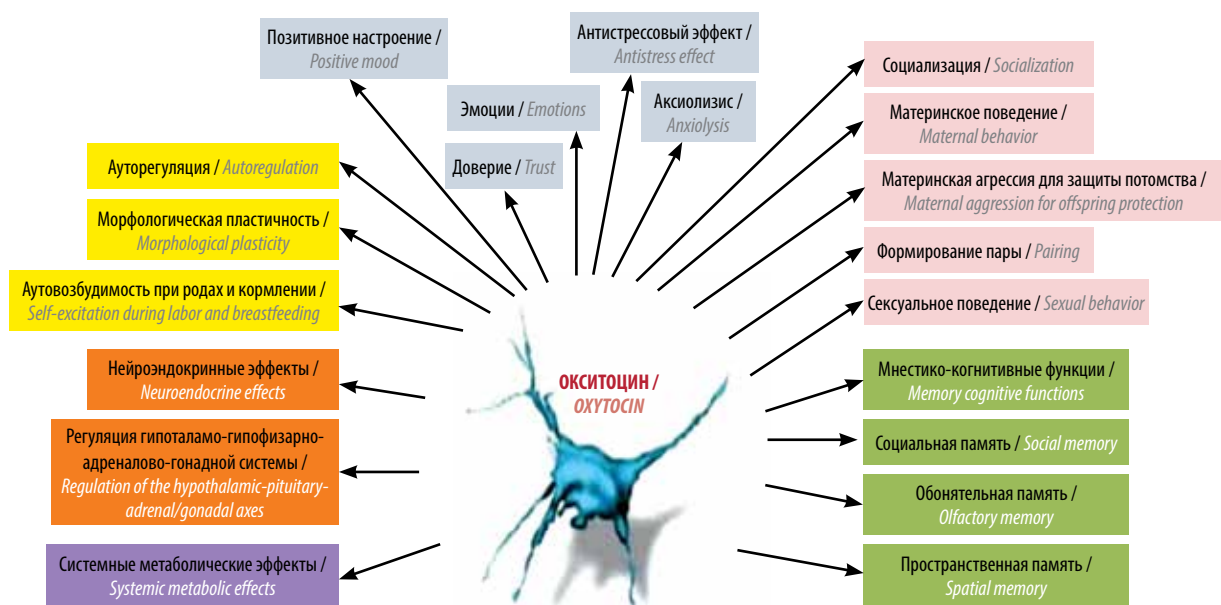


Рис. 1. Эффекты окситоцина у человека [13]

Fig. 1. Effects of oxytocin in humans [13]

группы и коллективы [14]. Эмпатическая инициация происходит через выброс окситоцина мозгом, что является пусковым механизмом для коллективной активности и социального взаимодействия. Согласно данным доступной литературы, окситоцин у человека индуцирует поведение, связанное с формированием социальных контактов и привязанностей, участвует в регуляции эротического и сексуального поведения на многих уровнях, играет роль в выборе партнера и формировании пары, определяет наличие и развитие эмпатии и эмоционального интеллекта, предрасполагает к нравственному поведению и лидерству, предопределяет память на эмоционально значимые события, снижает агрессивность у обоих полов, а также физическое и эмоциональное напряжение, тревожность и уровень стресса в целом, улучшает память, обучаемость и стратегическое мышление, усиливает положительные социальные эмоции (доверие и альтруизм) и сглаживает/нивелирует негативные эмоции, за счет чего предрасполагает к более позитивному социальному поведению (антисоциофобический гормон), а также ассоциируется с более высокой степенью романтической активности и привязанности [15–18].

Недавно обнаружено, что окситоцин может повысить склонность к принятию социальных советов, данных отдельными экспертами, не влияя на их воспринимаемую надежность как таковую, а также усилить воздействие информации, предоставляемой экспертами, способствуя ожидаемому эффекту и эффекту плацебо, в связи с чем обсуждается использование окситоцина в качестве дополнения к поведенческой терапии при лечении различных заболеваний [19].

Межличностное доверие внутри социальных групп имеет ключевое значение для социальных взаимодействий, связей, сотрудничества и обучения, а доверие между различными группами помогает обеспечить стабильное и мирное сосуществование, а также взаимовыгодное сотрудничество и торговлю. В этом и состоит ключевой социализирующий эффект окситоцина [19].

Окситоцин улучшает настроение, обладает антидепрессивным эффектом и способен существенно улучшать состояние пациентов с аутизмом и в некоторых случаях с шизофренией [20, 21]. В ходе недавних исследований было показано, что уровни эндогенного окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) ниже по сравнению с контрольной группой здоровых детей, но этот эффект исчезает у подростков и взрослых. Несмотря на то что не было обнаружено существенных различий в подгруппах по признаку пола, групповые различия в уровнях окситоцина у лиц с РАС и без РАС наблюдались только в исследованиях с участием мужчин, но не женщин, что подтверждается более высокой частотой РАС у мужчин по сравнению с женщинами [22, 23].

Окситоцин и психосоциальный стресс

По существу, все люди прямо или косвенно испытывают психосоциальный стресс, который может быть катализатором ухудшения психического и физического здоровья. Окситоцин оказывает анксиолитическое и антистрессовое действие и противостоит эффектам основного гормона стресса кортизола, что делает его многообещающей лекарственной мишенью при лечении расстройств, связанных с любым стрессом и его последствиями [24, 25]. Однако в некоторых работах было показано, что окситоцин также может оказывать анксиогенное действие на центральную нервную систему. Так, при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии мозга у 60 здоровых мужчин в момент, когда они подвергались стрессу, и после того, как получали интраназальную дозу окситоцина (24 МЕ) либо плацебо, установлено, что хотя введение окситоцина не изменило уровень кортизола в слюне в качестве суррогатного маркера активности стресса, участники сообщили о субъективном усилении восприятия социального стресса, что сопровождалось на нейронном уровне повышением активности в прекунеусной и поясной извилинах коры головного мозга в результате смещения самореференции, которая облегчает восприятие социального стресса при отсутствии эндокринных изменений [26].

Окситоцин и половое поведение у мужчин

На основании связи с репродукцией, включая социальные связи, сексуальное поведение, рождаемость и материнское поведение, окситоцин называют гормоном любви [27]. Окситоцин способствует адаптивным стратегиям создания пар у людей путем повышения соответствующей избирательности в контексте свиданий. Чтобы проверить это, 110 участников интраназально самостоятельно вводили окситоцин или плацебо, а затем выполняли задание в стиле “Tinder”, в котором они оценивали фотографии людей средней привлекательности с точки зрения их романтического и сексуального интереса [28]. В ходе исследования были выявлены 2 закономерности: во-первых, менее избирательная стратегия знакомств среди мужчин по сравнению с женщинами, как в отношении романтических, так и сексуальных знакомств; во-вторых, эта неселективная стратегия была в основном выражена среди довольно неопытных мужчин, которые, однако, были «восстановлены» до уровня опытных мужчин после самостоятельного интраназального введения окситоцина. Согласно заключению авторов исследования, окситоцин, вероятно, корректирует поведение во время социальных взаимодействий, чтобы помочь людям более комфортно вписаться в социальную среду [28].

При исследовании влияния интраназального и внутривенного введения окситоцина на функциональный

коннектом в состоянии покоя у 16 здоровых мужчин было установлено, что окситоцин модулирует функциональный коннектом в дискретных нейронных системах, но не влияет на глобальную способность к передаче информации [29]. Эти локальные эффекты охватывают ключевые узлы системы окситоцина (например, миндалевидное тело), но также и области, упущенные из виду в предыдущих исследованиях, основанных на гипотезах (например, зрительные цепи, височная доля и мозжечок). Повышение уровня окситоцина в системном кровообращении оказывает широкое влияние на функциональный коннектом. Результаты исследования свидетельствуют о том, что воздействие окситоцина на поведение человека влечет за собой модуляцию множества уровней обработки данных в мозге, распределенных по различным системам [29]. С другой стороны, существует понятие «гиперсексуальное расстройство», которое подразумевает чрезмерное и гиперактивное сексуальное поведение у мужчин и женщин в рамках диагноза «компульсивное расстройство сексуального поведения», включенное как самостоятельное заболевание в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра. Хотя нейробиологические механизмы, лежащие в основе этого расстройства, остаются неясными, некоторые исследователи предполагают важную роль нарушений регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Окситоцин действует как нейроэндокринный гормон, противодействующий кортизолу и уменьшающий в итоге выраженность тревоги в ответ на социальный стресс, а также участвует в регуляции сексуального поведения [30]. Для проверки этой гипотезы проведено исследование с участием 64 мужчин с гиперсексуальным расстройством и 38 здоровых мужчин-добровольцев, рандомизированных по возрасту, у которых определяли уровень окситоцина в плазме крови методом радиоиммунологического анализа, а также проводилось анкетирование по оценочной шкале гиперсексуальных симптомов. При этом была выделена подгруппа пациентов ($n = 30$), которые прошли программу групповой когнитивно-поведенческой терапии с измерением уровня окситоцина после лечения. Результаты показали, что в целом у гиперсексуальных мужчин ($n = 64$) уровень окситоцина в плазме крови был значительно выше ($31,0 \pm 9,9$ пМ) по сравнению со здоровыми добровольцами ($16,9 \pm 3,9$ пМ; $p < 0,001$). Наблюдалась достоверная положительная корреляция между уровнем окситоцина и показателями оценочной шкалы, измеряющей гиперсексуальное поведение. У пациентов, завершивших когнитивно-поведенческую терапию ($n = 30$), наблюдалось значительное снижение уровня окситоцина в плазме крови с момента начала лечения ($30,5 \pm 10,1$ пМ) вплоть до его окончания ($20,2 \pm 8,0$ пМ; $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что гиперактивная окситоци-

нергическая система у гиперсексуальных мужчин может быть компенсаторным механизмом для ослабления у них гиперактивного стресса [30].

С целью изучения влияния окситоцина на реакцию индивидов в ответ на социальные оценки (т. е. на информацию о том, что они нравятся или не нравятся) и зависимости этого влияния от наличия надежной партнерской связи (т. е. одиночества или отношений) проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 86 здоровых мужчин, получавших интраназальный окситоцин (40 МЕ) [31]. Установлено, что у одиноких мужчин окситоцин уменьшал негативные реакции при восприятии того факта, что их не любят, тогда как на мужчин, состоящих в отношениях, он оказывал противоположный эффект, и это происходило в первую очередь, когда неприязнь выражалась женщинами, а не мужчинами. Напротив, у мужчин, состоящих в отношениях, окситоцин усиливал настроение и склонность к аффилиации после того, как им нравились, независимо от пола, партнеры. Таким образом, окситоцин может сделать одиноких мужчин, ищущих потенциального партнера, более позитивными в социальном плане даже по отношению к женщинам, которым они не нравятся, но оказывает противоположный эффект на мужчин в отношениях, которые не ищут партнера [31]. Согласно данным мета-анализа 2021 г., включившего 29 из найденных 414 статей из основных баз данных исследований, в которых сообщалось о сборе образцов слюны или плазмы с определением уровней окситоцина в зависимости от сексуальной активности во время индукции сексуального возбуждения и оргазма, оцениваемых на основе субъективных отчетов пациентов, более высокие уровни окситоцина выявляются у мужчин во время оргазма или эякуляции. В связи с этим авторами была выдвинута гипотеза о сложной роли окситоцина в модуляции сексуальных фантазий и мыслей, которые имеют отношение к сексуальному желанию и помогают вызвать генитальное и сексуальное возбуждение [32].

Окситоцин и эректильная функция у мужчин

Результаты исследований, проведенных на лабораторных животных, подтверждают стимулирующую роль окситоцина в сексуальном поведении самцов и самок, которое имеет фундаментальное значение для поддержания и воспроизводства вида [33]. Одними из основных и в настоящее время хорошо описанных периферических мишеней окситоцина являются эргирегулирующие ткани (губчатое тело и пещеристые тела полового члена). У самцов крыс окситоцин является мощным стимулятором спонтанной эрекции и участвует в эякуляции [34]. Окситоцин, вводимый крысам в вентральную область покрышки (средний мозг), вызывает эрекцию полового члена, которая зависит от уровня внутриклеточного Ca^{2+} , продукции оксида

азота и циклического гуанозинмонофосфата в дофаминовых нейронах головного мозга, которые модулируют проецирование окситоциновых нейронов в спинной мозг [35]. Кроме того, окситоцин, как полагают, связан с эякуляцией, увеличивая число сокращений эякуляторных тканей (предстательной железы, шейки мочевого пузыря и семявыносящих протоков) во время полового акта у мужчин [36]. Считается, что афферентные стимулы вызывают активацию окситоциновых нейронов в паравентрикулярных ядрах, ведущую к высвобождению окситоцина во время эякуляции, представляя основную окситоциновую рефлекторную дугу мужчин, подобно сокращению миоцитов молочной железы, индуцированному во время сосания ребенка в период грудного вскармливания [37].

Окситоцин и мужская репродукция

У человека импульсная секреция центрального окситоцина в гипоталамусе связана с эякуляцией и оргазмом, поскольку окситоцин стимулирует гладкомышечные клетки семявыносящих путей в момент семяизвержения [38]. Кроме того, окситоцин также вырабатывается локально в яичках и, возможно, в придатках яичка и предстательной железе. В яичке он, по-видимому, играет аутокринную/паракринную роль, модулируя метаболизм стероидов, но помимо этого может быть вовлечен в сократительную способность семенных канальцев [39]. Окситоцин стимулирует выработку тестостерона в клетках Лейдига некоторых животных, а в культурах клеток Лейдига крыс было обнаружено, что окситоцин либо стимулирует выработку тестостерона, либо не оказывает никакого эффекта [40]. Плотность рецепторов к окситоцину в придатках яичек регулируют половые стероиды. В экспериментальной модели гипогонадотропного гипогонадизма, индуцированного у кроликов, эстрогены (но не андрогены) полностью восстанавливали вызванную окситоцином сократительную гиперактивность придатка яичка, повышая экспрессию его гена [41]. Кроме того, лишение эндогенных эстрогенов путем блокирования их образования с помощью ингибитора ароматазы летрозол индуцировало гипореактивность рецепторов к окситоцину. Эти данные свидетельствуют об открытии новой функции эстрогенов у мужчин – регуляция чувствительности к окситоцину в придатках яичек [41]. С. Lui и соавт. (2010) показали, что исходная концентрация окситоцина в сыворотке крови у бесплодных мужчин была значительно выше, чем у фертильных добровольцев, и не коррелировала с концентрацией лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона. Также не было обнаружено существенной разницы в последовательностях генов промотора гена рецептора окситоцина (*OTR*) и его мРНК при сравнении бесплодных пациентов с фертильными [42]. При обследовании бесплодных мужчин

с варикоцеле и без него Т. Mostafa и соавт. (2015) выявили, что средние уровни окситоцина и малонового диальдегида семенной плазмы были значительно снижены, а средний уровень глутатионпероксидазы семенной плазмы был значительно повышен у фертильных мужчин с варикоцеле и без него по сравнению с бесплодными мужчинами с варикоцеле и без него [43]. Средние уровни окситоцина и малонового диальдегида были увеличены, а средний уровень глутатионпероксидазы был значительно снижен в случаях «варикоцеле III степени по сравнению со случаями варикоцеле I и II степеней, а также при двустороннем варикоцеле по сравнению с односторонним варикоцеле. Была выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем окситоцина семенной плазмы, количеством сперматозоидов, подвижностью сперматозоидов и уровнем глутатионпероксидазы семенной плазмы, а также достоверная положительная корреляция с аномальными формами сперматозоидов [43]. Также показано, что окситоцин модулирует уровни андрогенов в органах мужской репродуктивной системы (яички, их придатки, предстательная железа) посредством стимуляции превращения тестостерона в 5 α -дигидротестостерон под влиянием 5 α -редуктазы [44].

Выяснение роли окситоцина в мужской репродукции позволило предположить ряд потенциальных вариантов терапевтического применения этого гормона. Поскольку экзогенное введение окситоцина увеличивает количество эякулированных сперматозоидов, стимулируя сокращения репродуктивного тракта и, таким образом, способствуя прохождению эякулята, в настоящее время разрабатываются и тестируются некоторые перспективные агонисты и антагонисты окситоцина на предмет их терапевтического потенциала в лечении репродуктивных и эякуляторных нарушений у мужчин [44].

Метаболические эффекты окситоцина у мужчин

Было показано, что окситоцин участвует в регуляции аппетита, при этом повышенная выработка гормона приводит к снижению потребления пищи [45]. Более того, окситоцин влияет на время приема и выбор потребляемой пищи с точки зрения предпочтений в отношении жиров, углеводов и белков, уменьшая потребление сахарозы, глюкозы и сладких напитков [46, 47]. Окситоцин также оказывает влияние на энергетический баланс организма [48]. Так, одним из известных эффектов передачи сигналов нейропептидного α -меланоцитстимулирующего гормона через аноректический рецептор меланокортина типа 4 (MC4R), которые уменьшают потребление пищи, является повышенное локальное дендритное высвобождение окситоцина [48]. Окситоцин, увеличивая симпатическую активность, усиливает термогенез в бурой жировой

ткани и липолиз в белой жировой ткани, непосредственно взаимодействуя с другими веществами, присутствующими в адипоцитах, при этом снижение массы тела в ответ на введение экзогенного окситоцина связано с уменьшением потребления энергии, а также с увеличением энергетических затрат и, как правило, происходит в результате потери жировой, а не мышечной массы [49, 50]. Клинико-экспериментальные исследования также доказали позитивное влияние окситоцина на обмен глюкозы, инсулина и липидов, а эндогенные концентрации окситоцина были положительно связаны с гомеостатической моделью резистентности к инсулину у мужчин с ожирением (но не у мужчин с нормальной массой тела), в связи с чем окситоцинзаместительная терапия рассматривается как потенциальная фармакотерапия ожирения и сопутствующих заболеваний (инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия) [51, 52].

Рецепторы окситоцина присутствуют в мезенхимальных стволовых клетках, миообластах, остеобластах и остеокластах, поэтому окситоцин участвует в регуляции костного метаболизма [53]. Он способствует дифференцировке и функционированию остеобластов, что приводит к увеличению костеобразования без влияния на резорбцию кости и к улучшению микроархитектуры кости. Окситоцин синтезируется остеобластами, и этот синтез стимулируется эстрогенами. Исследования на животных демонстрируют прямое действие окситоцина на кости, поскольку системное введение окситоцина предотвращает и обращает вспять потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов [54]. Хотя окситоцин участвует в формировании костей у обоих полов во время развития, лечение окситоцином усиливает эффекты эстрогенов на костную ткань у женщин, но не оказывает влияния на мужской остеопороз [54]. Кроме того, в лабораторной модели врожденный дефицит окситоцина приводит не только к потере костной массы, но и к преждевременной саркопении, и оба состояния обратимы при введении экзогенного окситоцина [55].

Окситоцин вместе с вазопрессином (антидиуретическим гормоном) принимает активное участие в регуляции работы почек и поддержании водно-электролитного баланса, стимулируя в почках экспрессию как своих рецепторов, так и рецепторов к вазопрессину [56]. После водной нагрузки гиперсекреция окситоцина ведет к усилению натрийуреза и калийуреза в проксимальных канальцах и диуреза, что ускоряет восстановление осмотического гомеостаза (окситоцин как функциональный антагонист вазопрессина, гиперсекреция которого возникает в ответ на повышение осмолярности плазмы). Воздействуя на гладкие мышцы сосудов, окситоцин вызывает вазодилатацию, увеличивает скорость почечного кровотока и фильтрации, синтез оксида азота и уровень атриопептида в почечной

ткани [56]. Таким образом, окситоцин демонстрирует широкий спектр периферических метаболических эффектов (рис. 2) [57].

Окситоцин и предстательная железа

Окситоцин является ауто- и паракринным регулятором предстательной железы (ПЖ), поскольку был доказан локальный синтез данного гормона в ПЖ и показано его тесное взаимодействие с другими простатотропными гормонами (андрогенами, эстрогенами, вазопрессином) (рис. 3) [58].

У человека окситоцин регулирует базальный тонус ПЖ, оказывает стимулирующее влияние на ее спонтанные сокращения (эякуляция), а также влияет на пролиферацию ПЖ как непосредственно, так и опосредованно через взаимодействие с половыми стероидными гормонами и вазопрессином, который действует на мышечные элементы ПЖ синергически с окситоцином, но при этом активация рецепторов к вазопрессину типа V_1 ведет к стимуляции клеточной пролиферации, а активация рецепторов типа V_2 связана с антипролиферативными эффектами [59]. В связи с этим антагонисты рецепторов к вазопрессину типа V_1 и агонисты рецепторов к вазопрессину типа V_2 изучаются с точки зрения возможности применения при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и раке предстательной железы (РПЖ) [60]. Рецепторы к окситоцину в ПЖ обнаруживают либо в эпителиальных клетках, либо в стромальных клетках, либо в тех и других одновременно: их локализация, по-видимому, варьирует в зависимости от вида млекопитающих. При этом экспрессия рецепторов к окситоцину в ткани гиперплазированной ПЖ оказалась выше, чем в здоровой ткани [61]. В культуре клеток ДГПЖ человека также обнаружено, что тестостерон, 5α -дигидротестостерон и синтетический эстроген диэтилстильбестрол увеличивали секрецию в ней окситоцина после 3-дневной обработки клеточной культуры соответствующими гормонами [62]. Повышенные уровни окситоцина в сыворотке крови и ткани ПЖ были обнаружены в случаях как ДГПЖ, так и РПЖ, однако по сравнению с ДГПЖ уровень окситоцина в ткани ПЖ при РПЖ ниже, в связи с чем окситоцин был предложен в качестве маркера пролиферативных изменений в ПЖ человека [63]. В экспериментах по культивированию клеток ПЖ человека окситоцин непосредственно ингибировал пролиферацию стромальных клеток ПЖ, но влияния окситоцина на железистый эпителий ПЖ не наблюдалось, при этом сам окситоцин не оказывал влияния на злокачественные клетки, однако при сочетании с тестостероном стимулировал их рост [64]. Однако недавно было обнаружено, что окситоцин или андрогены по отдельности оказывают пролиферативное действие на андрогеннезависимые раковые клетки, но при совместном воздействии

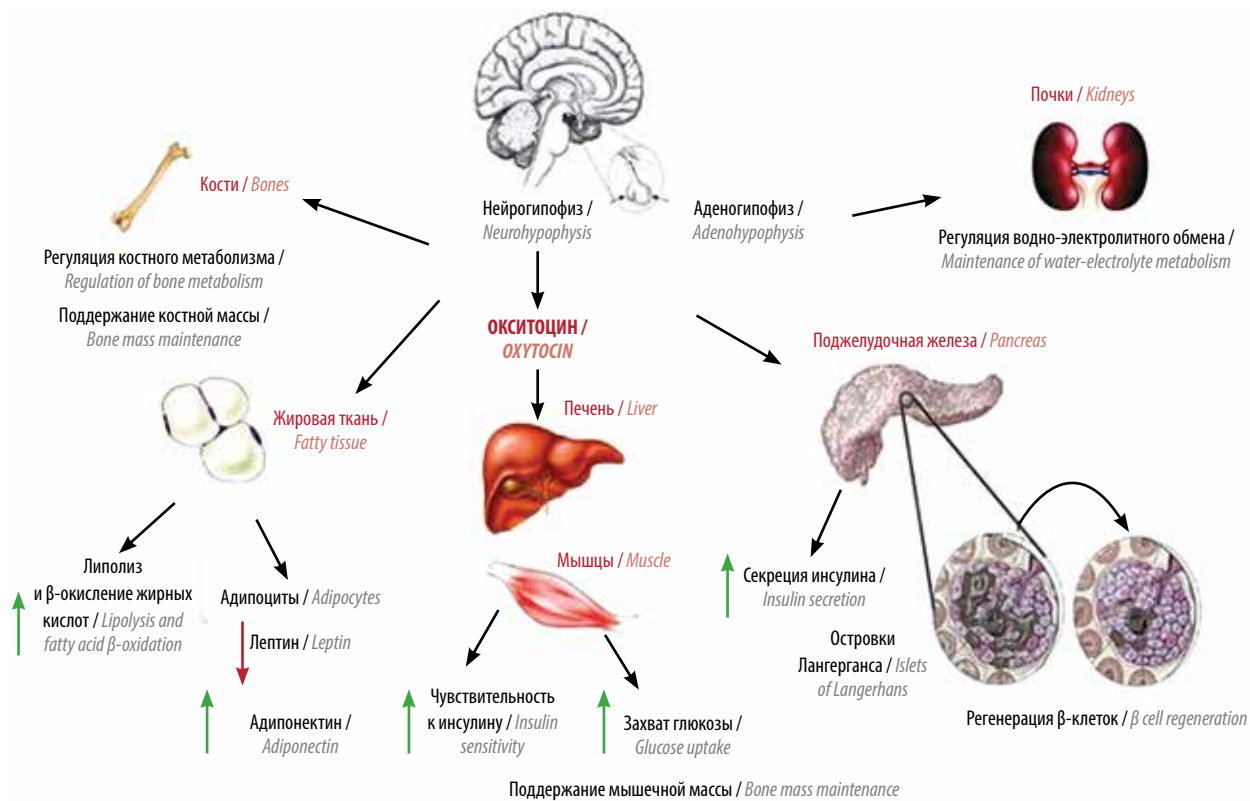


Рис. 2. Периферические метаболические эффекты окситоцина [57]

Fig. 2. Peripheral metabolic effects of oxytocin [57]

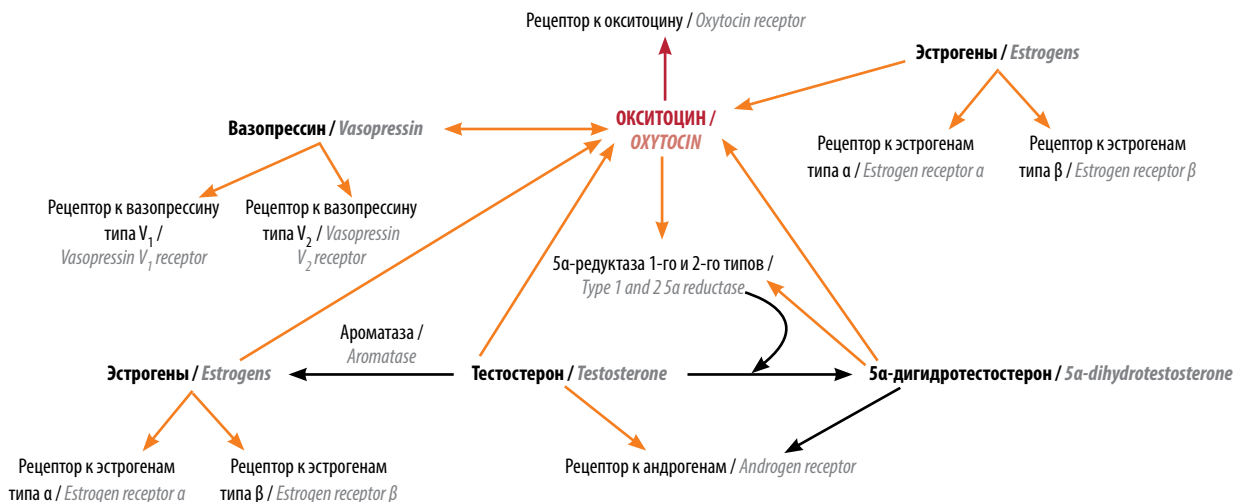


Рис. 3. Механизмы взаимодействия окситоцина в предстательной железе [58]

Fig. 3. Oxytocin interactions in prostate [58]

такого эффекта не наблюдалось [65]. Тем не менее показано, что окситоцин может опосредованно влиять на миграцию клеток РПЖ [66].

Заключение

Окситоцин — древняя молекула, играющая важную роль в поведении и здоровье млекопитающих и чело-

века. Это плеiotропный пептидный гормон, имеющий большое значение для общего здоровья, адаптации, развития, размножения и социального поведения. Эндогенный окситоцин и стимуляция рецепторов к окситоцину поддерживают паттерны роста, жизнестойкости и восстановления. Окситоцин оказывает влияние на вегетативную нервную систему и иммунную систему,

может способствовать преодолению стресса, действовать как противовоспалительное средство и мощный антиоксидант. Эффекты окситоцина зависят от контекста, обладают сексуальным диморфизмом и изменяются в зависимости от опыта. Отчасти это связано с тем, что многие эффекты окситоцина зависят от его способности взаимодействовать с более древней пептидной молекулой – вазопрессином и его рецепторами. Кроме того, рецепторы к окситоцину эпигенетически настраиваются под влиянием опыта, особенно в раннем возрасте, и запускают субклеточ-

ные каскады, позволяющие этим нейропептидам выполнять множество биологических и социальных функций. Адаптивные полифункциональные эффекты окситоцина делают эту древнюю молекулу особо важной для эволюции человека, а также для современной медицины и здоровья человека; объясняют преимущества позитивного социального опыта и привлекают внимание к этой молекуле как возможному терапевтическому средству для поддержания здоровья и фармакотерапии многих заболеваний, включая андрологическую патологию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dale H.H. The action of extracts of the pituitary body. *Biochem J* 1909;4(9):427–47. DOI: 10.1042/bj0040427
2. Du Vigneaud V., Ressler C., Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 1953;205(2):949–57. PMID: 13129273.
3. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор). *Журнал медико-биологических исследований* 2018;6(3):270–83. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270
Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Oxytocin: synthesis, isolation, metabolism and regulation of these processes (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij = Journal of Medical and Biological Research* 2018;6(3):270–83. (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270
4. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях. *Психофармакология и биологическая наркологи* 2009;9(3–4):2574–90.
Chernysheva M.P., Nozdachev A.D. Nonapeptide oxytocin: somatic and visceral functions in some psychopathologies. *Psychopharmacologia i biologicheskaya narkologia = Psychopharmacology & Biological narcology* 2009;9(3–4):2574–90. (In Russ.).
5. John S., Jaeggi A.V. Oxytocin levels tend to be lower in autistic children: a meta-analysis of 31 studies. *Autism* 2021;25(8):2152–61. DOI: 10.1177/13623613211034375
6. Григорьева М.Е., Голубева М.Г. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты. *Нейрохимия* 2010;27(2):93–101.
Grigorieva M.E., Golubeva M.G. Oxytocin: structure, synthesis, receptors and main effects. *Neurokhimia = Neurochemistry* 2010;27(2):93–101. (In Russ.).
7. Neumann I.D., Maloumy R., Beiderbeck D.I. et al. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(10):1985–93. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003
8. Althammer F., Eliava M., Grinevich V. Central and peripheral release of oxytocin: relevance of neuroendocrine and neurotransmitter actions for physiology and behavior. *Handb Clin Neurol* 2021;180:25–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00003-3
9. Rae M., Lemos Duarte M., Gomes I. et al. Oxytocin and vasopressin: signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. *Br J Pharmacol* 2022;179(8):1544–64. DOI: 10.1111/bph.15481
10. Kim S.H., Bennett P.R., Terzidou V. Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. *Mol Cell Endocrinol* 2017;449:56–63. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.034
11. Yao S., Kendrick K.M. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action. *Pharmaceutics* 2022;14(2):323. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020323
12. Kendrick K.M., Guastella A.J., Becker B. Overview of human oxytocin research. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:321–48. DOI: 10.1007/7854_2017_19
13. Carter C.S., Kenkel W.M., MacLean E.L. et al. Is oxytocin “nature’s medicine”? *Pharmacol Rev* 2020;72(4):829–61. DOI: 10.1124/pr.120.019398
14. Caldwell H.K. Oxytocin and vasopressin: powerful regulators of social behavior. *Neuroscientist* 2017;23(5):517–28. DOI: 10.1177/1073858417708284
15. Bartz J.A., Nitschke J.P., Krol S.A., Tellier P.P. Oxytocin selectively improves empathic accuracy: a replication in men and novel insights in women. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4(12):1042–8. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.01.014
16. Aydogan G., Jobst A., Loy F. et al. The effect of oxytocin on group formation and strategic thinking in men. *Horm Behav* 2018;100:100–6. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2018.02.003
17. Froemke R.C., Young L.J. Oxytocin, neural plasticity, and social behavior. *Annu Rev Neurosci* 2021;44:359–81. DOI: 10.1146/annurev-neuro-102320-102847
18. Marsh N., Marsh A.A., Lee M.R., Hurlemann R. Oxytocin and the neurobiology of prosocial behavior. *Neuroscientist* 2021;27(6):604–19. DOI: 10.1177/1073858420960111
19. Xu L., Becker B., Kendrick K.M. Oxytocin facilitates social learning by promoting conformity to trusted individuals. *Front Neurosci* 2019;13:56. DOI: 10.3389/fnins.2019.00056
20. Alaerts K., Steyaert J., Vanaudenaerde B. et al. Changes in endogenous oxytocin levels after intranasal oxytocin treatment in adult men with autism: an exploratory study with long-term follow-up. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;43:147–52. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.11.014
21. Yamasue H., Domes G. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:449–65. DOI: 10.1007/7854_2017_24
22. Moerkerke M., Peeters M., de Vries L. et al. Endogenous oxytocin levels in autism – a meta-analysis. *Brain Sci* 2021;11(11):1545. DOI: 10.3390/brainsci11111545
23. Huang Y., Huang X., Ebstein R.P., Yu R. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a multilevel meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;122:18–27. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.028
24. Lehner M., Skórzewska A., Wisłowska-Stanek A. Sex-related predisposition to post-traumatic stress disorder development – the role of neuropeptides. *Int J Environ Res Public Health* 2021;19(1):314. DOI: 10.3390/ijerph19010314
25. Carmassi C., Marazziti D., Mucci F. et al. Decreased plasma oxytocin levels in patients with PTSD. *Front Psychol* 2021;12:612338. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.612338
26. Eckstein M., Scheele D., Weber K. et al. Oxytocin facilitates the sensation of social stress. *Hum Brain Mapp* 2014;35(9):4741–50. DOI: 10.1002/hbm.22508

27. Carter C.S. Oxytocin and love: myths, metaphors and mysteries. *Compr Psychoneuroendocrinol* 2021;9:100107. DOI: 10.1016/j.cpnec.2021.100107
28. Pfundmair M., Berthold V. Oxytocin makes inexperienced men more selective in their dating strategy. *Compr Psychoneuroendocrinol* 2020;4:100017. DOI: 10.1016/j.cpnec.2020.100017
29. Martins D., Dipasquale O., Paloyelis Y. Oxytocin modulates local topography of human functional connectome in healthy men at rest. *Commun Biol* 2021;4(1):68. DOI: 10.1038/s42003-020-01610-z
30. Flanagan J., Chatzittofis A., Boström A.D.E. et al. High plasma oxytocin levels in men with hypersexual disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(5):e1816–e22. DOI: 10.1210/clinem/dgac015
31. Zhao W., Ma X., Le J. et al. Oxytocin biases men to be more or less tolerant of others' dislike dependent upon their relationship status. *Psychoneuroendocrinology* 2018;88:167–72. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.010
32. Cera N., Vargas-Cáceres S., Oliveira C. et al. How relevant is the systemic oxytocin concentration for human sexual behavior? A systematic review. *Sex Med* 2021;9(4):100370. DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100370
33. Melis M.R., Argiolas A. Oxytocin, erectile function and sexual behavior: last discoveries and possible advances. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10376. DOI: 10.3390/ijms221910376
34. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81(2):629–83. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.629
35. Succu S., Sanna F., Cocco C. et al. Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral tegmental area of male rats: role of nitric oxide and cyclic GMP. *Eur J Neurosci* 2008;28(4):813–21. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06385.x
36. Baskerville T.A., Allard J., Wayman C., Douglas A.J. Dopamine oxytocin interactions in penile erection. *Eur J Neurosci* 2009;30(11):2151–64. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06999.x
37. Blechman J., Amir-Zilberstein L., Gutnick A. et al. The metabolic regulator PGC-1 α directly controls the expression of the hypothalamic neuropeptide oxytocin. *J Neurosci* 2011;31(42):14835–40. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1798-11.2011
38. Kumar A., Raut S., Balasinar N.H. Endocrine regulation of sperm release. *Reprod Fertil Dev* 2018;30(12):1595–603. DOI: 10.1071/RD18057
39. Ivell R., Balvers M., Rust W. et al. Oxytocin and male reproductive function. *Adv Exp Med Biol* 1997;424:253–64. DOI: 10.1007/978-1-4615-5913-9_47
40. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin – its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Hum Reprod Update* 2006;12(4):437–48. DOI: 10.1093/humupd/dmk002
41. Filippi S., Vignozzi L., Vannelli G.B. et al. Role of oxytocin in the ejaculatory process. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(Suppl 3):82–6. PMID: 2834028.
42. Lui C., Cui X.G., Wang Y.X. et al. Association between neuropeptide oxytocin and male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010;27(9–10):525–31. DOI: 10.1007/s10815-010-9451-2
43. Mostafa T., Rashed L.A., Osman I., Marawan M. Seminal plasma oxytocin and oxidative stress levels in infertile men with varicocele. *Androl* 2015;47(2):209–13. DOI: 10.1111/and.12248
44. Stadler B., Whittaker M.R., Exintaris B., Middendorff R. Oxytocin in the male reproductive tract; the therapeutic potential of oxytocin-agonists and-antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:565731. DOI: 10.3389/fendo.2020.565731
45. Kerem L., Lawson E.A. The effects of oxytocin on appetite regulation, food intake and metabolism in humans. *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7737. DOI: 10.3390/ijms22147737
46. Giel K., Zipfel S., Hallschmid M. Oxytocin and eating disorders: a narrative review on emerging findings and perspectives. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(8):1111–21. DOI: 10.2174/1570159X1566171128143158
47. Ong Z.Y., Alhadeff A.L., Grill H.J. Medial nucleus tractus solitarius oxytocin receptor signaling and food intake control: the role of gastrointestinal satiation signal processing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308(9):R800–6. DOI: 10.1152/ajpregu.00534.2014
48. Roberts Z.S., Wolden-Hanson T., Matsen M.E. et al. Chronic hindbrain administration of oxytocin is sufficient to elicit weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;313(4):R357–71. DOI: 10.1152/ajpregu.00169.2017
49. Deblon N., Veyrat-Durebex C., Bourgoin L. et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. *PLoS One* 2011;6(9):e25565. DOI: 10.1371/journal.pone.0025565
50. Blevins J.E., Thompson B.W., Anekonda V.T. et al. Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310(7):R640–58. DOI: 10.1152/ajpregu.00220.2015
51. Niu J., Tong J., Blevins J.E. Oxytocin as an anti-obesity treatment. *Front Neurosci* 2021;15:743546. DOI: 10.3389/fnins.2021.743546
52. Hong S.M., Ko J.K., Moon J.J., Kim Y.R. Oxytocin: a potential therapeutic for obesity. *J Obes Metab Syndr* 2021;30(2):115–23. DOI: 10.7570/jomes20098
53. Breuil V., Trojani M.C., Ez-Zoubir A. Oxytocin and bone: review and perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8551. DOI: 10.3390/ijms22168551
54. Zaidi M., New M.I., Blair H.C. et al. Actions of pituitary hormones beyond traditional targets. *J Endocrinol* 2018;237(3):R83–R98. DOI: 10.1530/JOE-17-0680
55. Elabd C., Cousin W., Upadhyayula P. et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun* 2014;5:4082. DOI: 10.1038/ncomms5082
56. Natochin Y.V., Golosova D.V., Shakhmatova E.I. A new functional role of oxytocin: participation in osmoregulation. *Dokl Biol Sci* 2018;479(1):60–3. DOI: 10.1134/S0012496618020096
57. McCormack S.E., Blevins J.E., Lawson E.A. Metabolic effects of oxytocin. *Endocr Rev* 2020;41(2):121–45. DOI: 10.1210/andrev/bnz012
58. Nicholson H.D. Oxytocin: a paracrine regulator of prostatic function. *Rev Reprod* 1996;1: 9–72. DOI: 10.1530/ror.0.0010069
59. Bodanszky M., Sharaf H., Roy J.B., Said S.I. Contractile activity of vasotocin, oxytocin, and vasopressin on mammalian prostate. *Eur J Pharmacol* 1992;216(2):311–3. DOI: 10.1016/0014-2999(92)90376-F
60. Demiselle J., Fage N., Radermacher P., Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):9. DOI: 10.1186/s13613-020-0628-2
61. Li Z., Xiao H., Wang K. et al. Upregulation of oxytocin receptor in the hyperplastic prostate. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:403. DOI: 10.3389/fendo.2018.00403
62. Assinder S.J., Nicholson H.D. Effects of steroids on oxytocin secretion by the human prostate *in vitro*. *Int J Androl* 2004;27(1):12–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2004.00439.x
63. Xu H., Fu S., Chen Y. et al. Oxytocin: its role in benign prostatic hyperplasia *via* the ERK pathway. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(7):595–607. DOI: 10.1042/CS20170030
64. Whittington K., Connors B., King K. et al. The effect of oxytocin on cell proliferation in the human prostate is modulated by gonadal steroids: implications for benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Prostate* 2007;67(10):1132–42. DOI: 10.1002/pros.20612
65. Gould M.L., Nicholson H.D. Changes in receptor location affect the ability of oxytocin to stimulate proliferative growth in prostate epithelial cells. *Reprod Fertil Dev* 2019;31(6):1166–79. DOI: 10.1071/RD18362
66. Zhong M., Boseman M.L., Millena A.C., Khan S.A. Oxytocin induces the migration of prostate cancer cells: involvement of the Gi-coupled signaling pathway. *Mol Cancer Res* 2010;8(8):1164–72. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0329



Вклад авторов

И.А. Тюзиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.А. Греков, А.В. Смирнов: сбор и обработка данных для анализа;

Authors' contributions

I.A. Tyuzikov: review of publications on the topic of the article, article writing;
E.A. Grekov, A.V. Smirnov: data obtaining and analyzing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Тюзиков / I.A. Tyuzikov: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Иммуногистохимическое обоснование общности патогенеза варикозной трансформации вен при варикоцеле и варикозном расширении вен нижних конечностей

Л.О. Севергина¹, В.В. Студенникова¹, Л.М. Рапопорт², И. А. Коровин¹, Д.О. Королев²

¹Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Валентина Владимировна Студенникова studennikova_v_v@staff.sechenov.ru

Введение. Варикоцеле, а также варикозное расширение вен нижних конечностей достаточно широко распространены. На сегодняшний день механизмы варикозной трансформации остаются не до конца ясными.

Цель исследования – изучение иммуногистохимического профиля для обоснования общности патогенеза варикозной трансформации вен при варикоцеле и варикозной болезни вен нижних конечностей; подтверждение ключевой роли синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии данных заболеваний.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили фрагменты стенок вен от 24 пациентов мужского пола в возрасте 6–35 лет, которые были разделены на соответствующие группы: 1-я группа – 12 пациентов с варикоцеле, 2-я группа – 12 пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей. Группа контроля – 5 практически здоровых мужчин (возраст – 16–32 года). Иммуногистохимическое исследование проведено с моноклональными антителами к коллагену III, IV типов, α -SMA, фибронектину, ламинину, MMP-2, MMP-9, TGF- β 1.

Результаты и обсуждение. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов стенок вен в обеих группах выявлены схожие морфологические изменения, отличающиеся от таковых в группе контроля. При оценке уровня экспрессии α -SMA в обеих группах исследования отмечены выраженная экспрессия в пучках гипертрофированных гладкомышечных клеток (в зоне утолщения стенок, где фиброз выражен минимально) и слабая экспрессия в пучках гладкомышечных клеток, «замурованных» в соединительнотканые муфты. Коллаген III типа демонстрировал слабую экспрессию в субинтимальной зоне и между пучками поверхностно расположенных гладкомышечных клеток в обеих группах исследования. В участках утолщения стенок и гипертрофии гладкомышечных клеток выявлена экспрессия коллагена IV типа. В обеих группах исследования наблюдалась выраженная экспрессия фибронектина в наиболее измененных участках стенок вен, особенно в среднем слое, вокруг пучков гладкомышечных клеток. Отмечены выраженная экспрессия MMP-2 во всех слоях стенки и суперэкспрессия MMP-9 в участках истончений стенки (в субинтимальной зоне и мышечном слое). Также выявлена суперэкспрессия TGF- β 1 в биоптатах вен пациентов обеих групп, преимущественно в участках истончения и выраженно-го межмышечного фиброза.

Заключение. С учетом схожести иммуногистохимических проявлений в стенках вен при варикоцеле и варикозной болезни вен нижних конечностей можно говорить о единых морфогенетических механизмах их ремоделирования. Таким образом, мы считаем возможным объединение различных форм варикоза в одно заболевание – болезнь варикозно расширенных вен.

Ключевые слова: иммуногистохимическое исследование, варикоцеле, варикозное расширение вен нижних конечностей, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Для цитирования: Севергина Л.О., Студенникова В.В., Рапопорт Л.М. и др. Иммуногистохимическое обоснование общности патогенеза варикозной трансформации вен при варикоцеле и варикозном расширении вен нижних конечностей. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):77–84. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-77-84

Immunohistochemical basing of the pathogenesis equality of varicose vein transformation in varicocele and varicose veins of the lower extremities

L.O. Severgina¹, V.V. Studennikova¹, L.M. Rapoport², I.A. Korovin¹, D.O. Korolev²

¹Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 8, 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

²Institute of Urology and Human Reproductive Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119992, Russia

Contacts: Valentina Vladimirovna Studennikova studennikova_v_v@staff.sechenov.ru

Background. Varicocele as well as varicose veins of the lower extremities are quite widespread. To date, the mechanisms of variceal transformation remain not completely clear.

Aim. To study the immunohistochemical profile in order to substantiate the common pathogenesis of varicose veins transformation in varicocele and varicose veins of the lower limbs; to confirm the key role of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the development of these diseases.

Materials and methods. Vein wall fragments from 24 male patients aged 6–35 years old divided into the corresponding groups: group 1–12 patients with varicocele, group 2–12 patients with varicose veins of the lower limbs. Control group – 5 practically healthy men (age 16–32 years). Immunohistochemical study was performed with monoclonal antibodies to collagen types III, IV, α -SMA, fibronectin, laminin, MMP-2 and MMP-9, TGF- β 1.

Results and discussion. Histological and immunohistochemical studies of vein wall biopsy specimens in both groups revealed similar morphological changes, different from the control group. When assessing the expression level of α -SMA in both study groups, there was marked expression in the bundles of hypertrophic smooth muscle cells (in the zone of wall thickening where fibrosis was minimal) and weak expression in the bundles of smooth muscle cells “enmeshed” in connective tissue sleeves. Collagen type III showed weak expression in the subintimal zone and between the bundles of superficially located smooth muscle cells in both study groups. Expression of type IV collagen was detected in the areas of wall thickening and hypertrophy of smooth muscle cells. In both groups there was a pronounced expression of fibronectin in the most altered sections of the vein walls, especially in the middle layer, around the bundles of smooth muscle cells. There was marked expression of MMP-2 in all layers of the wall, and overexpression of MMP-9 in the areas of wall thinning (in the subintimal zone and muscular layer). TGF- β 1 overexpression was also detected in vein biopsy specimens from both groups, predominantly in areas of thinning and pronounced intermuscular fibrosis.

Conclusion. Taking into account the similarity of immunohistochemical manifestations in the vein walls in varicocele and varicose veins of the lower limbs we can speak about the common morphogenetic mechanisms of their remodeling. Thus, we consider it possible to combine various forms of varicosity into a single disease – varicose vein disease.

Keywords: immunohistochemistry, varicocele, varicose veins of the lower extremities, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia

For citation: Severgina L.O., Studennikova V.V., Rapoport L.M. et al. Immunohistochemical basing of the pathogenesis equality of varicose vein transformation in varicocele and varicose veins of the lower extremities. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):77–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-77-84

Введение

Варикозная трансформация вен – типичное проявление варикоцеле (ВЦ), а также варикозного расширения вен нижних конечностей (ВРВНК). Следует подчеркнуть, что оба эти заболевания достаточно широко распространены.

Заболеваемость ВЦ в общей популяции достигает 15 %, при этом его наиболее значимым и неблагоприятным последствием является нарушение фертильности – вплоть до развития бесплодия. В настоящее время проблема мужского бесплодия является довольно острой. Распространенность ВЦ резко возрастает у пациентов в период полового созревания и значительно увеличивается у взрослых мужчин. Среди пациентов, страдающих первичным бесплодием, частота встречаемости ВЦ достигает 35 %, а у мужчин с вторичным бесплодием – 81 % [1, 2].

Известно, что при наличии выраженных проявлений ВРВНК может привести к инвалидизации, а при их критической выраженности – даже к потере трудоспособности. В целом в Российской Федерации ВРВНК наблюдается у 10–20 % мужчин, при этом разброс частоты встречаемости зависит от ряда факторов: региона проживания, возраста, профессии и др. [3]. В связи с этим особенно интересным представляется изучение механизмов варикозной трансформации вен именно у молодых людей, что позволит исключить развитие ее вторичных форм.

Несмотря на большое число публикаций, на сегодняшний день остается достаточно много вопросов о механизмах варикозной трансформации. За последние 10–15 лет появилось много работ, в которых исследователи связывают развитие ВЦ, а также ВРВНК с наследственной предрасположенностью. Соответственно,

особый интерес представляет системное нарушение соединительной ткани — ее закладки в период эмбрионального развития, а также последующего созревания, поскольку ее компоненты являются основой каркаса сосудистой стенки. В связи с этим следует остановиться на роли синдрома дисплазии соединительной ткани, а именно его недифференцированной формы, в развитии данной патологии. Так, согласно общепринятой классификации Т.И. Кадуриной, ВЦ и ВРВНК рассматриваются как фенотипические признаки синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Данные заболевания отнесены к его так называемым «малым феномам» [4, 5].

Рассматривая генетически детерминированные, т.е. первичные механизмы варикозного расширения вен любой локализации, следует обратить внимание на их однотипность. Ряд авторов связывают причину развития варикоза любой локализации с дезорганизацией соединительнотканного каркаса стенок вен, что указывает на генетическую обусловленность процесса [6]. Данная концепция нашла свое подтверждение в проведенном нами ранее исследовании, которое было посвящено ультраструктурному анализу стенок варикозно расширенных вен при ВЦ и ВРВНК. Вне зависимости от локализации изменения в стенках вен имели однотипный характер. Нами отмечены феномен «структурного хаоса» в виде беспорядочного расположения как отдельных коллагеновых волокон, так и их пучков в стенках вен, а также участки их разрыхления, т.е. дезорганизации соединительной ткани. Кроме того, выявлены значительные ультраструктурные изменения гладкомышечных клеток (ГМК): вариабельность толщины (как отдельных клеток, так и их пучков), появление между ними пучков коллагеновых волокон различной толщины [5]. Стереотипность ультраструктурных изменений подтверждает концепцию единых механизмов варикозной трансформации вен различной локализации.

Цель исследования — изучение иммуногистохимического профиля для обоснования общности патогенеза первичной варикозной трансформации вен при ВЦ и ВРВНК, а также подтверждение значимости синдрома НДСТ в развитии данных заболеваний.

Материалы и методы

Изучены фрагменты стенок вен (биопсийный материал), полученные от 24 пациентов мужского пола — детей, подростков и молодых мужчин, страдающих ВЦ и ВРВНК. Возраст больных варьировал от 6 до 35 лет. Следует особо подчеркнуть, что в исследование были включены только пациенты мужского пола, что позволяет обеспечить максимальную достоверность в интерпретации результатов: сравнение изменений стенок вен при ВЦ и ВРВНК. Кроме того, общеизвестно, что важнейшим триггером развития ВРВНК у молодых

женщин является беременность. Молодой возраст пациентов (I возрастная группа по классификации Всемирной организации здравоохранения) являлся своеобразной гарантией «первичности» варикозной трансформации (помимо этого, у всех молодых мужчин, страдающих ВРВНК, был собран расширенный анамнез). Критериями исключения были особенности профессии (длительное стояние на ногах, поднятие тяжестей), а также избыточные физические нагрузки (например, во время интенсивных занятий спортом), что могло спровоцировать «вторичную» варикозную трансформацию вен.

Пациенты были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу сравнения вошли 12 пациентов с левосторонним ВЦ, в том числе:

- 5 пациентов в возрасте 6–14 лет, находившиеся на лечении в отделении урологии и плановой хирургии ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»;
- 7 пациентов в возрасте 16–35 лет, поступившие во 2-е урологическое отделение Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Все пациенты 1-й группы имели II и III степень выраженности заболевания по классификации L. Dublin. Всем детям и пациентам младшего подросткового возраста выполнена лапароскопическая перевязка яичковых вен слева с сохранением путей лимфооттока с интраоперационным иссечением фрагмента вены. Всем пациентам старшего подросткового возраста и взрослым мужчинам было выполнено микрохирургическое вмешательство — операция Мармара.

Во 2-ю группу сравнения были включены 12 пациентов с диагнозом ВРВНК:

- 4 пациента в возрасте 5–15 лет, проходившие лечение в отделении микрохирургии № 2 Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
- 8 пациентов в возрасте 16–35 лет, поступившие в отделение кардиохирургии Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Пациенты 2-й группы также имели II и III степени выраженности заболевания по классификации хронической венозной недостаточности, предложенной В.С. Савельевым. Всем детям и пациентам младшего подросткового возраста была проведена минифлебэктомия по Варади. Всем пациентам старшего подросткового возраста и взрослым мужчинам выполнена комбинированная флебэктомия — операция Нарата.

Всем пациентам в группах сравнения диагноз был поставлен лечащим врачом на основании характерных жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра и подтвержден результатами дуплексного сканирования вен.

В качестве контрольных образцов использованы фрагменты стенок вен (аутопсийный материал) от 5 практически здоровых мужчин в возрасте от 16 до 32 лет (группа контроля). Забор материала проводился в ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы». У каждого погибшего (несчастные случаи) были взяты фрагменты двух типов вен: левой яичковой вены (контроль ВЦ) и поверхностной вены голени (контроль ВРВНК). Все вскрытия выполнялись в 1-е сутки от момента смерти.

Для проведения гистологического исследования полученные фрагменты стенок вен фиксировали в нейтральном забуференном формалине (10 %), выполнялась стандартная аппаратная проводка с последующей парафиновой заливкой и подготовкой серийных срезов. Материал изучен на светооптическом уровне с использованием окраски гематоксилином и эозином. Гистохимический метод включал окраску пикрофуксином по Ван-Гизону, трихромом по Массону. Иммуногистохимическое исследование проведено с помощью стандартного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с качественным определением интенсивности реакции с моноклональными антителами к коллагену III, IV типов, α -гладкомышечному актину (α -SMA), фибронектину, ламинину, матриксным металлопротеиназам (ММП) 2-го и 9-го типов (ММП-2, ММП-9), трансформирующему фактору роста β 1 (TGF- β 1). Интенсивность реакции была оценена как суперэкспрессия (+++), выраженная экспрессия (++) , слабая/незначительная экспрессия (+) и отрицательная (–).

Всего исследовано 34 фрагмента стенок вен: 12 – ВЦ, 12 – ВРВНК, 5 – контроль ВЦ, 5 – контроль ВРВНК.

Учитывая, что размеры вен (диаметр просвета и толщина стенок) при ВЦ и ВРВНК значительно различаются, именно иммуногистохимическое исследование, которое позволяет провести оценку и анализ качественных параметров в виде уровня экспрессии, является максимально достоверным при выполнении сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов стенок вен в обеих группах сравнения (у детей, подростков младшего и старшего возраста и у взрослых мужчин) выявлены схожие характерные морфологические изменения, отличающиеся от данных группы контроля.

Так, у пациентов с ВЦ и ВРВНК стенки вен имели неравномерную толщину и структуру – вплоть до их критического истончения. В утолщенных участках стенок выявлена неравномерная гипертрофия ГМК,

чередующаяся с фокусами атрофии и/или уменьшения количества клеток – данные изменения затрагивали преимущественно средний слой мышечной оболочки с циркулярным расположением ГМК. Кроме того, в мышечном слое стенок отмечено разрастание соединительной ткани разной степени выраженности, вплоть до образования соединительнотканых муфт как вокруг пучков ГМК, так и отдельных клеток (в истонченных участках стенки), что четко прослеживается при применении селективных окрасок. Перечисленные изменения строения стенок вен (ремоделирование) мы рассматриваем как проявления компенсаторно-адаптивных процессов, вызванных повышением гидростатического давления венозной крови; в качестве фона для развития данных изменений можно рассматривать дезорганизацию компонентов основного вещества соединительной ткани в рамках синдрома НДСТ.

Для более детального изучения «неполноценности» соединительнотканного каркаса стенок вен и подтверждения роли дисплазии соединительной ткани в развитии их варикозной трансформации нами проведено иммуногистохимическое исследование, которое позволило уточнить некоторые морфологические изменения, полученные при исследовании биоптатов стенок вен на светооптическом уровне (рис. 1–6).

При оценке состояния мышечного слоя стенок обращает на себя внимание схожесть уровня экспрессии α -SMA при ВЦ и ВРВНК как в зоне истончения стенок вен, так и в участках их утолщения. Так, отмечена выраженная экспрессия α -SMA в пучках гипертрофированных ГМК (в зоне утолщения стенок), где фиброз выражен минимально; слабая экспрессия (+) выявлена в пучках ГМК, «замурованных» в соединительнотканые муфты, где мышечный слой нечеткий (см. рис. 1), с признаками гомогенизации пучков и имеет прерывистый характер: данные изменения обнаружены в биоптатах пациентов с III степенью ВЦ и ВРВНК. Снижение уровня экспрессии α -SMA объясняется сменой статуса ГМК – переход от состояния так называемого «покоя» (контрактильный статус) в состояние продуктивной активности (синтетический статус) с усилением выработки коллагена I и III типов. Интересен тот факт, что, находясь в своем «активном» статусе, ГМК способны синтезировать ингибиторы протеаз, что замедляет деградацию вновь синтезированных коллагеновых волокон и усугубляет фибротический процесс, т. е. приводит к несостоятельности стенок вен [7, 8]. Данный феномен можно рассматривать как своеобразный процесс «самоубийства» ГМК, который запускает порочный круг – вследствие нарастания склеротических процессов в стенках вен происходят атрофия, дегенеративные изменения и тотальная потеря ГМК, что в финале неизбежно приводит к несостоятельности мышечного каркаса сосудистой стенки,

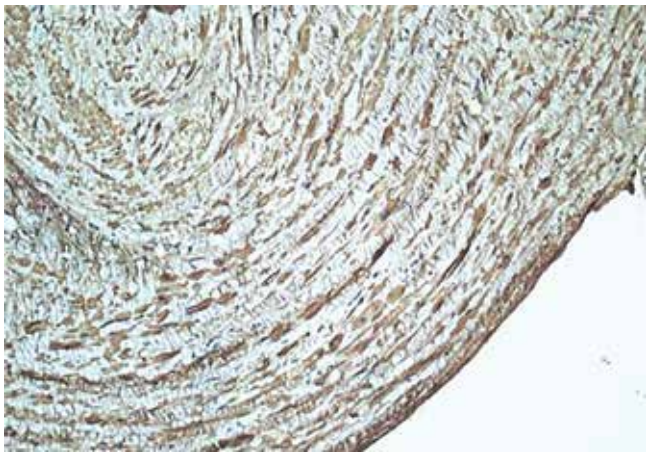


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование. Варикоцеле III степени. Экспрессия α -SMA мозаичного характера: нечеткий мышечный слой, прерывистость пучков гладкомышечных клеток. $\times 200$

Fig. 1. Immunohistochemistry. Varicocele, III stage. Mosaic expression of α -SMA: indistinct muscular layer, discontinuity of the bundles of smooth muscle cells. $\times 200$

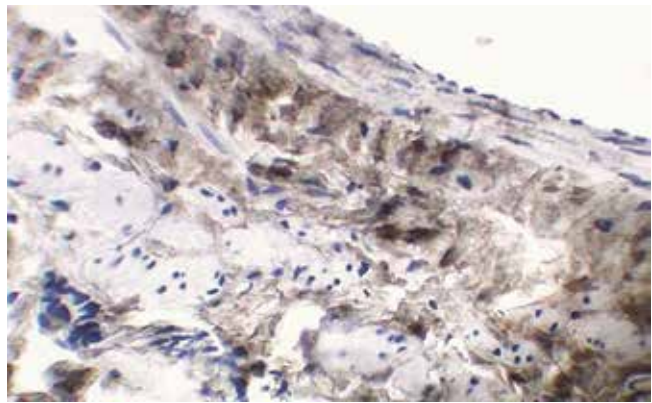


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование. Варикоцеле III степени. Слабая экспрессия коллагена III типа в субинтимальном пространстве и между пучками поверхностно расположенных гладкомышечных клеток. $\times 400$

Fig. 2. Immunohistochemistry. Varicocele, III stage. Low expression of collagen III in subintimal zone and between the superficial bundles of smooth muscle cells. $\times 400$

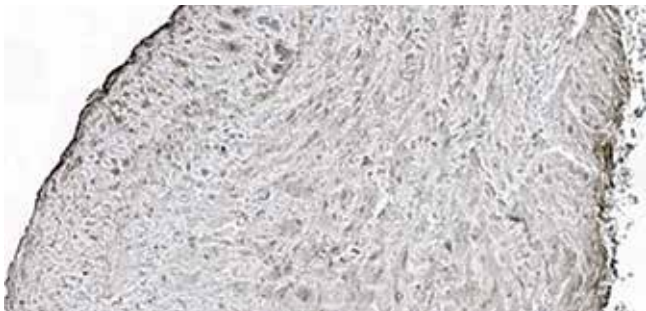


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Варикоцеле II степени. Выраженная экспрессия коллагена IV типа в субинтимальном пространстве и вокруг пучков гладкомышечных клеток. $\times 200$

Fig. 3. Immunohistochemistry. Varicocele, II stage. Superexpression of collagen IV in subintimal zone and between the bundles of smooth muscle cells. $\times 200$



Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Варикоцеле III степени. Выраженная экспрессия фибронектина вокруг пучков гладкомышечных клеток. $\times 200$

Fig. 4. Immunohistochemistry. Varicocele, III stage. Marked expression of fibronectin between the bundles of smooth muscle cells. $\times 200$

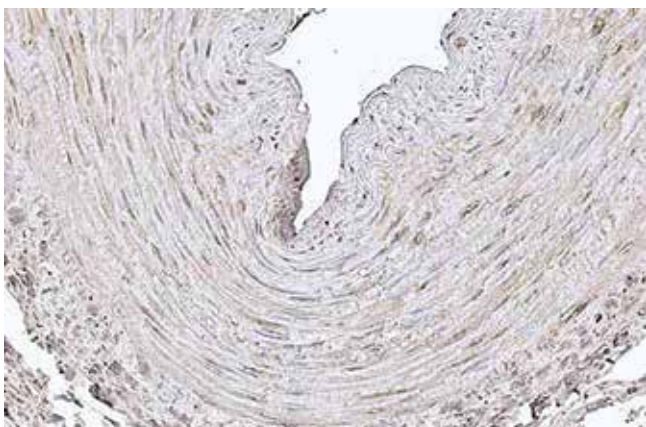


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование. Варикоцеле II степени. Выраженная экспрессия MMP-2 между пучками гладкомышечных клеток. $\times 200$

Fig. 5. Immunohistochemistry. Varicocele, II stage. Marked expression of MMP-2 between the bundles of smooth muscle cells. $\times 200$

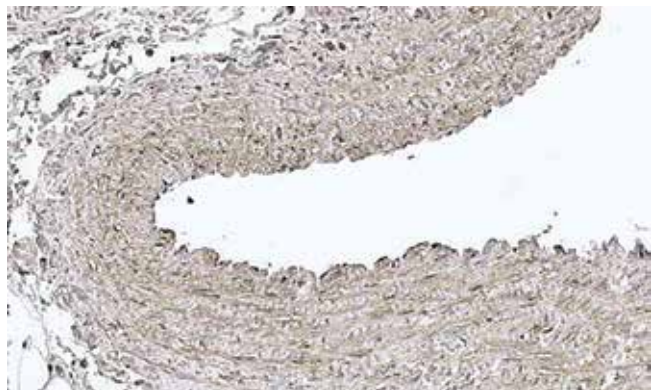


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование. Варикоцеле III степени. Суперэкспрессия MMP-9 в субинтимальном пространстве, в мышечном слое в зоне истончения стенки. $\times 200$

Fig. 6. Immunohistochemistry. Varicocele, III stage. Superexpression of MMP-9 in subintimal zone and within the muscular layer in wall thinning area. $\times 200$

слабости стенки и дилатации просвета. Можно утверждать, что избыточная синтетическая активность ГМК всегда ассоциирована с ригидностью стенок вен за счет утраты полноценного и «компетентного» мышечного слоя, способного противостоять гидростатическому давлению — данный процесс лежит в основе варикозной трансформации вен. В более сохранных участках стенок (биоптаты пациентов со II степенью ВЦ и ВРВНК), где имеет место относительная сохранность слоев мышечного каркаса стенки, а также гипертрофия пучков ГМК, отмечена суперэкспрессия α -SMA (+++), что отражает их классический контрактильный фенотип.

Как известно, при варикозной трансформации вен всегда нарушается баланс между активацией и ингибированием синтеза протеаз, что приводит к относительно быстрому синтезу и столь же быстрой деградации коллагеновых волокон. «Оборот» коллагеновых волокон играет ключевую роль в обеспечении состоятельности стенок вен. Одним из основных типов коллагена сосудистой стенки является III тип — он составляет около 30 % всех волокнистых структур [8]. В одном из исследований была выполнена количественная оценка уровня синтеза коллагена III типа в культурах клеток, полученных от пациентов с ВРВНК: авторами отмечено снижение его содержания в культурах ГМК. Поскольку сам коллаген III типа напрямую влияет на эластичность и сопротивляемость сосудистой стенки, данные результаты могут объяснить чрезмерную растяжимость стенок вен, подверженных варикозной трансформации. Кроме того, авторы указывают на вероятность дефицита коллагена III типа системного характера, что объясняет причину подобного ремоделирования стенок как генетически детерминированную [9].

Для более детального понимания как архитектуры, так и последующего изменения структуры стенок вен мы оценивали уровень экспрессии коллагена III и IV типов. Коллаген III типа рассматривается как интерстициальный, формирующий крупные фибриллы в стенке вен, а коллаген IV типа имеет нефибриллярную структуру — он играет важную роль в формировании своеобразной сети между ГМК. В нашем исследовании коллаген III типа демонстрировал слабую экспрессию (+) в субинтимальной зоне и между пучками поверхностно расположенных ГМК как при ВЦ, так и при ВРВНК при III степени заболеваний (см. рис. 2); между пучками ГМК, расположенными в толще стенки, экспрессия практически отсутствовала. В образцах группы контроля коллаген III типа экспрессировался рассеянно в субэндотелиальной зоне (+).

В участках утолщения стенок и гипертрофии ГМК отмечено расширение субинтимальной зоны, наиболее выраженное при ВРВНК при II степени заболевания; в этих же участках и вокруг пучков ГМК выявлена выраженная экспрессия (++) коллагена IV типа (см. рис. 3). В образцах группы контроля уровень экспрес-

сии слабый (+/-). Как известно, коллаген IV типа чаще присутствует в базальных мембранах стенок вен, однако он может верифицироваться и в субэндотелиальном пространстве, а также вокруг ГМК срединного слоя, когда запускается процесс активной перестройки стенок вен адаптивного характера и начинается формирование более густой межклеточной сети [8]. Таким образом, выраженная экспрессия коллагена IV типа в субинтимальной зоне и между пучками ГМК, ассоциированная с их гипертрофией, может рассматриваться как маркер начала перестройки или ремоделирования стенок вен. Параллельное снижение экспрессии коллагена III типа отражает интересный феномен замены одного типа коллагена на другой — IV вместо III, что и приводит к чрезмерной растяжимости стенок.

Помимо коллагена IV типа, при варикозной трансформации вен наблюдается усиление синтеза и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) — ламинина, тенасцина и фибронектина [10]. В участках расширения субинтимальной зоны нами выявлена экспрессия ламинина (+/++) и фибронектина (++) . Кроме того, обнаружена тенденция к увеличению экспрессии фибронектина в наиболее измененных участках стенок вен, особенно в среднем слое, где ГМК окружены соединительнотканью муфтами (см. рис. 4); в обеих группах исследования усиление его экспрессии выявлено в биоптатах пациентов с III степенью заболеваний. Полученные результаты нашли подтверждение и в других исследованиях, авторы которых отмечали усиление экспрессии компонентов ЭЦМ, в частности ламинина и фибронектина, преимущественно в субэндотелиальной зоне стенки варикозно измененных вен [11, 12]. Увеличение экспрессии фибронектина свидетельствует об активации синтезирующих его фибробластов и миофибробластов в участках ремоделирования стенок вен. По данным J. Kanta и соавт., фибронектин играет решающую роль в организации ЭЦМ, и дальнейшее изучение механизмов нарушения его метаболизма при заболеваниях вен может дать результаты, которые найдут применение при таргетной терапии варикоза [13]. Таким образом, дисбаланс в распределении различных типов коллагена, а также других компонентов ЭЦМ в стенках варикозно расширенных вен можно считать основой нарушения их состоятельности.

Продолжая оценку качественных параметров ЭЦМ при варикозной трансформации, необходимо остановиться на той роли, которую играют MMP в регуляции его состояния. За счет способности вызывать деградацию компонентов ЭЦМ MMP имеют прямое отношение к формированию варикозной трансформации. При исследовании биоптатов вен пациентов с ВЦ и ВРВНК отмечены схожие результаты: выраженная экспрессия MMP-2 (++) во всех слоях стенки, включая мышечный — между пучками гипертрофированных ГМК (см. рис. 5), а также суперэкспрессия MMP-9

(++/+++) в зоне истончений стенки, в частности в субинтимальной зоне и мышечном слое (см. рис. 6); при этом в контрольных образцах наблюдался слабый уровень экспрессии (+). Полученные результаты подтверждаются данными литературы — именно выраженная экспрессия MMP-9 может рассматриваться как основной стигмат варикозной трансформации, поскольку является индикатором дегградации ЭЦМ и нарушения метаболизма коллагена, а также процесса ремоделирования стенок вен [14, 15].

Следует отметить, что нами выявлена суперэкспрессия TGF- β 1 (+++) в биоптатах вен пациентов обеих групп, преимущественно в участках истончения и выраженного межмышечного фиброза стенок (пациенты с III степенью обоих заболеваний). Известно, что TGF- β 1 является важнейшим ингибитором MMP и синергистом их тканевого ингибитора; это объясняет его избыточный синтез эндотелиальными клетками и ГМК при варикозной трансформации. Интересен тот факт, что MMP способны стимулировать эндотелиальные клетки и переводить ГМК в синтетический фенотип уже на ранних стадиях варикозной трансформации даже при отсутствии значительных структурных изменений стенки вен [16, 17], что можно рассматривать как активацию защитной реакции и запуск адаптивного ответа.

Таким образом, можно утверждать, что при варикозной трансформации происходит нарушение шаткового равновесия между процессами гипертрофии ГМК (укрепления) и фиброза (ригидности и слабости) стенки, а также сбой регуляции работы протеазной/антипротеазной системы.

Заключение

Общность морфологических проявлений, а также иммуногистохимического фенотипа у детей и молодых пациентов с варикозной трансформацией вен (ВЦ и ВРВНК) позволяет выдвинуть концепцию первичности данных изменений, в основе которых лежит несостоятельность соединительной ткани в рамках синдрома НДСТ. Можно утверждать, что при варикозной трансформации вен любой локализации в их стенках имеет место некорректная регуляция синтеза/деградации коллагеновых волокон, а также других компонентов ЭЦМ (процесс ремоделирования), что дает негативный эффект и в финале приводит к несостоятельности стенок. С учетом схожести морфологических, иммуногистохимических и ультраструктурных проявлений, а также единых морфогенетических механизмов ремоделирования стенок вен мы считаем возможным объединение различных форм варикоза (прежде всего ВЦ и ВРВНК) в одно заболевание — болезнь варикозно расширенных вен. Предлагаемая концепция подтверждается данными других авторов, которые также проводили сравнительный морфологический анализ при варикозном расширении вен различной локализации [12].

Таким образом, у пациентов с варикозно расширенными венами первичный дефект может заключаться в дезорганизации соединительной ткани и нарушении структуры ЭЦМ, что приводит к чрезмерной растяжимости стенок вен и выраженному снижению их эластических свойств, т. е. к необратимой варикозной трансформации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gorelick J.I., Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59(3):613–6. PMID: 8458466.
2. De Los Reyes T., Locke J., Afshar K. Varicoceles in the pediatric population: diagnosis, treatment, and outcomes. *Can Urol Assoc J* 2017;11(1–2 Suppl 1):S34–S9. DOI: 10.5489/cuaj.4340
3. Доронин И.В. Диагностика и лечение варикозной болезни нижних конечностей у подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2012. Doronin I.V. Diagnostics and treatment of vein varicosity of lower extremities in teenagers. Abstract of dis. ... candidate of doctor of medical sciences. Rostov-on-Don, 2012. (In Russ.).
4. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2008;2(10):15–20. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus* 2008;2(10):15–20. (In Russ.).
5. Студенникова В.В., Севергина Л.О., Коровин И.А. и др. Ультраструктурная характеристика механизмов варикозной трансформации вен различной локализации. *Архив патологии* 2020;82(6):16–23. DOI: 10.17116/patol20208206116
6. Studennikova V.V., Severgina L.O., Korovin I.A. et al. Ultrastructural characteristics of the mechanisms of varicose transformation of veins of different localization. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology* 2020;82(6):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208206116
7. Bharath V., Kahn S.R., Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood* 2014;124(8):1242–50. DOI: 10.1182/blood-2014-03-558478
8. Ghaderian S.M., Khodaii Z. Tissue remodeling investigation in varicose veins. *Int J Mol Cell Med* 2012;1(1):50–61. DOI: 10.1016/s0753-3322(03)00065-9
9. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Badier-Commander C. et al. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology* 2003;54(Suppl 1):S13–8. DOI: 10.1177/0003319703054001S03
10. Kirsch D., Dienes H.P., Küchle R. et al. Changes in the extracellular matrix of the vein wall — the cause of primary varicosis? *Vasa* 2000;29(3):173–7. DOI: 10.1024/0301-1526.29.3.173

11. Birdina J., Pilmane M., Ligers A. The morphofunctional changes in the wall of varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2017;42:274–84. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.10.064
12. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Притыкина Т.В. и др. Биохимические, иммунологические и патоморфологические особенности варикозной болезни вен у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Казанский медицинский журнал* 2006;87(5):132–7. Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Pritykina T.V. et al. Biochemical, immunological and pathomorphological features of varicose veins in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2006;87(5):132–7. (In Russ.).
13. Kanta J., Zavadakova A. Role of fibronectin in chronic venous diseases: a review. *Vasc Med* 2020;25(6):588–97. DOI: 10.1177/1358863X20947789
14. Serra R., Buffone G., Costanzo G. et al. Altered metalloproteinase-9 expression as least common denominator between varicocele, inguinal hernia, and chronic venous disorders. *Ann Vasc Surg* 2014;28(3):705–9. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.07.026
15. Dogan F., Armagan A., Oksay T. et al. Impact of micronised purified flavonoid fraction on increased malondialdehyde and decreased metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 levels in varicocele: outcome of an experimentally induced varicocele. *Andrologia* 2014;46(4):380–5. DOI: 10.1111/and.12091
16. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases in venous tissue remodeling and varicose vein formation. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6(3):158–72. DOI: 10.2174/157016108784911957
17. Chen Y., Peng W., Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases in remodeling of lower extremity veins and chronic venous disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;147:267–99. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.003

Вклад авторов

Л.О. Севергина: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

В.В. Студенникова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста статьи;

Л.М. Рапопорт: научное редактирование, научное консультирование;

И.А. Коровин: написание текста статьи;

Д.О. Королев: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

L.O. Severgina: development of research design, article writing;

V.V. Studennikova: obtaining data for analysis, development of research design, article writing;

L.M. Rapoport: scientific editing, scientific consulting;

I.A. Korovin: article writing;

D.O. Korolev: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.О. Севергина / L.O. Severgina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-8707>

В.В. Студенникова / V.V. Studennikova: <https://orcid.org/0000-0001-7909-7631>

Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

И.А. Коровин / I.A. Korovin: <https://orcid.org/0000-0003-4009-346X>

Д.О. Королев / D.O. Korolev: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-85-94



Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE

С. И. Гамидов¹, Т. В. Шатылко¹, А. Ю. Попова¹, Н. Г. Гасанов¹, Н. К. Дружинина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Надежда Константиновна Дружинина kvdrnk@mail.ru

Цель исследования – описать взаимосвязь между изолированным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (иФСГ) и неудачей при проведении экстракции сперматозоидов путем микродиссекции яичек (microTESE) у пациентов с азооспермией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов microTESE у 565 пациентов с необструктивной формой азооспермии (НОА). Гистологическое заключение выставляли на основании доминирующей гистологической картины и показателя по шкале Бергмана–Клиш (BKS). Описательная статистика была представлена для пациентов с иФСГ. Уровень ингибина В, частота получения сперматозоидов (ЧПС) и значение BKS сравнивали у пациентов с иФСГ и остальных пациентов.

Результаты. Общая ЧПС составила 33,3 % при попытке microTESE, медиана BKS – 0,6 балла (межквартильный диапазон – 0–2). Из всей выборки пациентов с НОА у 132 пациентов было выявлено иФСГ. Процедура microTESE была успешной только у 11 пациентов с иФСГ, при этом ЧПС составила 8,3 %, в то время как у других пациентов с НОА ЧПС составила 38,1 % ($p < 0,001$). Чувствительность иФСГ как предиктора негативных результатов при проведении microTESE составила 32,1 % (95 % доверительный интервал 27,4–36,8), специфичность – 94,1 % (95 % доверительный интервал 90,8–97,5).

Заключение. Пациенты с иФСГ могут иметь характерный тестикулярный фенотип, ассоциированный с неудачными процедурами microTESE.

Ключевые слова: азооспермия, фолликулостимулирующий гормон, мужское бесплодие, microTESE

Для цитирования: Гамидов С. И., Шатылко Т. В., Попова А. Ю. и др. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):85–94. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-85-94

Isolated follicle-stimulating hormone elevation as a prognostic factor for negative microTESE outcome

S. I. Gamidov¹, T. V. Shatyloko¹, A. Yu. Popova¹, N. G. Gasanov¹, N. K. Druzhinina²

¹V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia

Contacts: Nadezhda Konstantinovna Druzhinina kvdrnk@mail.ru

Aim. This study aimed to describe a distinct subpopulation of azoospermic patients with isolated elevation of follicle-stimulating hormone (iFSH) and poor outcomes of microdissection testicular sperm extraction (microTESE).

Materials and methods. A retrospective analysis of microTESE outcomes was conducted among 565 patients with non-obstructive azoospermia (NOA). Testicular pathology was assessed by the dominant histological pattern and Bergmann–Kliesch

score (BKS). Descriptive statistics were presented for the iFSH subgroup. Inhibin B levels, the sperm retrieval rate (SRR), and BKS were compared in iFSH patients and other NOA patients.

Results. The overall SRR was 33.3 % per microTESE attempt. The median BKS was 0.6 (interquartile range 0–2). Of all NOA patients, 132 had iFSH, and microTESE was successful only in 11 of those cases, with an SRR of 8.3 %, while the total SRR in other NOA patients was 38.1 % ($p < 0.001$). iFSH had a sensitivity of 32.1 % (95 % confidence interval 27.4–36.8) and specificity of 94.1 % (95 % confidence interval 90.8–97.5) as a predictor of negative microTESE outcomes.

Conclusion. Patients with iFSH may harbor a distinct testicular phenotype with total loss of the germ cell population and poor outcomes of surgical sperm retrieval.

Keywords: azoospermia, follicle-stimulating hormone, male infertility, microTESE

For citation: Gamidov S.I., Shatylo T.V., Popova A.Yu. et al. Isolated follicle-stimulating hormone elevation as a prognostic factor for negative microTESE outcome. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023; 24(2):85–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-85-94

Введение

Большинство мужчин с диагнозом азооспермии считаются бесплодными, однако ряд пациентов смогут достичь биологического отцовства при помощи хирургического лечения и медикаментозной терапии. Успех проведения хирургической экстракции сперматозоидов гарантирован у пациентов с обструктивной формой азооспермии. При необструктивной форме азооспермии (НОА), характеризующейся сперматогеменной недостаточностью, частота получения сперматозоидов (ЧПС) низкая и существенно зависит от техники хирургического вмешательства и фенотипа яичек. Экстракция сперматозоидов путем микродиссекции яичка (microdissection testicular sperm extraction, microTESE) впервые была предложена P.N. Schlegel и P.S. Li [1]. Сегодня microTESE является методом выбора при НОА. Невозможно определить фенотип яичек до проведения биопсии, что существенно ограничивает понимание вероятности успеха проведения microTESE и делает консультирование пациента неоптимальным. Даже диагностическая биопсия яичек, как описывают В.М. Вероохим и соавт. [2], имеет небольшую прогностическую ценность ввиду потенциальной гетерогенности семенных канальцев и случайного характера этой процедуры.

Гормональный профиль пациента и объем яичка в настоящее время рассматриваются в качестве возможных маркеров успешного проведения microTESE. Несмотря на то что фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) наряду с ингибином В используется клиницистами в рутинной практике в качестве предиктора успешного проведения microTESE, уровень ФСГ представляется весьма ненадежным с «площадью под кривой» (ППК), продемонстрированной в метаанализе, основанном на 5 научных исследованиях [3]. Даже если считать уровень ФСГ предиктором успешного проведения microTESE, его связь с результатами операции определенно не является линейной. Действительно, слабая U-образная связь между уровнем ФСГ и ЧПС была отмечена как минимум в 1 исследовании [4]. Было бы логично попытаться объединить данные кли-

нические и биохимические показатели, чтобы выявить основные закономерности, соответствующие различным фенотипам яичек при НОА. Иными словами, вероятность успешного извлечения сперматозоидов не зависит и не должна зависеть от гормонального профиля пациента. Опираясь на гормональный профиль пациента, мы можем предположить, в каком состоянии находится паренхима яичек, а значит, определить возможную ЧПС. Оценка клинических данных гормонального профиля и патологии яичек в настоящее время разрозненна. Широко используемая классификация, включающая гипосперматогенез, задержку созревания сперматозоидов, Сертоли-клеточный синдром, не отражает всех сложностей, лежащих в основе данных проявлений.

Цель нашего исследования заключалась в выполнении эвристической идентификации основных фенотипов яичек путем сравнения наблюдаемых клинических закономерностей с результатами патогистологического исследования и репродуктивными результатами.

Клиническим показателем, часто упускаемым из виду, является изолированное повышение уровня ФСГ (иФСГ) при нормальных или пограничных значениях уровней тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Данное нарушение бывает ассоциировано с НОА, но при этом обсуждается не так активно, как более очевидный эндокринный показатель НОА – гипергонадотропный гипогонадизм. Поэтому мы решили описать иФСГ, которое, возможно, является наиболее неблагоприятным эндокринным фактором, что было отмечено S.C. Esteves и соавт. [5].

Наша гипотеза заключается в том, что иФСГ может отражать специфический тестикулярный фенотип, характеризующийся незначительной ЧПС и неблагоприятной патогистологической картиной.

Материалы и методы

Исследуемая выборка. Проведен ретроспективный анализ результатов microTESE у 565 пациентов с первичным бесплодием, обусловленным НОА. Пациенты проходили лечение на базе ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с октября 2010 по декабрь 2017 г. Диагноз бесплодия был установлен согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [6]. В исследование были включены пациенты с диагнозом «азооспермия», мужской фактор бесплодия в паре был очевиден. Перед проведением microTESE был собран подробный анамнез: продолжительность бесплодия, предыдущие методы лечения, хронические заболевания, семейный и хирургический анамнез, медикаментозное лечение, наличие профессиональных вредностей и факторов риска. Лабораторные и инструментальные исследования включали: общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование гормонального профиля, ультразвуковое исследование органов мошонки и электрокардиографию. Гормональный профиль пациентов оценивали с помощью анализатора cobas e 411 для иммунохимического тестирования (Roche Diagnostics, Швейцария). Уровень ингибина В измеряли при помощи анализа Inhibin B Gen II (Beckman Coulter United Kingdom Ltd., Великобритания). Пациенты, получавшие гормональную терапию, были исключены из исследования.

Анализ эякулята проводился в соответствии с лабораторным руководством Всемирной организации здравоохранения [7]. Диагноз азооспермии устанавливали при отсутствии сперматозоидов в эякуляте на основании данных 2 спермограмм. Пациенты с азооспермией, обусловленной недостаточностью сперматогенного эпителия (т.е. необструктивной формой), были отобраны на основании данных гистологического исследования ткани яичек, выявившего характерные изменения структуры канальцев (гипосперматогенез, остановку созревания сперматозоидов, Сертоли-клеточный синдром или атрофию канальцев).

Оперативное лечение. Всем пациентам было проведено microTESE по технике P.N. Schlegel и P.S. Li [1]. Перед оперативным вмешательством все пациенты подписали добровольное информированное согласие, включающее пункт о возможном использовании данных на условиях анонимности для последующего научного исследования.

В ходе операции проводили разрез по шву мошонки с последующей диссекцией мясистой оболочки и извлечением яичек. При подозрении на обструкцию семявыносящего протока или придатка яичка, поддающуюся хирургической коррекции (форма азооспермии еще не была известна, поскольку не было результатов гистологического исследования), выполняли боковые разрезы мошонки, позволяющие осмотреть семявыносящий проток. При выявлении НОА приступали к выполнению microTESE.

В случае отчетливой визуализации неоднородных семенных канальцев при оптическом увеличении $\times 15-20$ проводилась тщательная диссекция, целью

которой было обнаружение интактных семенных канальцев с последующей экстракцией сперматозоидов, при этом несколько образцов перенхимы яичка отбирались для гистологического исследования. Если при визуальном контроле семенные канальцы были «низкого качества», паренхима яичка казалась гомогенной, а тщательное вскрытие не выявляло здоровых канальцев, проводилась случайная биопсия тканей яичка. На всех этапах оперативного вмешательства в операционной находился эмбриолог.

Эмбриолог изучал извлеченные канальцы и проводил первоначальный поиск жизнеспособных сперматозоидов, направляя дальнейший поиск. Образцы ткани подвергались стандартной механической обработке, включавшей измельчение и многократное пропускание полученной суспензии через 24-G катетер перед микроскопией.

Изучаемые показатели. По каждой попытке экстракции сперматозоидов в данном ретроспективном исследовании были проанализированы следующие показатели: возраст пациента, сывороточные уровни ингибина В, тестостерона, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, данные ультразвукового исследования яичек, включавшего измерение их объема (с использованием формулы для расчета объема яичек: $\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота} \times 0,52$), наличие варикоцеле, возможные генетические причины тестикулярной недостаточности (делеции фактора азооспермии, синдром Клайнфельтера и другие аномалии кариотипа), применение цитотоксической химиотерапии в анамнезе и предшествующие операции на органах мошонки и паховой области. иФСГ определяли на основании данных референсных значений локальных лабораторий. При повышении ФСГ в сыворотке крови $>12,4$ мМЕ/мл и уровне ЛГ 8,6 мМЕ/мл диагностировалось иФСГ. Клинические данные исследуемой выборки представлены в табл. 1. При отсутствии вышеуказанных данных пациент исключался из окончательного анализа.

Репродуктивные результаты. Мы расценивали экстракцию сперматозоидов как прямой результат процедуры microTESE. Следует подчеркнуть, что процедура считалась успешной только при обнаружении сперматозоидов соответствующего качества и количества, пригодного для криоконсервации и/или процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). При нахождении единичных, нежизнеспособных или непригодных для последующего использования сперматозоидов попытки microTESE расценивались как неудачные.

Нами был выполнен ROC-анализ для определения потенциальных предикторов успешного проведения microTESE. Мы также оценили частоту рождения детей (ЧРД) у супруг пациентов, включенных в данное исследование. Эмбриологические результаты ICSI,

Таблица 1. Данные исследуемой выборки

Table 1. Data of the studied group

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, Ме (Q ₁ –Q ₃), лет Age, Me (Q ₁ –Q ₃), years	33 (30–38)
Ингибин В, Ме (Q ₁ –Q ₃), пг/мл Inhibin B, Me (Q ₁ –Q ₃), pg/ml	53 (20–103)
Тестостерон, Ме (Q ₁ –Q ₃), нмоль/л Testosterone, Me (Q ₁ –Q ₃), nmol/l	12 (8–18)
Лютеинизирующий гормон, Ме (Q ₁ –Q ₃), мМЕ/мл Luteinizing hormone, Me (Q ₁ –Q ₃), mIU/ml	6,7 (4,2–12)
Фолликулостимулирующий гормон, Ме (Q ₁ –Q ₃), мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, Me (Q ₁ –Q ₃), mIU/ml	14 (6–25)
Эстрадиол, Ме (Q ₁ –Q ₃), пг/мл Estradiol, Me (Q ₁ –Q ₃), pg/ml	93 (59–138)
Объем яичка, Ме (Q ₁ –Q ₃), см ³ Testicle volume, Me (Q ₁ –Q ₃), cm ³	15 (11–22)
Синдром Клайнфельтера, n (%) Klinefelter syndrome, n (%)	27 (4,5)
Робертсоновские транслокации, n (%) Robertson translocations, n (%)	22 (3,6)
AZFc-делеция, n (%) AZFc deletion, n (%)	36 (5,9)
Варикоцеле, n (%) Varicocele, n (%)	175 (28,9)
Крипторхизм, n (%) Cryptorchidism, n (%)	33 (5,4)
Применение химио- или лучевой терапии, n (%) The use of chemotherapy or radiation therapy, n (%)	12 (2,0)

такие как частота оплодотворения, качество эмбрионов, биохимическая частота наступления беременности и клиническая частота беременности, не изучались по причине недоступности данной информации для значительной части пациентов, что не является критичным, учитывая характер данного исследования и знание коэффициента ЧРД.

Результаты гистологического исследования ткани яичек. По результатам гистологического исследования яичек в соответствии с преобладающей гистологической картиной был выявлен ряд патологий: гипосперматогенез, остановка созревания сперматозоидов, Сертоли-клеточный синдром и полная атрофия канальцев. Учитывая возможные несоответствия между «доминирующей гистологической картиной» и вероятностью успешного проведения microTESE, мы так-

же оценили процент канальцев с различными стадиями сперматогенеза (отсутствие сперматогенеза, остановка созревания сперматозоидов при наличии круглых клеток, заверченный сперматогенез). Для упрощения статистического анализа полученные данные были представлены в виде числовой переменной на основе шкалы Бергмана–Клиш (Bergmann–Kliesch score, VKS) [8]. Сертоли-клеточный синдром определяли как полное отсутствие сперматогоний при наличии в образце исключительно клеток Сертоли. Остановкой созревания считали нахождение в семенных канальцах исключительно зародышевых клеток, не достигших определенных стадий сперматогенеза (например, круглые сперматиды, сперматоциты или сперматогонии). Если образец содержал удлинённые сперматиды менее чем в 75 % семенных канальцев (VKS <8 баллов), применялся термин «гипосперматогенез». Образцы с показателем VKS 8–10 баллов демонстрируют нормальный сохранённый сперматогенез.

Статистический анализ. Описательная статистика была представлена для выборки пациентов с иФСГ. Оптимальность распределения числовых переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Мы сравнили ЧПС как первичную конечную точку у пациентов с азооспермией в сочетании с иФСГ и пациентов с НОА, используя критерий χ^2 . Значения VKS и уровни ингибина В (считаются более или менее независимыми от гонадотропина) сравнивали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Разница в ЧПС между пациентами с иФСГ и остальной частью выборки использовалась в качестве первичной оценки результата, а различия в уровнях VKS и ингибина В были вторичными показателями результата. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ статистических данных проводили с помощью программы IBM SPSS версии 23 (IBM Corp., США).

Результаты

Репродуктивные результаты microTESE. Сперматозоиды были успешно извлечены в 188 случаях, в целом ЧПС составила 33,3 % при попытке microTESE. ICSI с полученными сперматозоидами привели к рождению 78 детей. ЧРД составила 13,8 % для каждой пары. ROC-анализ потенциальных предикторов успеха проведения microTESE показал, что ППК для ингибина В составила 0,763 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,718–0,808) (рис. 1). ППК для тестостерона составила 0,543 (95 % ДИ 0,492–0,594), а ППК для объема яичек – 0,762 (95 % ДИ 0,718–0,807). Инвертированные кривые для уровней гонадотропинов представлены на рис. 2, 3. ППК для ФСГ составила 0,704 (95 % ДИ 0,654–0,754), в то время как показатели ЛГ были низкими, с ППК 0,608 (95 % ДИ 0,555–0,66).

Результаты патогистологического исследования тканей яичка, полученных при microTESE. Сертоли-клеточный

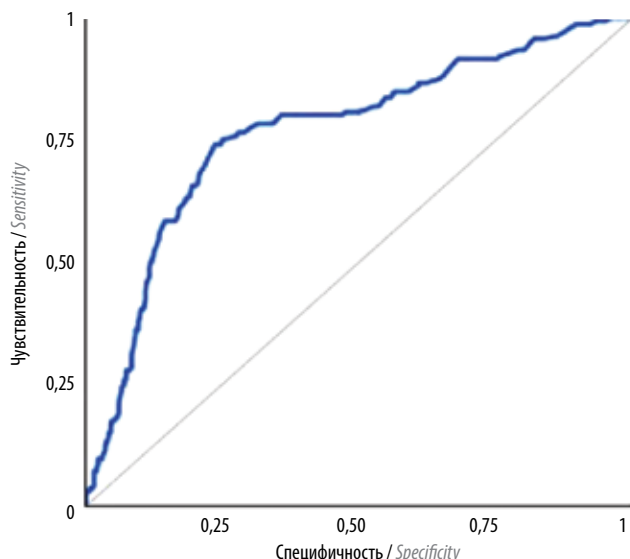


Рис. 1. ROC-кривая для ингибина В как потенциального предиктора успешного проведения microTESE

Fig. 1. ROC curve for inhibin B as potential predictor of successful microTESE

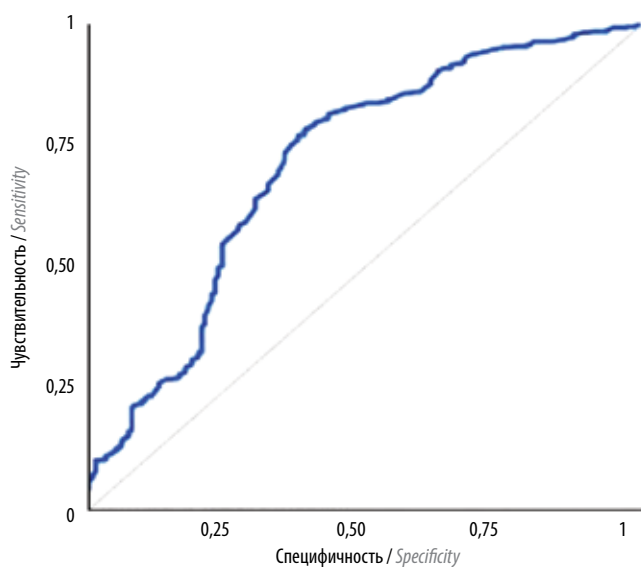


Рис. 2. ROC-кривая для фолликулостимулирующего гормона как потенциального предиктора успешного проведения microTESE

Fig. 2. ROC curve for follicle-stimulating hormone as potential predictor of successful microTESE

синдром или выраженная атрофия, поражающая 100 % семенных канальцев, были выявлены у 183 (32,4 %) пациентов. Полная остановка созревания сперматозоидов встречалась относительно редко – у 9 (1,6 %) пациентов. У 63 (11,1 %) пациентов гистологическое исследование выявило Сертоли-клеточный синдром, сочетавшийся с остановкой созревания сперматозоидов. В остальных 310 (54,9 %) случаях не менее 1 % семенных канальцев содержали удлинённые сперматиды, что может быть интерпретировано как гипоспермато-

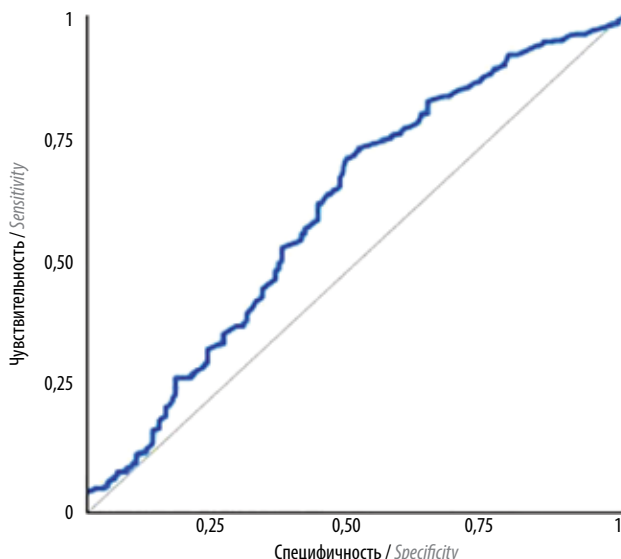


Рис. 3. ROC-кривая для лютеинизирующего гормона как потенциального предиктора успешного проведения microTESE

Fig. 3. ROC curve for luteinizing hormone as potential predictor of successful microTESE

генез. Только у 27 (4,8 %) пациентов значение ВКС составило 8–9 баллов, что предположительно соответствует нормальному сперматогенезу в месте взятия биопсии (не отражает истинный сперматогенез во всех частях яичка). Ни у одного пациента показатель ВКС не превышал 10 баллов. В 201 (35,6 %) случае показатель ВКС находился в диапазоне от 1 до 7 баллов, что интерпретировалось как смешанная атрофия яичек. В 123 (21,8 %) случаях показатель ВКС был <1 балла, что означает, что только 1–9 % канальцев содержали удлинённые сперматиды. Таким образом, медиана ВКС составила 0,6 балла (межквартильный диапазон – 0–2).

Из 27 попыток биопсии яичка с ВКС 8–9 баллов 24 (88,9 %) попытки были успешными. Три неудачные попытки были связаны с обнаружением недостаточно жизнеспособных сперматозоидов, пригодных для ICSI, несмотря на наличие удлинённых сперматид. Поскольку мы не выполняем инъекцию удлинённых сперматид, данные попытки были признаны неудачными. Восемьдесят пять (42,3 %) попыток проведения биопсии были успешными у пациентов со смешанной атрофией яичек. Удивительно, но 79 (64,2 %) из них оказались успешными при значении ВКС <1 балла. Как и ожидалось, ЧПС составила 0 % при полной атрофии семенных канальцев или Сертоли-клеточном синдроме.

Результаты пациентов с иФСГ. У 132 пациентов наблюдалось иФСГ до проведения microTESE. MicroTESE имела положительный клинический результат в 11 случаях. ЧПС в данной когорте пациентов составила 8,3 %. Для сравнения: общая ЧПС у пациентов с НОА без иФСГ составила 38,1 %. Разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Статистически шансы успешного

Таблица 2. Данные пациентов с изолированным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови
Table 2. Data of patients with isolated follicle-stimulating hormone elevation in serum

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, Ме (Q ₁ –Q ₃), лет Age, Me (Q ₁ –Q ₃), years	32 (29–36)
Ингибин В, Ме (Q ₁ –Q ₃), пг/мл Inhibin B, Me (Q ₁ –Q ₃), pg/ml	31 (13–60)
Тестостерон, Ме (Q ₁ –Q ₃), нмоль/л Testosterone, Me (Q ₁ –Q ₃), nmol/l	13 (9,6–17,8)
Лютеинизирующий гормон, Ме (Q ₁ –Q ₃), мМЕ/мл Luteinizing hormone, Me (Q ₁ –Q ₃), mIU/ml	5,85 (4,58–7,10)
Фолликулостимулирующий гормон, Ме (Q ₁ –Q ₃), мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, Me (Q ₁ –Q ₃), mIU/ml	17,5 (14,9–22,7)
Эстрадиол, Ме (Q ₁ –Q ₃), пг/мл Estradiol, Me (Q ₁ –Q ₃), pg/ml	87 (47–127)
Объем яичка, Ме (Q ₁ –Q ₃), см ³ Testicle volume, Me (Q ₁ –Q ₃), cm ³	14,6 (11–17)
Синдром Клайнфельтера, n (%) Klinefelter syndrome, n (%)	4 (3,0)
Робертсоновские транслокации, n (%) Robertson translocations, n (%)	5 (3,8)
AZFc-делеция, n (%) AZFc deletion, n (%)	11 (8,3)
Варикоцеле, n (%) Varicocele, n (%)	33 (25,0)
Крипторхизм, n (%) Cryptorchidism, n (%)	6 (4,5)
Применение химио- или лучевой терапии, n (%) The use of chemotherapy or radiation therapy, n (%)	7 (5,3)

проведения microTESE в группе иФСГ составили 0,160 (95 % ДИ 0,084–0,305). Описательная статистика для пациентов с иФСГ представлена в табл. 2.

Средние уровни ингибина В составили 31 и 65 пг/мл в группе иФСГ и у остальных пациентов соответственно ($p < 0,001$). При проведении микродиссекции паренхимы яичек была однородной, с появлением желто-коричневых «пустых» канальцев без каких-либо участков, визуально напоминающих области очагового сперматогенеза (рис. 4).

Действительно, по данным гистологического исследования в 82 (63,6 %) образцах была выявлена гистологическая картина Сертоли-клеточного синдрома или тубулярной атрофии. В 1 (0,8 %) из образцов была



Рис. 4. Гомогенные семенные канальцы у пациента с изолированным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона

Fig. 4. Homogenous seminiferous tubules in a patient with isolated follicle-stimulating hormone elevation

выявлена полная остановка созревания сперматозоидов. В других 36 (27,3 %) образцах задержка созревания сочеталась с гистологической картиной Сертоли-клеточного синдрома и полным отсутствием клеток конечных стадий сперматогенеза. Однако в остальных 11 (17,8 %) случаях (положительное прогностическое значение – 91,7 %) по крайней мере в 1 % семенных канальцев содержались удлиненные сперматиды, и процедура microTESE была успешной. Среди данной когорты пациентов был выявлен случай с показателем ВКС 8 баллов, 3 случая смешанной атрофии яичек (ВКС 4, 4 и 1 балл соответственно), в остальных случаях значение ВКС составило 0,1–0,6 балла. Медианы ВКС составили 0 и 0,6 балла в группе иФСГ и в остальной когорте пациентов соответственно ($p < 0,001$).

Мы оценивали иФСГ в качестве потенциального предиктора неудачной попытки microTESE. Данный параметр продемонстрировал низкую чувствительность (32,1 %; 95 % ДИ, 27,4–36,8 %) в сочетании с высокими показателями специфичности (94,1 %; 95 % ДИ 90,8–97,5 %). Положительная прогностическая ценность неудачи microTESE составила 91,7 % (95 % ДИ 86,9–96,4 %), а отрицательная прогностическая ценность неудачи microTESE – 40,9 % (95 % ДИ 36,2–45,5 %).

Обсуждение

Фолликулостимулирующий гормон – один из основных гормонов, регулирующих сперматогенез. Его биологическое действие опосредовано рецепторами, расположенными на поверхности клеток Сертоли [9]. Хорошо известно, что мутации, влияющие на структуру ФСГ или его рецепторов, могут оказывать негативное воздействие на фертильность мужчины, хотя данная патология редко наблюдается в клинической

практике [10, 11]. Идея взаимосвязи между иФСГ-ассоциированной азооспермией и неудачной попыткой получения сперматозоидов не нова. Мы предполагаем, что иФСГ ассоциирована с наиболее неблагоприятным фенотипом при азооспермии [5].

В исследованиях и клинической практике уровень ФСГ рассматривается как сывороточный предиктор неудачи при проведении microTESE, но это предположение является предвзятым. Существует слабая линейная корреляция между численным значением концентрации ФСГ в сыворотке крови и вероятностью сохранения сперматогенеза. Объединенный анализ, выполненный Q. Yang и соавт., выявил ППК $0,72 \pm 0,04$ при анализе ROC-кривой для ФСГ как предиктора удачной попытки microTESE [12]; ППК в лучшем случае умеренная и отражает несостоятельность ФСГ в качестве самостоятельного маркера. В недавнем проведенном исследовании A. Zeadna и соавт. ФСГ также не был признан значимым предиктором ЧПС [13]. В исследовании T.W. Kelsey и соавт. уровень ФСГ имел приемлемую ППК (0,89) при дифференцировке пациентов, перенесших рак в детском возрасте, с азооспермией и без азооспермии, однако со специфичностью и чувствительностью 81 и 83 % соответственно [14]. Опираясь на полученные данные, предполагать, что уровень ФСГ способен стать дифференциальным критерием, позволяющим различать азооспермию и очаговый сперматогенез, было бы опрометчиво. Спорно, но некоторые авторы описали положительную корреляцию между ФСГ и ЧПС [15]. Мы предполагаем, что это несоответствие может быть устранено, если уровень ФСГ будет интерпретирован не как самостоятельная переменная, а скорее как признак определенных фенотипов яичек, таких как тот, который мы попытались описать в данной статье. Примечательно, что уровень ФСГ у пациентов с иФСГ-ассоциированной азооспермией бывает незначительно или умеренно повышен.

Данную закономерность можно объяснить вовлечением нескольких факторов в гипоталамо-гипофизарно-гонадотропную регуляцию (ГГПР). Тяжелое нарушение сперматогенеза характеризуется низким уровнем ингибина В, что приводит к дискоординированной выработке ЛГ и ФСГ. Однако при адекватной работе клеток Лейдига тестостерон и эстрадиол запускают отрицательную обратную связь, ограничивающую высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к нормализации уровня ЛГ и лишь умеренному повышению ФСГ. Это различие обусловлено влиянием ГнРГ на их выработку. По-видимому, ФСГ зависит от частоты импульсов ГнРГ в меньшей степени и обладает базальным уровнем секреции [16]. Кроме того, ингибин В блокирует активин-индуцированную секрецию ФСГ гонадотропинами гипофиза, в то время как его влияние на секрецию

ЛГ ограничено [17]. Этот сценарий возможен в случае аплазии сперматогоний или их избирательной гибели, вызванной вирусной инфекцией или другим повреждением яичек, при котором интерстициальные клетки, продуцирующие тестостерон, остаются интактными. В отличие от иФСГ-ассоциированной азооспермии, при полной тестикулярной недостаточности с нарушением сперматогенеза и синтеза половых стероидов нарушается принцип отрицательной обратной связи, что приводит к полному гипергонадотропному гипогонадизму. Что касается разницы в ЧПС, аплазия сперматогоний или сокращение их количества ввиду действия неизвестных в настоящее время факторов ведут практически к нулевой вероятности удачного проведения microTESE (сценарий иФСГ). Однако даже при серьезном повреждении паренхимы яичек часть канальцев могут остаться относительно интактными, при этом доказательства их сохранившейся функции маскируются подавляющим ответом ГГПР, когда разрываются 2 основные петли отрицательной обратной связи (сценарий гипергонадотропного гипогонадизма). Фактически именно в последнем случае microTESE показывает наилучшие результаты.

Исследование, проведенное Y. Yu и соавт. продемонстрировало парадоксальные результаты: у пациентов с более узкими семенными канальцами и более высоким уровнем ФСГ шанс успешного проведения microTESE был выше [18]. Эти результаты могут на самом деле отражать тот же феномен и даже служить косвенным морфологическим доказательством. Относительно хорошая прогностическая ценность уровня ФСГ для экстракции сперматозоидов при стандартной TESE, по наблюдениям L. Gnessi и соавт. [19], может быть результатом предвзятой интерпретации. Для пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом и участками очагового сперматогенеза применение microTESE предпочтительнее TESE, что сводит на нет принципиальную разницу между данной когортой пациентов и пациентами с иФСГ. Это приводит к более равномерной ЧПС и одинаково отрицательным результатам во всех группах ФСГ.

Возможны успешные попытки TESE у пациентов с умеренным повышением гонадотропинов в сочетании с гипосперматогенезом, что доказало бы существование «классической» обратной связи между ФСГ и ЧПС. Действительно, вышеупомянутый метаанализ, проведенный Q. Yang и соавт. [12], показал приемлемую ППК (0,72) для ФСГ, но он включал применение как TESE, так и microTESE. Та же логика применима и к аспирации сперматозоидов из яичек (testicular sperm aspiration, TESA), которая, по сути, случайна, как и TESE, но при этом менее инвазивна. В недавнем исследовании Y.P. Liu и соавт. выявили отрицательную корреляцию между уровнем ФСГ и ЧПС при TESA, как и ожидалось,

корреляция между уровнем ФСГ и успехом microTESE оказалась положительной [20].

В исследовании Z.G. Zhu и соавт. ФСГ имел ППК 0,87 для успешного хирургического извлечения сперматозоидов, но большинству пациентов была выполнена TESE [21]. Тем не менее метаанализ, проведенный H. Li и соавт., основанный строго на исследованиях microTESE, продемонстрировал низкую ППК, равную 0,612 [3]. ППК в нашей выборке (0,704) находится в пределах диапазона значений, наблюдаемых другими исследователями.

Для microTESE была описана U-образная связь между ФСГ и ЧПС. Концепция иФСГ-ассоциированной азооспермии идеально соответствует этим данным. В таких неблагоприятных случаях уровень ФСГ имеет тенденцию к умеренному повышению, что формирует «область с низкой ЧПС» на U-образной кривой ФСГ – ЧПС. R. Ramasamy и соавт. наблюдали эту «область» с ЧПС в 51 % при уровне ФСГ <15 МЕ/мл, в то время как ЧПС в других группах составляла >60 % [4]. В другом исследовании отрицательный прогноз для проведения microTESE констатировали при уровне ФСГ, находящемся в пределах 10–15 МЕ/мл. В данном исследовании изучалась специфическая выборка пациентов с гистологически подтвержденным Сертоли-клеточным синдромом [2].

H. Zhang и соавт. [22] также продемонстрировали скромные результаты microTESE с «областью с низкой ЧПС» у пациентов с умеренным повышением уровня ФСГ в сочетании с низким объемом яичек. В этой работе авторы проанализировали уровни ФСГ и ЛГ по отдельности, поэтому неизвестно, может ли на полученные ими результаты влиять иФСГ. Если гипотеза «области с низкой ЧПС» верна, то она отрицает концепцию «пограничной точки ФСГ» при отборе пациентов, у которых microTESE бессмысленна. Однако S.C. Chen и соавт. [23] обнаружили, что уровень ФСГ 19,4 МЕ/л является предиктором отсутствия сперматозоидов, хотя данное исследование было основано исключительно на прямом сравнении средних уровней ФСГ у пациентов с положительным и отрицательным результатом биопсии яичек. Средний уровень ФСГ у пациентов при успешном проведении microTESE составил $7,94 \pm 4,95$ МЕ/л, что указывает на возможное нахождение в данной группе пациентов с обструктивной и транзитной азооспермией. У большинства пациентов с иФСГ наблюдалась идиопатическая азооспермия, которая, вероятно, связана с нераспознанными мутациями, негативно влияющими на сперматогонию.

Недавнее исследование A. Das и соавт. [24] вызывает большой интерес в данном контексте, поскольку у пациентов с идиопатической НОА уровни ФСГ были значительно ниже (хотя все еще вне референсного диапазона), чем у пациентов с известной этиологией

НОА. В этом исследовании не оценивали уровень ЛГ, что делает невозможным выявление пациентов с иФСГ в данной группе. Однако, учитывая, что уровень тестостерона был выше у пациентов с идиопатической формой азооспермии, возможно предположить, что пациенты с иФСГ находились в данной когорте.

В нашем исследовании также приняли участие 7 пациентов, проходивших ранее цитотоксическое лечение рака, побочным эффектом которого, возможно, стало серьезное повреждение сперматогенного эпителия. Норвежские исследователи назвали такой побочный эффект «экзокринным гипогонадизмом», развивающимся у пациентов, получавших лечение при злокачественных лимфомах [25].

Повышение уровня ФСГ, наблюдаемое у мужчин с возрастом, также может быть связано с постепенным истощением сперматогенного эпителия [26]. Теоретически с возрастом у любого мужчины в конечном итоге разовьется азооспермия с повышенным уровнем ФСГ.

Наше исследование ограничено его ретроспективным характером, отсутствием адекватной контрольной группы и тем фактом, что определение иФСГ было основано на референсных значениях, принятых в локальных лабораториях. Выработка ФСГ зависит от многих факторов помимо обратной связи, включая общую чувствительность ГГПР, количество гонадотропинов, частоту импульсов ГнРГ и базальную выработку ФСГ. Лабораторные референсные значения не являются универсальными в биологическом смысле, и даже несмотря на то, что пациенты с умеренно повышенным уровнем ФСГ и пограничным повышенным уровнем ЛГ потенциально могут иметь один и тот же фенотип, ассоциированный с иФСГ, они не включались в группу с иФСГ в силу зависимости от референсных значений. Поэтому результаты, полученные в ходе данного исследования, не следует обобщать: их можно использовать в качестве основы для дальнейших исследований.

Заключение

В данной статье мы попытались описать иФСГ как отдельную клиническую группу пациентов с азооспермией, а также часто упоминали гипергонадотропный гипогонадизм в качестве альтернативной причины азооспермии, главным образом в качестве сравнительной характеристики. Могут существовать и другие специфические фенотипы НОА, нуждающиеся в описании. По нашему мнению, числовые параметры, отражающие гормональный профиль пациента, легко поддаются анализу и могут служить маркерами для оценки репродуктивных результатов и материалом для построения номограмм. Следует продолжить исследования нелинейных ассоциаций и закономерностей при НОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Schlegel P.N., Li P.S. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998;4(4):439. DOI: 10.1093/humupd/4.4.439
- Berookhim B.M., Palermo G.D., Zaninovic N. et al. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril* 2014;102(5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007
- Li H., Chen L.P., Yang J. et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2018;20(1):30–6. DOI: 10.4103/aja.aja_5_17
- Ramasamy R., Lin K., Gosden L.V. et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009;92(2):590–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1703
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(4):691–700. DOI: 10.1590/s1807-59322011000400026
- Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J. et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92(5):1520–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
- Cooper T.G., Aitken J., Auger J. et al. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva: WHO Press, 2010.
- Bergmann M.N., Kliesch S. Hodenbiopsie. In: *Andrologie*. Ed. by W. Krause, W. Weidner. Stuttgart: Enke Verlag, 1998. Pp. 66–71.
- Meduri G., Bachelot A., Cocca M.P. et al. Molecular pathology of the FSH receptor: new insights into FSH physiology. *Mol Cell Endocrinol* 2008;282(1–2):130–42. DOI: 10.1016/j.mce.2007.11.027
- Simoni M., Gromoll J., Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997;18(6):739–73. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0320
- Themmen A.P.N., Huhtaniemi I.T. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000;21(5):551–83. DOI: 10.1210/edrv.21.5.0409
- Yang Q., Huang Y.P., Wang H.X. et al. Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2015;17(2):281–4. DOI: 10.4103/1008-682X.139259
- Zeadna A., Khateeb N., Rokach L. et al. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod* 2020;35(7):1505–14. DOI: 10.1093/humrep/deaa109
- Kelsey T.W., McConville L., Edgar A.B. et al. Follicle stimulating hormone is an accurate predictor of azoospermia in childhood cancer survivors. *PLoS One* 2017;12(7):e0181377. DOI: 10.1371/journal.pone.0181377
- Amer M.K., Ahmed A.R., Abdel Hamid A.A., GamalEl Din S.F. Can spermatozoa be retrieved in non-obstructive azoospermic patients with high FSH level? A retrospective cohort study. *Andrologia* 2019;51(2):e13176. DOI: 10.1111/and.13176
- Marques P., Skorupskaitė K., Rosario K.S. et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion. In: *Endotext* [Internet]. Ed. by K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
- Namwanje M., Brown C.W. Activins and inhibins: roles in development, physiology, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(7):a021881. DOI: 10.1101/cshperspect.a021881
- Yu Y., Xi Q., Wang R. et al. Intraoperative assessment of tubules in predicting microdissection testicular sperm extraction outcome in men with Sertoli cell-only syndrome. *J Int Med Res* 2019;47(2):722–9. DOI: 10.1177/0300060518809257
- Gnessi L., Scarselli F., Minasi M.G. et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). *BMC Urol* 2018;18(1):63. DOI: 10.1186/s12894-018-0379-7
- Liu Y.P., Qi L., Zhang N.N. et al. Follicle-stimulating hormone may predict sperm retrieval rate and guide surgical approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol* 2020;20(4):573–9. DOI: 10.1016/j.repbio.2020.10.006
- Zhu Z.G., Zhao Z.G., Pang Q.Y. et al. Predictive significance of serum inhibin B on testicular haploid gamete retrieval outcomes in nonobstructive azoospermic men. *Asian J Androl* 2019;21(2):137–42. DOI: 10.4103/aja.aja_94_18
- Zhang H., Xi Q., Zhang X. et al. Prediction of microdissection testicular sperm extraction outcome in men with idiopathic nonobstruction azoospermia. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(18):e19934. DOI: 10.1097/MD.00000000000019934
- Chen S.C., Hsieh J.T., Yu H.J., Chang H.C. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:108. DOI: 10.1186/1477-7827-8-108
- Das A., Halpern J.A., Darves-Bornoz A.L. et al. Sperm retrieval success and testicular histopathology in idiopathic nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2020;22(6):555–9. DOI: 10.4103/aja.aja_137_19
- Kiserud C.E., Fosså A., Bjørø T. et al. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer* 2009;100(3):455–63. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604892
- Veldhuis J.D., Iranmanesh A., Demers L.M., Mulligan T. Joint basal and pulsatile hypersecretory mechanisms drive the monotropic follicle-stimulating hormone (FSH) elevation in healthy older men: concurrent preservation of the orderliness of the FSH release process: a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3506–14. DOI: 10.1210/jcem.84.10.6076

Вклад авторов

С.И. Гамидов: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение операций;
Т.В. Шатылко: выполнение операций, ассистирование на операциях, статистический анализ данных, написание текста статьи;
А.Ю. Попова: выполнение операций, ассистирование на операциях, научное редактирование;
Н.Г. Гасанов: выполнение операций, ассистирование на операциях, обработка материала, сбор и интерпретация данных;
Н.К. Дружинина: сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contribution

S.I. Gamidov: development of the concept and design of research, execution of operations;
T.V. Shatyloko: performing operations, assisting in operations, statistical data analysis, writing the text of the article;
A.Y. Popova: performing operations, assisting in operations, scientific editing;
N.G. Hasanov: performing operations, assisting in operations, material processing, data collection and interpretation;
N.K. Druzhinina: collecting and processing material, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>
Т.В. Шатылко / T.V. Shatyloko: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>
А.Ю. Попова / A.Yu. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>
Н.Г. Гасанов / N.G. Gasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4695-9789>
Н.К. Дружинина / N.K. Druzhinina: <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Данное исследование носило ретроспективный характер, в связи с чем не требует рассмотрения этическим комитетом. Перед оперативным вмешательством все пациенты подписали добровольное информированное согласие, включающее пункт о возможном использовании данных на условиях анонимности для последующего научного исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. This study was retrospective in nature, and therefore does not require consideration by the ethics committee. Before surgery, all patients signed a voluntary informed consent, including a clause on the possible use of data on the condition of anonymity for subsequent scientific research.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-95-102



Выявление *Ureaplasma species* у мужчин с репродуктивными проблемами в браке

Р.Т. Савзиханов^{1,2}, А.А. Мусхаджиев¹, М.И. Катиров^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Дагестан, 367012 Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1;

²ООО «Медицинский центр «Фэмили»; Россия, Республика Дагестан, 367010 Махачкала, ул. Гагарина, 16;

³ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница № 1»; Россия, Республика Дагестан, 367000 Махачкала, ул. Лантиева, 55а

Контакты: Руслан Темирханович Савзиханов ruslanst@mail.ru

В статье представлена информация о влиянии уреоплазменной инфекции на репродуктивную функцию мужчин. По результатам исследования, распространенность данных микроорганизмов у мужчин с репродуктивной патологией составила 55 %. Определено наличие уреоплазм у клинически здоровых мужчин, проанализирована связь с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы, мужским бесплодием и неблагоприятными исходами беременности. Установлено, что наибольший вклад уреоплазмы вносят в развитие невынашивания и неблагоприятных исходов беременности.

Ключевые слова: уреоплазменная инфекция, *Ureaplasma*, репродуктивные проблемы в браке, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Савзиханов Р.Т., Мусхаджиев А.А., Катиров М.И. Выявление *Ureaplasma species* у мужчин с репродуктивными проблемами в браке. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):95–102. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-95-102

Detection of *Ureaplasma species* in males with reproductive problems in marriage

R. T. Savzikhanov^{1,2}, A. A. Muskhadzhiyev¹, M. I. Katibov¹

¹Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 V.I. Lenina Sq., Makhachkala 367012, Republic of Dagestan, Russia;

²Medical center "Family", LLC; 16 Gagarina St., Makhachkala 367010, Republic of Dagestan, Russia;

³City Clinical Hospital No. 1; 55a Laptieva St., Makhachkala 367000, Republic of Dagestan, Russia

Contacts: Ruslan Temirkhanovich Savzikhanov ruslanst@mail.ru

The article provides information on the impact of *Ureaplasma* infection on the reproductive function of men. It was found that the prevalence of the microorganism in men with reproductive pathology was 55 %. The presence of ureaplasmas in clinically healthy men, the relationship with the presence of inflammatory diseases of the urinary system, male infertility and adverse pregnancy outcomes were determined. It has been established that ureaplasmas make the greatest contribution to the development of miscarriage and adverse pregnancy outcomes.

Keywords: *Ureaplasma* infection, reproductive problems in marriage, infertility, recurrent pregnancy

For citation: Savzikhanov R. T., Muskhadzhiyev A. A., Katibov M. I. Detection of *Ureaplasma species* in males with reproductive problems in marriage. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):95–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-95-102

Введение

Несмотря на эффективные и доступные методы диагностики уреоплазм, все еще продолжают споры о влиянии этих микроорганизмов на репродуктивную

систему мужчины. Прежде всего это связано с высокой распространенностью и частотой выявления уреоплазм в популяции здоровых мужчин, не имеющих репродуктивных проблем. Если в случае бесплодия,



воспалительных заболеваний мы обследуем мужчину в период обращения, то в случае невынашивания или других неблагоприятных исходов беременности у супруги обследование мужчины проводится спустя какое-то время после наступления беременности и ее исхода, что также может влиять на результаты и выводы исследований. С одной стороны, практически всеми специалистами признается необходимость диагностики и лечения инфекции при выявлении микроорганизмов в высоких титрах. С другой стороны, возможности собственного иммунитета или прием пациентом антибиотиков в связи с лечением любых других бактериальных воспалительных заболеваний (которые могут «удачно» совпасть по спектру действия) могут также влиять на концентрацию микроорганизмов. В итоге мы можем получить не всегда достоверную информацию о концентрации микроорганизмов в ретроспективе — на момент наступления беременности, имевшей неблагоприятный исход.

Уреаплазмы принадлежат к классу *Mollicutes*. Как и другие члены этого класса, являются облигатными паразитами эукариотов. Мочеполовые патогены представлены: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum* (*U. parvum*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) и *Mycoplasma hominis*. Есть данные, подтверждающие связь микоплазменных инфекций с бесплодием. Механизмы их патологического влияния на женский организм в настоящее время более изучены. Практически во всех случаях беременность у женщин с микоплазменной инфекцией протекает с осложнениями, основными из которых являются угроза прерывания, поздний токсикоз, многоводие, преждевременная отслойка плаценты и ее аномальное прикрепление. Исход беременности характеризуется частым невынашиванием [1]. Так, обнаружение уреаплазм с порогом $>10^4$ ГЭ в вагинальной микробиоте женщин с преждевременным излитием околоплодных вод происходит в 4,6 раза чаще, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью [2].

Данные о влиянии уреаплазм на мужскую фертильность сильно разнятся. Частота обнаружения *U. urealyticum* в образцах спермы бесплодных мужчин варьирует от 5 до 42 %. Инфицирование этим микроорганизмом может приводить к дисфункции вспомогательных половых желез и, как следствие, к снижению общей подвижности и жизнеспособности сперматозоидов у инфицированных мужчин. Некоторые авторы объясняют эти изменения связью уреаплазм с продукцией активных форм кислорода, что способствует повреждению ДНК сперматозоидов. Кроме того, инфекция может влиять на уровень экспрессии белка P34H, что отражает гипofункцию придатка яичка [3]. Уреаплазмы признают возбудителями негонококкового уретрита у мужчин. Роль *U. urealyticum* при уретритах считается доказанной, поскольку воспроизведено возникновение воспали-

тельного процесса в уретре с появлением М-антител к *U. urealyticum* у инфицированных добровольцев [4].

Частота обнаружения уреаплазм широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10 до 50 % (по данным ряда авторов — до 80 %). Уреаплазмы могут выявляться у клинически здоровых лиц — 5–20 % наблюдений [5, 6].

Диагноз урогенитальных заболеваний, вызванных *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, устанавливают с помощью одного из методов — молекулярно-биологического или культурального исследования. Другие методы (например, прямой иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа) применять недопустимо [7]. Анализируя иммуноферментный метод диагностики уреаплазм, мы получили следующие данные: специфичность метода составила 75 %, точность — 52,1 % и чувствительность — 35,6 % [8]. Чувствительность и специфичность метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) значительно выше — 96 и 98 % соответственно [9]. С появлением количественных методов определения титров микроорганизмов метод ПЦР получил ряд преимуществ в сравнении с культуральным: низкая стоимость, короткие сроки выполнения, менее трудоемкий процесс. Преимуществом культурального исследования остается возможность определения чувствительности к антибиотикам, что необходимо при неэффективном лечении либо повторном инфицировании.

Цель исследования — определить частоту выявления уреаплазменной инфекции у мужчин, в семейных парах которых возникли проблемы с зачатием или невынашиванием беременности супругой.

Материалы и методы

Проанализированы данные 515 мужчин, обратившихся в ООО «Медицинский центр «Фэмил» (г. Махачкала, Республика Дагестан), которым были проведены исследования на наличие *U. urealyticum* и *U. parvum*. Исследования проводились методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor-Gene Q QIAGEN (Германия) с использованием реактивов компании «ИнтерЛабСервис» (Россия).

Все мужчины были разделены на группы в зависимости от причины обращения. По поводу бесплодия в браке обратилось 188 (36,5 %) мужчин, а в связи с невынашиванием беременности или другими неблагоприятными исходами беременности у супруги — 78 (15,1 %). Группа больных, предъявлявших различные урологические жалобы (дизурия, болевой синдром, нарушение копулятивной функции), составила 120 (23,3 %) человек. Остальные 129 (25,1 %) мужчин проходили профилактическое обследование. Таким образом, количество мужчин с жалобами на проблемы с зачатием и невынашиванием беременности супругой составило 266 (51,6 %).

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) и электронных таблиц Excel 2007. При оценке значимости различий использовали критерий χ^2 Пирсона, применяли общепринятый пороговый уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Общая распространенность уреоплазм среди обследованных пациентов составила 42,9 % (выявлены у 221 пациента). У 152 (29,5 %) мужчин выявлен микроорганизм *U. parvum*, у 81 (15,73 %) – *U. urealyticum*, из них у 12 пациентов диагностировано сочетание обоих штаммов микроорганизма.

В группе мужчин с репродуктивной патологией уреоплазмы выявлены в 145 (54,5 %) случаях, что статистически значимо выше ($p < 0,0001$) по сравнению с другими группами обследованных – 76 (30,5 %) пациентов (табл. 1).

Уреоплазменная инфекция и частота жалоб. Для анализа зависимости наличия жалоб от наличия уреоплазм сформирована выборка из 129 пациентов, у которых в семье не фиксировались бесплодие и невынашивание или неблагоприятные исходы беременности в браке. Для этой группы пациентов проведено сравнение дан-

ных о выделенных микроорганизмах и наличии жалоб (табл. 2). Как видно из табл. 2, отсутствие уреоплазм в группе пациентов без жалоб отмечено в 81,4 % случаев, тогда как в группе с жалобами – только в 56,7 %. При наличии *U. parvum* доля больных с жалобами была вдвое выше, чем без жалоб (24,2 % против 12,4 %), при наличии только *U. urealyticum* доля больных с жалобами более чем в 3 раза превышала долю пациентов без жалоб (17,5 % против 5,4 %). Также выше было число (%) пациентов с жалобами при наличии одновременно обоих микроорганизмов. В целом различие в распределении пациентов с жалобами и без них в зависимости от присутствия уреоплазм имеет высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

Для анализа зависимости частоты жалоб от выявления *U. parvum* и значений его титров (с целью уменьшения влияния других факторов на результаты) использовали выборку пациентов без невынашивания и неблагоприятных исходов беременности в браке, без бесплодия и без наличия *U. urealyticum* (табл. 3, 4).

Доля пациентов с *U. parvum* в выборке без жалоб составила 13,2 % ($n = 16$) против 29,9 % ($n = 29$) в выборке с наличием жалоб ($p = 0,004$). Отношение шансов (ОШ) наличия жалоб при выявлении и невыявлении *U. parvum* – 2,8 (95 % доверительный интервал (ДИ) для ОШ 1,4–5,5), ОШ статистически значимо.

Таблица 1. Результаты обследования пациентов на уреоплазмы

Table 1. Results of tests for Ureaplasma

Причина обращения Reason for applying	Выявленные случаи, <i>n</i> Detected cases, <i>n</i>			Всего, <i>n</i> (%), 95 % доверительный интервал Total, <i>n</i> (%), 95 % confidence interval	<i>p</i>
	<i>U. urealyticum</i>	<i>U. parvum</i>	Сочетание микроорганизмов (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>) Combination of microorganisms (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>)		
Бесплодие ($n = 188$) Infertility ($n = 188$)	27	59	6	92 (48,9) (41,7–56,1)	<0,0001*
Невынашивание ($n = 78$) Recurrent pregnancy loss ($n = 78$)	14	36	3	53 (67,9) 57,4–78,5	
Всего пациентов с репродуктивной патологией ($n = 266$) Total number of patients with reproductive pathology ($n = 266$)	41	95	9	145 (54,5) 48,5–60,5	
Урологические жалобы ($n = 120$) Urological complaints ($n = 120$)	21	29	2	52 (43,3) 34,4–52,3	
Прегравидазная подготовка ($n = 129$) Preconception care ($n = 129$)	7	16	1	24 (18,6) 11,8–25,4	
Всего пациентов ($n = 515$) Total ($n = 515$)	69	140	12	221 (42,9) 38,6–47,2	

*Значимость различий в доле пациентов с уреоплазменной инфекцией в группах с репродуктивной патологией, прегравидазной подготовкой и урологическими жалобами (критерий χ^2).

*Significance of differences in percentage of patients with Ureaplasma in the groups with reproductive pathology, with preconception care and with urological complaints (χ^2 test).

Таблица 2. Связь наличия жалоб и выявления уреоплазм, n (%)

Table 2. Correlation between presence of complaints and detection of *Ureaplasma* infection, n (%)

Наличие уреоплазм <i>Ureaplasma</i> presence	Отсутствие жалоб Absence of complaints	Наличие жалоб Presence of complaints	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие обоих микроорганизмов Absence of both microorganisms	105 (81,4)	68 (56,7)	173 (69,5)	<0,001*
<i>U. parvum</i>	16 (12,4)	29 (24,2)	45 (18,1)	
<i>U. urealyticum</i>	7 (5,4)	21 (17,5)	28 (11,2)	
Сочетание двух микроорганизмов Combination of both microorganisms	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	129 (100,0)	120 (100,0)	249 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления микроорганизмов при наличии и отсутствии жалоб (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of microorganism detection in the presence and absence of complaints (χ^2 test).

Таблица 3. Связь наличия жалоб и выявления *U. parvum*, n (%)

Table 3. Correlation between presence of complaints and detection of *U. parvum*, n (%)

Результат исследования Result of analysis	Отсутствие жалоб Absence of complaints	Наличие жалоб Presence of complaints	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие <i>U. parvum</i> Absence of <i>U. parvum</i>	105 (86,8)	68 (70,1)	173 (79,4)	0,0025*
Наличие <i>U. parvum</i> Presence of <i>U. parvum</i>	16 (13,2)	29 (29,9)	45 (20,6)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	121 (100,0)	97 (100,0)	218 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления микроорганизмов при наличии и отсутствии жалоб (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of microorganism detection in the presence and absence of complaints (χ^2 test).

Таблица 4. Связь наличия жалоб и выявления *U. urealyticum*, n (%)

Table 4. Correlation between presence of complaints and detection of *U. urealyticum*, n (%)

Результат исследования Result of analysis	Отсутствие жалоб Absence of complaints	Наличие жалоб Presence of complaints	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие <i>U. urealyticum</i> Absence of <i>U. urealyticum</i>	105 (93,8)	68 (76,4)	173 (86,1)	<0,001
Наличие <i>U. urealyticum</i> Presence of <i>U. urealyticum</i>	7 (6,3)	21 (23,6)	28 (13,9)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	112 (100,0)	89 (100,0)	201 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления микроорганизмов при наличии и отсутствии жалоб (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of microorganism detection in the presence and absence of complaints (χ^2 test).

Доля пациентов, у которых выявлен *U. urealyticum*, в выборке без жалоб составила 6,3 % ($n = 7$), в то время как доля пациентов с наличием жалоб была более чем в 3 раза выше – 23,6 % ($n = 21$) ($p < 0,001$). ОШ наличия жалоб при выявлении и невыявлении *U. urealyticum* – 4,6 (95 % ДИ для ОШ 1,9–11,5), ОШ статис-

тически значимо. Таким образом, наличие *U. urealyticum* повышает шансы появления жалоб у пациентов в 4,6 раза.

Уреоплазменная инфекция и бесплодие. Из выборки пациентов с репродуктивными нарушениями исключили пациентов без невынашивания (табл. 5). У мужчин

с бесплодием выявление *U. parvum* и/или *U. urealyticum* было значимо выше ($p < 0,001$).

Результаты анализа связи бесплодия и обнаружения *U. parvum* и *U. urealyticum* отражены в табл. 6, 7.

Отношение шансов бесплодия при наличии и без наличия *U. parvum* – 2,36 (95 % ДИ 1,49–3,75), ОШ ста-

стистически значимо. Отношение шансов бесплодия при наличии и без наличия *U. urealyticum* – 1,74 (95 % ДИ 0,97–3,12), ОШ статистически незначимо.

Оценка проведена на выборке пациентов без невынашивания и без наличия *U. urealyticum* (значимость различий высокая: $p = 0,0036$).

Таблица 5. Выявление уреоплазм у мужчин с бесплодием и без него, n (%)

Table 5. Detection of *Ureaplasma* in males with infertility and without it, n (%)

Наличие уреоплазм <i>Ureaplasma</i> presence	Бесплодия нет Absence of infertility	Бесплодие есть Presence of infertility	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие обоих микроорганизмов Absence of both microorganisms	173 (69,5)	96 (51,1)	269 (61,6)	<0,001*
<i>U. parvum</i>	45 (18,1)	59 (31,4)	104 (23,8)	
<i>U. urealyticum</i>	28 (11,2)	27 (14,4)	55 (12,6)	
Сочетание двух микроорганизмов Combination of both microorganisms	3 (1,2)	6 (3,2)	9 (2,1)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	249 (100,0)	188 (100,0)	437 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления уреоплазм при наличии и при отсутствии жалоб (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of *Ureaplasma* detection in the presence and absence of complaints (χ^2 test).

Таблица 6. Выявление *U. parvum* у мужчин с бесплодием и без него, n (%)

Table 6. Detection of *U. parvum* in males with infertility and without it, n (%)

Результат исследования Result of analysis	Бесплодия нет Absence of infertility	Бесплодие есть Presence of infertility	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие <i>U. parvum</i> Absence of <i>U. parvum</i>	173 (79,4)	96 (61,9)	269 (72,1)	<0,001*
Наличие <i>U. parvum</i> Presence of <i>U. parvum</i>	45 (20,6)	59 (38,1)	104 (27,9)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	218 (100,0)	155 (100,0)	373 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления уреоплазм при наличии и отсутствии бесплодия (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of *Ureaplasma* detection in the presence and absence of infertility (χ^2 test).

Таблица 7. Выявление *U. urealyticum* у мужчин с бесплодием и без него, n (%)

Table 7. Detection of *U. urealyticum* in males with infertility and without it, n (%)

Результат исследования Result of analysis	Бесплодия нет Absence of infertility	Бесплодие есть Presence of infertility	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие <i>U. urealyticum</i> Absence of <i>U. urealyticum</i>	173 (86,1)	96 (78,1)	269 (83,0)	0,068*
Наличие <i>U. urealyticum</i> Presence of <i>U. urealyticum</i>	28 (13,9)	27 (22,0)	55 (17,0)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	201 (100,0)	123 (100,0)	324 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления уреоплазм при наличии и при отсутствии бесплодия (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of *Ureaplasma* detection in the presence and absence of infertility (χ^2 test).

Связь уреоплазменной инфекции, невынашивания и неблагоприятных исходов беременности. Для оценки частоты выявления уреоплазм в группе мужчин с невынашиванием или другими неблагоприятными исходами беременности в браке сформирована выборка

пациентов без бесплодия и без жалоб. Результаты анализа представлены в табл. 8–10. Значимость различий между наличием и отсутствием микроорганизмов в подгруппах с наличием невынашивания и его отсутствием очень высокая ($p < 0,001$).

Таблица 8. Выявление уреоплазм у мужчин с невынашиванием беременности супругой и без него, n (%)

Table 8. Detection of *Ureaplasma* in males with wives with recurrent pregnancy loss and without it, n (%)

Наличие уреоплазм <i>Ureaplasma</i> presence	Невынашивания нет Absence of recurrent pregnancy loss	Невынашивание есть Presence of recurrent pregnancy loss	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие обоих микроорганизмов Absence of both microorganisms	105 (81,4)	25 (32,1)	130 (62,8)	<0,001
<i>U. parvum</i>	16 (12,4)	36 (46,2)	52 (25,1)	
<i>U. urealyticum</i>	7 (5,4)	14 (18,0)	21 (10,1)	
Сочетание двух микроорганизмов Combination of both microorganisms	1 (0,8)	3 (3,9)	4 (1,9)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	129 (100,0)	78 (100,0)	207 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления уреоплазм при наличии и при отсутствии невынашивания беременности (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of *Ureaplasma* detection in the presence and absence of recurrent pregnancy loss (χ^2 test).

Таблица 9. Выявление *U. parvum* у мужчин с невынашиванием беременности супругой и без него, n (%)

Table 9. Detection of *U. parvum* in males with wives with recurrent pregnancy loss and without it, n (%)

Результат исследования Result of analysis	Невынашивания нет Absence of recurrent pregnancy loss	Невынашивание есть Presence of recurrent pregnancy loss	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие <i>U. parvum</i> Absence of <i>U. parvum</i>	105 (86,8)	25 (41,0)	130 (71,4)	<0,001
Наличие <i>U. parvum</i> Presence of <i>U. parvum</i>	16 (13,2)	36 (59,0)	52 (28,6)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	121 (100,0)	61 (100,0)	182 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления уреоплазм при наличии и при отсутствии невынашивания беременности (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of *Ureaplasma* detection in the presence and absence of recurrent pregnancy loss (χ^2 test).

Таблица 10. Выявление *U. urealyticum* у мужчин с невынашиванием беременности супругой и без него, n (%)

Table 10. Detection of *U. urealyticum* in males with wives with recurrent pregnancy loss and without it, n (%)

Результат исследования Result of analysis	Невынашивания нет Absence of recurrent pregnancy loss	Невынашивание есть Presence of recurrent pregnancy loss	Всего Total	<i>p</i>
Отсутствие <i>U. urealyticum</i> Absence of <i>U. urealyticum</i>	105 (93,8)	25 (64,1)	130 (86,1)	<0,001
Наличие <i>U. urealyticum</i> Presence of <i>U. urealyticum</i>	7 (6,3)	14 (35,9)	21 (13,9)	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	112 (100,0)	39 (100,0)	151 (100,0)	

*Значимость различий в частоте выявления уреоплазм при наличии и при отсутствии невынашивания беременности (критерий χ^2).

*Significance of differences between frequency of *Ureaplasma* detection in the presence and absence of recurrent pregnancy loss (χ^2 test).

Отношение шансов невынашивания или других неблагоприятных исходов беременности в браке при выявлении и невыявлении *U. parvum* – 9,45 (95 % ДИ 4,54–19,67), ОШ имеет высокую статистическую значимость.

Отношение шансов невынашивания или других неблагоприятных исходов беременности в браке при выявлении и невыявлении *U. urealyticum* – 8,40 (95 % ДИ 3,08–22,99), ОШ статистически значимо.

Выводы

Общая распространенность уреоплазм в когорте обследованных мужчин составила 43 %, у пациентов с репродуктивной патологией микроорганизмы обнаруживаются чаще – 55 %. *U. parvum* и *U. urealyticum* встречаются преимущественно изолированно друг от

друга, только у 5 % пациентов мы встретили одновременно штаммы *U. parvum* и *U. urealyticum*.

Вклад в развитие урологических жалоб могут вносить оба штамма, но в большей степени *U. urealyticum* и присутствие обоих микроорганизмов одновременно. При этом наличие жалоб у пациентов со штаммом *U. urealyticum* в 4,5 раза выше.

Наличие бесплодия ассоциировано с наличием высоких титров *U. parvum*, при *U. urealyticum* связь менее выражена и статистически незначима.

Наличие невынашивания беременности ассоциировано как с наличием микроорганизма *U. parvum*, так и с *U. urealyticum* ($p < 0,001$).

Таким образом, из всех рассмотренных признаков частота обнаружения уреоплазмы в группах мужчин с неблагоприятными исходами беременности в браке оказалась самой высокой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кузьмин В.Н., Гусейнзаде М.И. Современные представления о роли микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum* 2011;13(6):40–5.
Kuzmin V.N., Huseynzade M.I. Modern ideas about the role of mycoplasma infection in the structure of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Consilium Medicum* 2011;13(6):40–5. (In Russ.).
- Островская О.В., Власова М.А., Кожарская О.В., Супрун С.В. Роль урогенитальных микоплазм в формировании репродуктивных патологий. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2017;65:71–6. DOI: 10.12737/article_59acd99e659491.06031226
Ostrovskaya O.V., Vlasova M.A., Kozharskaya O.V., Suprun S.V. Urogenital mycoplasma role in reproductive pathologies. *Bulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017;(65):71–6. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_59acd99e659491.06031226
- Вивес Сунье А. Инфекции, передаваемые половым путем, и мужская фертильность. *Дайджест урологии* 2019;2:26–32.
Vives Sunier A. Sexually transmitted infections and male fertility. *Daydjest Urologii = Digest of Urology* 2019;2:26–32. (In Russ.).
- Башмакова М.А., Савичева А.М. Генитальные микоплазмы и микоплазменные инфекции. *Трудный пациент* 2006;4(2):24–30.
Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Genital mycoplasmas and mycoplasma infections. *Trudniy patsient = Difficult Patient* 2006;4(2):24–30. (In Russ.).
- Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Российского общества акушеров-гинекологов по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*. М., 2021.
Federal clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists and the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists on the management of patients with urogenital diseases caused by *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*. Moscow, 2021. (In Russ.).
- Савзиханов Р.Т., Алибеков М.М. Клиническое значение биоваров уреоплазм в практике уролога. *Вестник урологии* 2020;8(2):37–42. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-37-42
Savzikhanov R.T., Alibekov M.M. The ureaplasma biovars clinical significance in the practice of a urologist. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2020;8(2):37–42. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-37-42
- Безруков В.М., Назаренко Е.Г., Доронина Е.П. и др. Клиническое значение определения биоваров *Ureaplasma urealyticum* с использованием ПЦР-диагностики. В сб.: Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний. *Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции*. М., 1998. С. 31–35.
Bezrukov V.M., Nazarenko E.G., Doronina E.P. et al. Clinical significance of determination of biovars of *Ureaplasma urealyticum* using PCR diagnostics. In: *Polymerase chain reaction in the diagnosis and control of treatment of infectious diseases: Proceedings of the 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference*. Moscow, 1998. P. 31–35. (In Russ.).
- Арбулиев К.М., Савзиханов Р.Т. Анализ эффективности применения ИФА для диагностики уреоплазменной инфекции. В сб.: *Рациональная фармакотерапия в урологии-2020. Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции*. М., 2020. С. 13–15.
Arbuliev K.M., Savzikhanov R.T. Analysis of the effectiveness of the use of ELISA for the diagnosis of ureaplasma infection. In: *Rational pharmacotherapy in urology-2020. Proceedings of the XIV All-Russian Scientific and Practical Conference*. Moscow, 2020. P. 13–15. (In Russ.).
- Иваненко И.Л., Чураков А.А., Никитина В.В. и др. Лабораторная диагностика наиболее распространенных урогенитальных инфекций, приводящих к бесплодию. *Современные проблемы науки и образования* 2016;4. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24962&ysclid=lvhvxkiq8jo40049287>
Ivanenko I.L., Churakov A.A., Nikitina V.V. et al. Laboratory diagnostics of the most common urogenital infections leading to infertility. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2016;4. (In Russ.). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24962&ysclid=lvhvxkiq8jo40049287>



Вклад авторов

Р.Т. Савзиханов, А.А. Мусхаджиев, М.И. Катиров: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

R.T. Savzikhanov, A.A. Muskhadzhiyev, M.I. Katibov: data collection for analysis, analysis of the data obtained, analysis of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Т. Савзиханов / R.T. Savzikhanov: <https://orcid.org/0000-0001-9103-2822>

А.А. Мусхаджиев / A.A. Muskhadzhiyev: <https://orcid.org/0000-0002-2220-1036>

М.И. Катиров / M.I. Katibov: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7660>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. Research was performed without external funding.

Возможности ранней диагностики локализованной формы рака предстательной железы в амбулаторной практике уролога на региональном уровне в Ставропольском крае

И.А. Панченко^{1,2}, Э.С. Марабян¹, О.Н. Гармаш¹, Р.И. Панченко¹, В.О. Заргаров¹, В.В. Веригин¹

¹ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Бруснева, 6, корп. 1;

²кафедра урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, 310

Контакты: Игорь Андреевич Панченко pancher88@gmail.com

Цель исследования – разработка и внедрение алгоритма ранней диагностики локализованной формы рака предстательной железы на основе определения специфичности маркера простатспецифического антигена (ПСА) в различных возрастных группах.

Материалы и методы. В рамках разработанной ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр» скрининговой программы раннего выявления онкологических заболеваний мочеполовой системы проводилось обследование мужчин среднего и пожилого возраста: оценка выраженности симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score), определение уровня сывороточного ПСА, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, уродинамические исследования, а также трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы – при повышении уровня общего ПСА. Проанализированы данные (за 2010–2021 гг.) о частоте выявления локализованной формы рака предстательной железы в зависимости от возраста пациентов (40–59 лет, 60–69 лет, ≥70 лет) и уровня общего ПСА.

Результаты. При повышении уровня общего ПСА крови >4 нг/мл прослеживается четкая тенденция к снижению частоты выявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы и росту обнаружения аденокарциномы, что подтверждается данными гистологических исследований биоптатов. В 81 % случаев трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (выявление аденокарциномы и простатической интраэпителиальной неоплазии) под контролем трансректального ультразвукового исследования была оправдана, в том числе при показателях ПСА, находящихся в «серой зоне», что показывает достаточно высокую ценность данного метода.

Заключение. Уровень общего ПСА крови – доступный индикатор для дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы, в том числе выявления локализованной формы рака предстательной железы в амбулаторных условиях. Полученные данные говорят о высокой специфичности данного маркера у мужчин старше 40 лет. Определение уровня ПСА крови в возрасте 40–49 лет необходимо для наиболее раннего выявления онкопатологии. При выявлении уровня общего ПСА крови >4 нг/мл рекомендуется обязательное выполнение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы в любом возрасте.

Ключевые слова: локализованная форма рака предстательной железы, трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, простатспецифический антиген

Для цитирования: Панченко И.А., Марабян Э.С., Гармаш О.Н. и др. Возможности ранней диагностики локализованной формы рака предстательной железы в амбулаторной практике уролога на региональном уровне в Ставропольском крае. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):103–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-103-108

Possibilities of early diagnosis of localized prostate cancer in outpatient practice of a urologist at the regional level in the stavropol territory

I.A. Panchenko^{1,2}, E.S. Marabyan¹, O.N. Garmash¹, R.I. Panchenko¹, V.O. Zargarov¹, V.V. Verigin¹

¹Stavropol Regional Clinical Specialized Uroandrological Center; Bld. 1, 6 Brusneva St., Stavropol 355047, Russia;

²Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Obstetrics and Gynecology of the Institute of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia; 310 Mira St., Stavropol 355017, Russia

Contacts: Igor Andreevich Panchenko *pancher88@gmail.com*

Aim. To develop and implement an algorithm for early diagnosis of a localized form of prostate cancer based on the determination of the specificity of the prostate-specific antigen (PSA) marker in different age groups.

Materials and methods. In the framework of a screening program for early detection of diseases of the urogenital system developed at the Stavropol Regional Clinical Specialized Uroandrological Center, middle-aged and elderly men were examined using the following characteristics: IPSS (International Prostate Symptom Score), serum PSA level, digital rectal exam, transrectal prostate ultrasound, urodynamic tests, as well as transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in cases of elevated total PSA. The data (for 2010–2021) on the frequency of detection of localized prostate cancer depending on patient age (40–59 years, 60–69 years, ≥70 years) and total PSA level were analyzed.

Results. With an increase in total blood PSA >4 ng/mL, there is a clear trend towards a decrease in the detection of benign prostatic hyperplasia and an increase in the detection of adenocarcinoma, which is confirmed by the data of histological examinations of biopsy specimens. In 81 % of cases, transrectal multifocal biopsy of the prostate gland (adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia was detected) under transrectal ultrasound control is justified, including when PSA values are in the “gray zone”, which shows a rather high value of this method.

Conclusion. Total serum PSA level is a readily available indicator for differential diagnosis of prostate diseases including detection of localized prostate cancer in out-patient conditions. The obtained data points at high specificity of this marker in men over 40 years old. Measurement of serum PSA level at the age of 40–49 years is necessary for early detection of oncological pathology. For total serum PSA level >4 ng/mL, mandatory transrectal multifocal prostate biopsy is recommended at any age.

Keywords: localized form of prostate cancer, transrectal multifocal prostate biopsy, prostate-specific antigen

For citation: Panchenko I.A., Marabyan E.S., Garmash O.N. et al. Possibilities of early diagnosis of localized prostate cancer in outpatient practice of a urologist at the regional level in the Stavropol territory. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):103–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-103-108

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире выявляют свыше 400 тыс. случаев РПЖ. В ряде стран он занимает в структуре онкологических заболеваний 2–3-е место после рака легких и рака желудка [1]. Согласно данным общемировой статистики, РПЖ является причиной почти 10 % смертей от рака у мужчин и служит одной из главных причин смерти в пожилом возрасте. Показатель заболеваемости РПЖ в России за период с 2001 по 2015 г. увеличился в 3 раза — с 19,01 до 57,22 случая на 100 тыс. населения. В 2016 г. число новых случаев данной патологии составило 38 371, среднегодовой темп прироста заболеваемости — 7,12 % [2].

В последние десятилетия в Российской Федерации отмечается неуклонный рост заболеваемости РПЖ — 56,22 на 100 тыс. населения в 2020 г. Прирост заболеваемости за 10 лет составил 28,8 %, и по этому показателю РПЖ занимает лидирующую позицию среди онкологических заболеваний [3]. Так, по данным статистики, отмечен выраженный прирост заболеваемости и смертности от РПЖ в Ярославской области у мужчин в возрасте 45–74 лет, что обуславливает необходимость проведения скрининга именно в этой возрастной группе [4]. Причем у 60–80 % обратившихся при первичном обследовании выявляют метастазы

или местно-распространенные формы опухоли [5, 6]. В России средний возраст больных РПЖ составляет 69 лет, умерших от РПЖ — 70 лет, а в США — 72 и 77 лет соответственно. Это говорит о необходимости оптимизации возможностей ранней диагностики РПЖ в стадии локализованной формы.

На данный момент наиболее доступным опухолевым маркером, исследование которого в сыворотке крови необходимо для диагностики и мониторинга течения гиперплазии предстательной железы и РПЖ, является простатспецифический антиген (ПСА). Начиная с 1987 г. ПСА широко используется при диагностике РПЖ, установлении стадии процесса, оценке эффективности лечения. Параметры, оцениваемые с помощью этого теста, показывают чувствительность до 70 % [7]. Благодаря определению уровня ПСА увеличилась частота выявления РПЖ на ранних стадиях (локализованная форма), при которых возможно радикальное излечение [8]. Только 12 % мужчин знают, что такое ПСА. Лишь 1,5 % мужчин требуют у врача проведения этого анализа [9], при этом определение уровня ПСА крови не входит в число обязательных исследований при диспансеризации мужского населения.

Цель исследования — разработка и внедрение алгоритма ранней диагностики локализованной формы РПЖ на основе определения специфичности маркера

ПСА в различных возрастных группах, а также максимального выявления РПЖ на основании результатов гистологического исследования мультифокальной биопсии предстательной железы, и, как следствие, организация скрининга РПЖ на базе специализированного уроандрологического центра.

Материалы и методы

В ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр» (ГАУЗ СК «ККСУЦ») (Ставрополь) разработана и действует с 2010 г. скрининговая программа раннего выявления онкологических заболеваний мочеполовой системы, в том числе РПЖ. Внедрен алгоритм обследования мужчин среднего (от 40 лет) и пожилого возраста, который обязательно включает оценку выраженности симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы), определение уровня сывороточного ПСА, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы, уродинамические исследования.

Пациенты распределены по возрастным группам: 40–59 лет, 60–69 лет и 70 лет и старше.

Критерии включения: поскольку в России отсутствует регулирование по вопросу верхней границы возраста мужчин для проведения диагностики РПЖ, обследовали пациентов всех возрастных групп с нормальным (при наличии подозрительного очага в предстательной железе по данным ТРУЗИ) или повышенным уровнем общего ПСА крови без признаков активного воспаления.

Критерии исключения:

- купированный воспалительный процесс в предстательной железе с нормализацией общего ПСА крови при контрольном обследовании через 1 мес;
- нормализация уровня общего ПСА крови при нарушении методологии забора крови на исследование в течение 1 мес;
- проведение биопсии в других клиниках или отказ пациента от исследования;
- наличие местно-распространенного объемного процесса в предстательной железе по данным ТРУЗИ и магнитно-резонансной томографии. Такие пациенты направлялись в онкодиспансер для дальнейшего обследования и лечения.

В ГАУЗ СК «ККСУЦ» разработан и утвержден в работу Министерством здравоохранения Ставропольского края медико-экономический стандарт, согласно которому обязательному скрининговому исследованию концентрации ПСА в сыворотке крови подвергаются все обратившиеся пациенты в возрасте старше 40 лет (40–59 лет – 1 раз в год, >60 лет – 2 раза в год) незави-

симо от причины обращения (скрининг-диагностика). Возрастная норма уровня общего ПСА, рекомендуемая в некоторых источниках литературы [7], не принималась, за верхнюю границу нормы принят уровень общего ПСА крови 4 нг/мл.

Мужчины с повышенным уровнем общего ПСА в плановом порядке направлялись в урологический стационар краткосрочного пребывания ГАУЗ СК «ККСУЦ» для проведения трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы (ТМБПЖ) под контролем ТРУЗИ по стандартной методике: проводился забор из 12 точек предстательной железы и 2 точек из семенных пузырьков, а также дополнительно из точек, наиболее подозрительных на злокачественный процесс (биопсийная автоматическая система Magnum, ультразвуковой аппарат класса GE Logiq C2) [7]. Гистологическое исследование биоптатов предстательной железы выполнялось в специализированных учреждениях Ставропольского края по стандартной методике.

Результаты

За 2010–2021 гг. в клинко-диагностической лаборатории ГАУЗ СК «ККСУЦ» выполнено 27 696 исследований сывороточного ПСА и его фракций, 13 977 ТРУЗИ предстательной железы. При этом у 4130 пациентов выявлено повышение уровня ПСА крови. ТМБПЖ под контролем ТРУЗИ в условиях урологического стационара краткосрочного пребывания ГАУЗ СК «ККСУЦ» выполнена в 743 (18 %) случаях.

Для анализа выделены группы пациентов по возрасту, показателям концентрации общего ПСА в сыворотке крови, картине ТРУЗИ (подозрительные очаги при уровне ПСА <4 нг/мл) и результатам ПРИ. При анализе данных ТРУЗИ и ПРИ корреляции между уровнем ПСА и выявлением локализованной формы РПЖ не обнаружено. В 1 случае отмечено незначительное кровотечение из перианальной области, потребовавшее амбулаторного наблюдения и лечения (I степень по Clavien–Dindo).

Результаты анализа 743 случаев ТМБПЖ представлены в табл. 1.

Данные о зависимости частоты выявления локализованной формы РПЖ от уровня ПСА и возраста пациентов представлены в табл. 2 и на рисунке.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о росте частоты выявления локализованной формы РПЖ при значениях ПСА, находящихся в «серой зоне», с увеличением возраста пациентов (см. рисунок). Однако и в первой возрастной группе (40–59 лет) процент выявления РПЖ очень высок (46 %).

Обсуждение

По результатам биопсии предстательной железы при показателях общего ПСА крови, находящихся в «серой

Таблица 1. Частота выявления различных форм заболеваний предстательной железы при ТМБПЖ в зависимости от возраста и уровня общего простатспецифического антигена крови

Table 1. Frequency of detection of various forms of prostate diseases during TMBPG depending on age and total serum prostate-specific antigen level

Выявленная патология Detected pathology	40–59 лет (n = 157) 40–59 y. o. (n = 157)	60–69 лет (n = 302) 60–69 y. o. (n = 302)	≥70 лет (n = 284) ≥70 y. o. (n = 284)	Всего (n = 743) Total (n = 743)
Аденокарцинома, n (%): Adenocarcinoma, n (%):	72 (46)	157 (52)	213 (75)	442 (60)
при ПСА 0–4 нг/мл for PSA 0–4 ng/ml	0	0	2 (1)	2 (≈1)
при ПСА 4–10 нг/мл for PSA 4–10 ng/ml	14 (19)	41 (26)	70 (33)	125 (28)
при ПСА ≥10 нг/мл for PSA ≥10 ng/ml	58 (81)	116 (73)	141 (66)	315 (71)
ПИН, n (%): PIN, n (%):	26 (17)	85 (28)	45 (16)	156 (21)
при ПСА 0–4 нг/мл for PSA 0–4 ng/ml	0	0	0	0
при ПСА 4–10 нг/мл for PSA 4–10 ng/ml	8 (31)	24 (28)	12 (27)	44 (28)
при ПСА ≥10 нг/мл for PSA ≥10 ng/ml	18 (69)	61 (72)	33 (73)	112 (72)
ДГПЖ, ХП, n (%): BPH, CP, n (%):	59 (38)	60 (20)	26 (9)	145 (19)
при ПСА 0–4 нг/мл for PSA 0–4 ng/ml	1 (2)	3 (5)	8 (31)	12 (8)
при ПСА 4–10 нг/мл for PSA 4–10 ng/ml	42 (71)	26 (43)	5 (19)	73 (50)
при ПСА ≥10 нг/мл for PSA ≥10 ng/ml	16 (27)	31 (52)	13 (50)	60 (41)

Примечание. ТМБПЖ – трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия; ПСА – простатспецифический антиген; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ХП – хронический простатит.

Note. TMBPG – transrectal multifocal biopsy of the prostate gland; PIN – prostatic intraepithelial neoplasia; PSA – prostate-specific antigen; BPH – benign prostatic hyperplasia; CP – chronic prostatitis.

Таблица 2. Частота выявления рака предстательной железы (РПЖ) в зависимости от возраста и уровня простатспецифического антигена (ПСА)

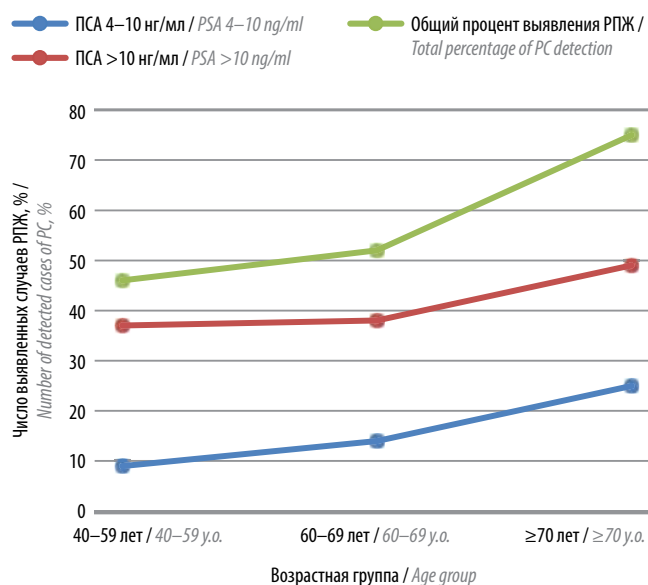
Table 1. Frequency of detection of prostate cancer (PC) depending on age and total serum prostate-specific antigen (PSA) level

Показатель Parameter	40–59 лет 40–59 y. o.	60–69 лет 60–69 y. o.	≥70 лет ≥70 y. o.	Всего Total
Число выполненных биопсий Number of performed biopsies	157	302	284	743
Число выявленных случаев РПЖ, n (%): Number of detected cases of PC, n (%):				
при ПСА 4–10 нг/мл for PSA 4–10 ng/ml	14 (9)	41 (14)	70 (25)	125 (17)
при ПСА ≥10 нг/мл for PSA ≥10 ng/ml	58 (37)	116 (38)	141 (49)	315 (42)

зоне» (242 случая), аденокарцинома была выявлена в 125 случаях, что составило 51,7 %. Данный результат подтверждает необходимость биопсии при значениях общего ПСА 4–10 нг/мл независимо от возраста. Стадирование аденокарциномы согласно группам по классификации ISUP (International Society of Urological Pathology) или сумме баллов по шкале Глисона, а так-

же определение клинических форм проводилось онкоурологами ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» с дальнейшим определением тактики ведения и лечения пациентов.

Выявление РПЖ не зависит от возраста пациента при уровне общего ПСА >4 нг/мл. При этом в возрастной группе 40–69 лет РПЖ диагностируется практически



Частота выявления рака предстательной железы (РПЖ) в разных возрастных группах в зависимости от уровня простатспецифического антигена (ПСА)

The frequency of detection of prostate cancer (PC) in different age groups depending on the of prostate-specific antigen (PSA) level

в каждом 2-м случае. Частота выявления патологии максимально повышается в группе пациентов 70 лет и старше. Простатическая интраэпителиальная неоплазия определяется во всех возрастных группах одинаково. Прослеживается четкая тенденция к снижению частоты выявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы при повышении общего ПСА

крови. В 81 % случаев ТМБПЖ под контролем ТРУЗИ была оправдана (выявление аденокарциномы и простатической интраэпителиальной неоплазии), что показывает достаточно высокую ценность данного метода. В то же время корреляция с возрастом при уровне общего ПСА >10 нг/мл не обнаруживается, но общее выявление РПЖ с возрастом растет.

Выводы

1. Уровень общего ПСА крови – основной доступный индикатор для дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы (скрининг-диагностика), в том числе показатель ранней диагностики локализованной формы рака в амбулаторных условиях.
2. Полученные данные говорят о высокой специфичности данного маркера у мужчин старше 40 лет. Это позволяет получить максимальный процент выявления локализованной формы РПЖ, что прогностически благоприятно для радикального лечения, особенно в трудоспособном возрасте.
3. Определение уровня ПСА крови в возрасте 40–49 лет необходимо для дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы и наиболее раннего выявления онкопатологии.
4. Корреляции показателей ПСА с данными ПРИ, ТРУЗИ и ТМБПЖ при локализованной форме РПЖ не обнаружено.
5. При выявлении уровня общего ПСА крови >4 нг/мл обязательно выполнение ТМБПЖ в любом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Копыльцов Е.И., Новиков А.И., Косенок В.К. и др. Онкологические заболевания органов мочеполовой системы. Омск, 2008. 197 с.
Kopyltsov E.I., Novikov A.I., Kosenok V.K. et al. Oncological diseases of the genitourinary system. Omsk, 2008. 197 p. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiology” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiology” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
4. Нестеров П.В., Ухарский А.В., Иванова И.В. и др. Эпидемиология рака предстательной железы в Ярославской области в 2012–2021 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):10–7. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-10-17
Nesterov P.V., Ukharsky A.V., Ivanova I.V. et al. Epidemiology of prostate cancer in the Yaroslavl region in 2012–2021. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2022;15(3):10–7. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-10-17
5. Чиссов В.И., Мерабишвили В.М., Старинский В.В. и др. Злокачественные новообразования в России (1955–2005). В кн.: Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: КОСТА, 2007. С. 69–102.
Chissov V.I., Merabishvili V.M., Starinsky V.V. et al. Malignant neoplasms in Russia (1955–2005). In: Merabishvili V.M. Cancer incidence in the world, Russia, St. Petersburg. St. Petersburg: KOSTA, 2007. P. 69–102. (In Russ.).

6. Merabishvili V.M. Cancer incidence in the world, Russia, St. Petersburg. St. Petersburg, 2007. 423 p.
7. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 160 с. Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Bormotin A.V. Prostate-specific antigen and prostate biopsy. Manual for doctors. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 160 p. (In Russ.).
8. Debiasi F., Londero D., Praturlon S. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels. Eur Urol 1996;29(2):184–8.
9. Пушкарь Д.Ю. Рак простаты можно вылечить, если вовремя его распознать. Интервью «Российской газете». 25.02.2006. Pushkar D.Y. Prostate cancer can be cured if it is recognized in time. Interview with Rossiyskaya Gazeta. 25.02.2006. (In Russ.).

Вклад авторов

И.А. Панченко: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное консультирование;

Э.С. Марабян, О.Н. Гармаш, Р.И. Панченко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.О. Заргаров, В.В. Веригин: консультирование пациентов, сбор данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.A. Panchenko: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing, scientific consulting;

E.S. Marabyan, O.N. Garmash, R.I. Panchenko: collecting data for analysis, analysis the data obtained, article writing;

V.O. Zargarov, V.V. Verigin: patient counseling, data collection for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Панченко / I.A. Panchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8164-6214>

Э.С. Марабян / E.S. Marabyan: <https://orcid.org/0000-0003-0555-7062>

О.Н. Гармаш / O.N. Garmash: <https://orcid.org/0000-0002-5447-416X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Сравнительный анализ лапароскопической позадилонной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза и трансуретральной резекции предстательной железы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С.Н. Волков¹, Р.К. Михеев¹, О.Р. Григорян¹, В.И. Терещенко¹, В.С. Степанченко¹,
Е.Н. Андреева^{1,2}, К.Б. Колонтарев³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; Россия, 127473 Москва, ул. Дегагатская, 20, стр. 1;

³кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Роберт Константинович Михеев iceberg1995@mail.ru

Цель исследования – провести сравнительный анализ лапароскопической позадилонной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза (ЛПА + ВПА + УЦА) и трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы (ПЖ) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. В исследование были включены 103 пациента в возрасте ≥ 40 лет с рефрактерными симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей, вторичными по отношению к ДГПЖ. Период проведения – с 2019 г. по 20 мая 2022 г. На первичное обследование через 6 мес после ЛПА + ВПА + УЦА и ТУР ПЖ явились 48 и 51 пациент соответственно. Одним из критериев включения в исследование был пограничный объем ПЖ 60–80 см³.

Перед выполнением оперативного пособия определяли уровень простатспецифического антигена, объем ПЖ, объем остаточной мочи, уродинамические параметры и индекс Международной шкалы симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) с оценкой качества жизни (QoL). Через 6 мес после выполнения оперативного пособия проводилось урофлоуметрическое исследование, измерялся объем остаточной мочи, также проводилась оценка симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей и их влияния на качество жизни по шкалам IPSS и QoL. Эффективность оперативного лечения ДГПЖ определяли по результатам сопоставления вышеуказанных параметров в совокупности.

Результаты. В группах ЛПА + ВПА + УЦА и ТУР ПЖ по истечении 6 мес регресс симптомов наблюдался у 35 (72,92 %) и 29 (56,86 %) пациентов соответственно. Распределение возникших осложнений по классам 1, 2 и 3 по Clavien было следующим: после ТУР ПЖ – у 71,4; 22,9 и 5,7 % пациентов соответственно, после ЛПА + ВПА + УЦА – у 35,4; 24,2 и 11,3 % пациентов соответственно. По истечении 6 мес в группах лечения отмечалось увеличение максимальной скорости потока мочи до $22,7 \pm 2,2$ мл/с и до $16,8 \pm 1,5$ мл/с соответственно.

Выводы. ЛПА + ВПА + УЦА оказалась столь же эффективной в улучшении уродинамических показателей и качества жизни пациентов, как и ТУР ПЖ, показав статистически значимое преимущество по уровню кровопотери, случаев контрактур шейки мочевого пузыря и стриктур уретры.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сравнительный анализ, урология, хирургия

Для цитирования: Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р. и др. Сравнительный анализ лапароскопической позадилонной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза

и трансуретральной резекции предстательной железы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):109–15. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-109-115

Comparative analysis of laparoscopic retropubic simple prostatectomy combined with provisional clamping of internal iliac arteries, urethrocystoanastomosis and transurethral resection of benign prostatic hyperplasia

S.N. Volkov¹, R.K. Mikheev¹, O.R. Grigoryan¹, V.I. Tereshchenko¹, V.S. Stepanchenko¹, E.N. Andreeva^{1, 2}, K.B. Kolontarev³

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

²Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia

Contacts: Robert Konstantinovich Mikheev iceberg1995@mail.ru

Aim. To provide comparative analysis of laparoscopic retropubic simple prostatectomy combined with provisional clamping of internal iliac arteries, urethrocystoanastomosis (LRP + CIIA + UCA) and transurethral resection of prostate (TURP) for surgical treatment benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and methods. 103 patients of age ≥ 40 years old with refracted symptoms of urinary tract compression caused by BPH. The period of observation: from 2019 until the May 20, 2022; 48 and 51 patients were primary observed before and 6 months after LRP + CIIA + UCA and TURP. Criteria of inclusion: prostatic volume 60–80 cm³.

Pre-operative treatment included such parameters as prostate-specific antigen level. Volume of prostate, volume of residual urine, urodynamic parameters, IPSS (International Prostate Symptom Score) + quality of life (QoL) scale result. Postoperative observation after 6 months included uroflowmetry, residual urine volume, evaluation of lower urinary tract symptoms and their influence on IPSS and QoL scale result. Efficacy of treatment of BPH is a summary of all earlier described parameters.

Results. Symptomatic regression in patients who underwent LRP + CIIA + UCA and TURP was found among 15 (93.75 %) and 13 (81.25 %) patients relatively; complications distributed throughout 1, 2 and 3 classes by Clavien-Dindo criteria: after TURP – among 71.4, 22.9 and 5.7 % patients, after LPA + CIIA + UCA – among 35.4, 24.2 and 11.3 %, relatively. After 6 months maximal urine flow improved up to 22.7 ± 2.2 ml/sec, 16.8 ± 1.5 ml/sec, relatively.

Conclusion. LRP + CIIA + UCA is effective for urodynamic and life quality improvement like TURP. LRP + CIIA + UCA has shown statistically significant advantages of such parameters as blood loss, bladder neck contractures and urethral strictures.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, comparative analysis, urology, surgery

For citation: Volkov S.N., Mikheev R.K., Grigoryan O.R. et al. Comparative analysis of laparoscopic retropubic simple prostatectomy combined with provisional clamping of internal iliac arteries, urethrocystoanastomosis and transurethral resection of benign prostatic hyperplasia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023; 24(2):109–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-109-115

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из наиболее распространенных заболеваний у мужчин, часто связанное с инфравезикальной обструкцией нижних мочевыводящих путей. Заболеваемость ДГПЖ у мужчин 50–60 лет составляет 50 % и увеличивается с возрастом [1]. Лечение ДГПЖ высокочувствительное: так, по данным за 2006 г., общие затраты на лечение данного заболевания в клиниках США составили около 4 млрд долл. (3,01 млрд фунтов стерлингов, 3,45 млрд евро), а среднегодовые затраты на лечение в Европе в 2003 г. — 858 евро на 1 пациента [2, 3].

Показаниями к хирургическому лечению ДГПЖ являются неэффективность консервативного лечения и/или наличие осложнений; оперативное лечение еже-

годно проводится более чем у 100 тыс. мужчин в США [4]. Тем не менее 40 % пациентов имеют остаточные симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, которые впоследствии требуют медикаментозного лечения в течение 5 лет после операции, что влечет за собой постоянный поиск менее инвазивных процедур [5].

Убедительных данных в пользу лапароскопической позадилонной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза (ЛПА + ВПА + УЦА) при лечении ДГПЖ пока недостаточно. Такое положение объясняется существующим на сегодняшний день интересом урологического сообщества к другим минимально инвазивным, в частности эндоваскулярным, вмешательствам, например эмболизации артерий

предстательной железы (ПЖ) [6, 7]. Похожая методика в роботизированной модификации ранее применялась F. Sergi и соавт. (2014) без наложения уретроцистоанастомоза с последующим улучшением показателей по Международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostatic Symptom Score, IPSS), данных урофлоуметрии и уровня кровопотери, но без оценки количества контрактур шейки мочевого пузыря и стриктур уретры [8].

Отсутствие высококачественных доказательств преимуществ определенного метода, основанных на сравнении ЛПА + ВПА + УЦА и трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ, является актуальной проблемой в урологии. Поэтому мы провели сравнение эффективности и безопасности двух представленных методов в рандомизированном открытом исследовании.

Цель исследования – провести сравнительный анализ ЛПА + ВПА + УЦА и ТУР ПЖ при ДГПЖ.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и исключения. Открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование.

Критерии включения: возраст ≥ 40 лет, наличие показаний к ТУР ПЖ, рефрактерность к медикаментозному лечению или нежелание пациента проходить или продолжать медикаментозное лечение, размер ПЖ 60–80 мл по данным трансректального ультразвукового исследования (УЗИ), оценка по шкале IPSS не менее 20 баллов, оценка качества жизни по одноименной шкале (Quality of Life, QoL) не менее 3 баллов, максимальная скорость потока мочи < 12 мл/с или хроническая задержка мочи, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: выраженный атеросклероз, аневризматические изменения или выраженная извитость в области бифуркации аорты или внутренних подвздошных артерий (ВПА), нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, стриктура уретры, аденокарцинома ПЖ, подтвержденная до оперативного вмешательства.

Оперативное пособие. ЛПА + ВПА + УЦА была выполнена с использованием следующего операционного пособия. Под общей анестезией в параумбиликальной области с помощью иглы Вереща создавали карбоксиперитонеум и устанавливали оптический порт. Выполняли лапароскопию. В правой и левой подвздошных областях параректально устанавливали 4 рабочих троакара. Рассекали брюшину в проекции бифуркации наружной подвздошной артерии и ВПА справа, в области перекреста общей подвздошной артерии и мочеочечника. С использованием энергетических инструментов выполняли мобилизацию ВПА. ВПА брали силиконовой держалкой. Выполнялся гемостаз в зоне работы. Рассекали брюшину в проекции бифуркации

наружной подвздошной артерии и ВПА слева, в области перекреста общей подвздошной артерии и мочеочечника. С использованием энергетических инструментов выполняли мобилизацию ВПА. ВПА брали на силиконовую держалку. Выполнялся гемостаз в зоне работы. Проводили мобилизацию передней и боковых поверхностей ПЖ до внутритазовой фасции. Накладывали сосудистые зажимы типа «бульдог» на обе ВПА в области бифуркации. Капсулу ПЖ рассекали в поперечном направлении. Проводился контроль гемостаза. После идентификации слоя между капсулой ПЖ и аденоматозным узлом выделяли их единым блоком, шейку мочевого пузыря смещали с преобладанием тупой диссекции. Аденоматозные узлы отсекали от уретры, помещали в контейнер. С ВПА снимали сосудистые зажимы. Выполняли контроль гемостаза ложа аденоматозных узлов.

После адекватной идентификации шейки мочевого пузыря выполняли наложение анастомоза двумя нитями V-lock 3/0 между уретрой и шейкой мочевого пузыря непрерывным шагом начиная с задней стенки (6 ч условного циферблата) в противоположные стороны, до пересечения на передней поверхности анастомоза (12 ч условного циферблата), после чего устанавливали уретральный катетер Фолея № 20. В мочевой пузырь вводили 150 мл физиологического раствора с целью проверки герметичности анастомоза. Капсулу ПЖ ушивали непрерывным швом нитью V-lock 3/0. Проводили ревизию раны, проверку на гемостаз. Контейнер с макропрепаратами удаляли через супраумбиликальный доступ. В малый таз через контрапертуру устанавливали страховой дренаж. Выполняли послойное ушивание ран с наложением асептической наклейки.

Биполярную ТУР ПЖ выполняли под спинальной или общей анестезией с использованием резектоскопа 24 F (Karl Storz Endoskope, Германия). Техническое выполнение ТУР ПЖ соответствовало общепринятым стандартам, операция проводилась поэтапно для средней доли, боковых долей, вентральной части и апикальной остаточной ткани с хирургической капсулой ПЖ, служащей ориентиром. После резекции для ирригации устанавливали 3-ходовой катетер 20 F не менее чем на 2 дня в зависимости от послеоперационной гематурии.

Все пациенты получали периоперационную антибиотикопрофилактику, которую прекращали после удаления уретрального катетера или не позднее чем через 3 дня (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки). Противовоспалительные средства вводили в течение 3 дней (диклофенак 75 мг 2 раза в день).

Оценка результатов. Проведено сравнение данных до оперативного лечения (исходный уровень) и результатов на момент пребывания в стационаре и во время 3 запланированных контрольных визитов: через 1, 3 и 6 мес после операции. Первичным результатом было

изменение (по сравнению с исходным уровнем) в баллах IPSS. Вторичные результаты, оцениваемые при плановом осмотре, включали:

- показатели урофлоуметрии;
- остаточный объем мочи, определяемый с помощью трансабдоминального УЗИ;
- оценку качества жизни, связанного с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей (от 0 до 6 баллов);
- Международный индекс эректильной функции (краткая форма, 5 вопросов) (от 0 (худший результат) до 25 (лучший результат) баллов);
- данные анализов крови: уровни гемоглобина и простатспецифического антигена;
- оценку побочных явлений в соответствии с системой Clavien и общими терминологическими критериями побочных явлений.

Оценка объема ПЖ с помощью трансабдоминального УЗИ и исследование скорости потока мочи в соответствии со стандартами, рекомендованными Международным обществом по удержанию мочи, выполнялись на исходном уровне и во время визитов через 12 нед. В период пребывания пациентов в стационаре послеоперационную боль оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ): от 0 (отсутствие боли) до 10 (максимальная боль) баллов. Оценка операционных параметров включала продолжительность операции и массу резецированной ткани.

Размер выборки и статистические методы. Данное исследование было разработано как исследование наименьшей эффективности по отношению к первичной конечной точке: изменение показателя IPSS через 6 мес по сравнению с исходным уровнем. Общеизвестно, что изменение показателя IPSS на 3,0 балла воспринимается пациентами лишь как «небольшое улучшение». Таким образом, мы сочли, что разница в среднем изменении показателя IPSS между обеими группами <3 баллов не свидетельствует о большей эффективности ТУР ПЖ. На основании предыдущих результатов для изменения показателя IPSS ожидалось стандартное отклонение 4,6. Таким образом, если бы истинное среднее различие равнялось 0, односторонний t-критерий с уровнем значимости 0,025 имел бы 80 % мощность, чтобы опровергнуть нулевую гипотезу о том, что ТУР ПЖ хуже, чем ЛПА + ВПА + УЦА. Предполагая, что показатель отсева составляет 20 % в течение длительного периода наблюдения, мы стремились включить максимальное количество пациентов. Изменение показателя IPSS между исходным уровнем и уровнем через 6 мес сравнивали между группами с помощью одностороннего t-критерия не меньшей эффективности ЛПА + ВПА + УЦА с уровнем значимости 0,025. Дополнительный анализ первичного исхода был скорректирован по IPSS на исходном уровне с использованием ковариационного анализа. Вторичные конеч-

ные точки рассматривались как стандартные сравнения превосходства, диагностировались средние значения и 95 % доверительные интервалы (ДИ) на исходном уровне и при каждом последующем посещении. Мы сравнили изменения от исходного уровня к последующим посещениям между группами пациентов с помощью 2-сторонних t-тестов на неравность средних значений. Все представленные статистические данные были рассчитаны на основе имеющихся данных. Таким образом, случайные отсутствующие значения для некоторых вторичных результатов привели к тому, что среднее изменение от исходного уровня до последующего визита немного отличается от разницы между средними значениями в отдельные моменты времени.

U-критерии Манна–Уитни использовали вместо t-тестов для порядковых конечных точек с менее чем 10 уровнями и для числовых конечных точек, которые явно не имели нормального распределения. Мы сравнили общую частоту нежелательных явлений в 2 группах лечения с частотой, ожидаемой от числа пациентов в 2 группах, с помощью точного биномиального критерия. Сравнивали относительную частоту конкретных исходов безопасности между группами лечения с помощью 2-сторонних тестов на неравные пропорции.

Результаты

Из 103 пациентов, оцененных на соответствие критериям, 4 пациента были исключены в связи с несоответствием критериям включения. Таким образом, в период с 2019 г. по 20 мая 2022 г. 99 пациентов были рандомизированы для проведения ТУР ПЖ ($n = 51$) и ЛПА + ВПА + УЦА ($n = 48$).

Оба вида оперативного пособия улучшили состояние больных с ДГПЖ. Среднее изменение показателя IPSS от исходного уровня к уровню через 6 мес составило $-9,21$ балла после ТУР ПЖ и $-12,67$ балла после ЛПА + ВПА + УЦА, а разница в $3,46$ балла в пользу ЛПА + ВПА + УЦА была незначительной ($p = 0,31$). Фактор не меньшей эффективности ТУР ПЖ (разница между средними значениями <3 баллов) все еще не мог быть установлен из-за большой вариации между отдельными исходами (95 % ДИ $-1,45...4,52$; $p = 0,17$ для теста на не меньшую эффективность).

Базовый скорректированный анализ ковариации первичной конечной точки показал среднюю разницу между видами лечения в $2,87$ балла в пользу ЛПА + ВПА + УЦА (95 % ДИ $0,53-5,21$; $p = 0,46$ для теста на не меньшую эффективность ТУР ПЖ).

По сравнению с ТУР ПЖ длительность операции, период времени до удаления уретрального катетера и продолжительность пребывания в стационаре для ЛПА + ВПА + УЦА статистически не отличались.

В соответствии с показателями IPSS изменения от исходного уровня до уровня через 6 мес статистически

значимо были в пользу группы ЛПА + ВПА + УЦА. Оценка качества жизни (QoL) изменилась на $-2,03$ балла после ТУР ПЖ и на $-2,59$ балла после ЛПА + ВПА + УЦА (разница $0,44$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА; 95 % ДИ $-0,30...1,00$; $p = 0,15$). Международный индекс эректильной функции статистически значимо не отличался в обеих группах и изменился на $-0,94$ балла против $-0,98$ балла (разница $0,04$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА, $p = 0,01$).

Функциональные результаты через 6 мес наблюдения были также в пользу ЛПА + ВПА + УЦА. После ТУР ПЖ и ЛПА + ВПА + УЦА мы наблюдали улучшение максимальной скорости мочеиспускания на $7,109$ мл/с и $15,34$ мл/с соответственно (разница $8,23$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА; 95 % ДИ $-14,67... - 5,63$; $p < 0,001$).

Среднее изменение объема ПЖ, измеряемого с помощью трансректального УЗИ ПЖ, от исходного уровня до уровня через 6 мес после ТУР ПЖ и ЛПА + ВПА + УЦА составило $-25,17$ мл и $-40,27$ мл соответственно (разница $15,1$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА; 95 % ДИ $10,11-26,10$; $p < 0,001$).

При исследовании скорости потока мочи отмечены недостатки ТУР ПЖ по сравнению с ЛПА + ВПА + УЦА в плане уменьшения степени инфравезикальной обструкции, на что указывают данные урофлоуметрии: снижение после ЛПА + ВПА + УЦА на $25,07$ см вод. ст. по сравнению с $19,17$ см вод. ст. после ТУР ПЖ (пропорциональный тест, $p = 0,003$).

Анализ дневников мочеиспускания показал функциональные улучшения по сравнению с исходным уровнем через 6 мес без существенных различий между ТУР ПЖ и ЛПА + ВПА + УЦА. Средний объем мочеиспускания увеличился на $80,3$ мл и $76,5$ мл (разница $3,8$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА; 95 % ДИ $-38,94... 58,54$; $p = 0,69$), частота мочеиспускания в дневное время снизилась на $0,75$ против $0,89$ (разница $0,14$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА; 95 % ДИ $-1,08...1,37$; $p = 0,81$), а никтурия уменьшилась на $0,35$ против $0,21$ (разница $0,14$ в пользу ЛПА + ВПА + УЦА; 95 % ДИ $-0,83...0,55$; $p = 0,68$).

Осложнения в течение первых 6 мес исследования встречались в 2 раза реже в группе ЛПА + ВПА + УЦА, чем в группе ТУР ПЖ (17 случаев против 34 случаев; $p = 0,003$). Риск по крайней мере одного нежелательного явления существенно не отличался между группами (62,5 % против 70,6 %; относительный риск после ЛПА + ВПА + УЦА $0,89$; 95 % ДИ $0,67-1,17$; $p = 0,52$), но у меньшего числа пациентов было 2 или более нежелательных явления, связанных с лечением, после ЛПА + ВПА + УЦА, по сравнению с ТУР ПЖ (16,7 % против 45,1 %; 95 % ДИ $0,18-0,75$; $p = 0,005$).

Распределение возникших осложнений по классам 1, 2 и 3 по Clavien в группах лечения было следующим: после ТУР ПЖ – у 71,4; 22,9 и 5,7 % пациентов соот-

ветственно, после ЛПА + ВПА + УЦА – у 35,4; 24,2 и 11,3 % соответственно.

О послеоперационной боли сообщало большее число пациентов после ТУР ПЖ, чем после ЛПА + ВПА + УЦА (56,3 % против 31,9 %; относительный риск $1,76$; 95 % ДИ $1,08-2,87$; $p = 0,03$). Максимальная интенсивность боли, как правило, была выше после ТУР ПЖ, чем после ЛПА + ВПА + УЦА (средний балл по ВАШ: $4,0$ против $3,1$), но разница в $0,9$ балла (95 % ДИ $0,76-2,42$) была незначительной, $p = 0,28$. Сильная боль (≥ 6 баллов по ВАШ) отмечалась у 9 (18,8 %) пациентов после ТУР ПЖ и у 2 (4,3 %) пациентов после ЛПА + ВПА + УЦА (относительный риск $4,41$; 95 % ДИ $1,00-19,33$; $p = 0,06$), но ограничивалась первыми 12–24 ч после процедуры.

Стриктуры уретры после проведения ЛПА + ВПА + УЦА не выявлены, после ТУР ПЖ наблюдали 2 (3,92 %) случая меатостеноза и 3 (5,88 %) случая стриктур уретры. Контрактура шейки мочевого пузыря после ЛПА + ВПА + УЦА – 0 (0 %) случаев, после ТУР ПЖ – 2 (3,92 %) случая.

Обсуждение

Проведенное рандомизированное исследование предоставляет надежные сравнительные данные, которые дополняют до сих пор противоречивые доказательства в пользу ТУР ПЖ и обрисовывают в общих чертах ее преимущества и недостатки по сравнению с ЛПА + ВПА + УЦА. Полученные нами результаты показывают, что при ТУР ПЖ и ЛПА + ВПА + УЦА в краткосрочной перспективе достигается снижение степени выраженности симптомов, хотя при ТУР ПЖ улучшения несколько меньше, чем при ЛПА + ВПА + УЦА. Тем не менее были обнаружены явные преимущества ЛПА + ВПА + УЦА по сравнению с ТУР ПЖ в отношении послеоперационных осложнений, отражающиеся в количестве стриктур уретры, контрактур шейки мочевого пузыря, кровопотери, рецидивов гиперплазии ПЖ.

Операция по поводу ДГПЖ обычно выполняется при рефрактерных симптомах, связанных со снижением качества жизни; таким образом, исходы, о которых сообщают пациенты, обычно считаются наиболее репрезентативным первичным исходом. Таким образом, ЛПА + ВПА + УЦА следует проводить при гиперплазии ПЖ больших размеров, у пациентов с осложнениями, связанными с обструкцией мочевого пузыря, с большим количеством остаточной мочи. Явное противоречие между сообщениями пациента и функциональными результатами можно объяснить плохой корреляцией между уродинамической обструкцией и субъективным восприятием симптомов, описанных ранее, и тем фактом, что симптомы накопления (уменьшение которых менее выражено, чем симптомов мочеиспускания, после стандартной ТУР ПЖ) обычно

больше беспокоят пациентов. В нашем исследовании после ЛПА + ВПА + УЦА были значительно меньше число и тяжесть осложнений, чем после ТУР ПЖ. При этом наше исследование имеет некоторые ограничения. Количество пациентов было недостаточно большим, чтобы окончательно определиться с эффективностью или неполноценностью ЛПА + ВПА + УЦА по сравнению с ТУР ПЖ, несмотря на то что разница между двумя процедурами была меньше установленного порога в 3 балла по IPSS. В первичном анализе нельзя было убедительно продемонстрировать отсутствие меньшей эффективности, поскольку вариабельность изменения показателя IPSS среди пациентов в обеих группах (стандартное отклонение 7,5) была больше, чем значение 4,6, принятое при расчете размера выборки. Основной причиной такого несоответствия могли быть разные критерии включения и характеристики пациентов в исследовании, взятые за основу. Кроме того, разница между ТУР ПЖ и ЛПА + ВПА + УЦА в скорректированном исходном анализе была лишь немного ниже 3 баллов (т. е. 2,87; $p = 0,46$ для не меньшей эффективности), что дополнительно указывает на необходимость более масштабных исследований.

При нашем дизайне исследования группы лечения могли быть не полностью сбалансированы в отношении прогностических факторов, кроме 2 стратифицирующих факторов, например степени обструкции или сопутствующих заболеваний. Однако отдельно выполненные анализы с поправкой на все эти факторы показали, что они не были связаны с нашим основным исходом (изменением показателя IPSS) и не влияли на результаты теста на различия между ТУР ПЖ и ЛПА + ВПА + УЦА.

Оценка удовлетворенности пациентов во время среднесрочного и долгосрочного наблюдения будет иметь решающее значение из-за потенциального эффекта плацебо, того факта, что ТУР ПЖ может вызывать больше субъективного беспокойства, чем ЛПА + ВПА + УЦА, особенно в первые 6 мес, и возможности дальнейшего эффекта лечения после ЛПА + ВПА + УЦА. Кроме того, значительная разница между эти-

ми видами лечения в отношении устранения обструкции может привести к более высокой частоте повторных вмешательств после ТУР ПЖ в долгосрочной перспективе.

Необходимо отметить, что ЛПА + ВПА + УЦА имеет свои специфические противопоказания, обусловленные границами применения данного способа. К ним относятся: проявления выраженного атеросклероза подвздошных сосудов, спаечного процесса, не позволяющие безопасно выделить сосуды; одновременные признаки тяжести состояния пациента (нестабильное состояние, гиперкапния, ишемические проявления); техническая невозможность выполнения анастомоза в силу анатомических или эргономических причин (узкий таз пациента, ограничения в манипуляции инструментом), затрудненная визуализация и высокая вероятность прошивания устьев мочеточников (в силу их близости к зоне анастомоза).

Безусловно, прежде чем ЛПА + ВПА + УЦА будет внедрена в качестве рутинного лечения ДГПЖ, необходимы более масштабные исследования и данные долгосрочного наблюдения. Будущие исследования также должны быть сосредоточены на технических аспектах ЛПА + ВПА + УЦА.

Выводы

Лапароскопическая позадилонная аденомэктомия с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза оказалась столь же эффективной в улучшении уродинамических показателей и качества жизни пациентов, как и ТУР ПЖ, показав статистически значимое преимущество с реабилитационной точки зрения по таким аспектам, как снижение уровня кровопотери, частота случаев контрактур шейки мочевого пузыря и стриктур уретры. ЛПА + ВПА + УЦА является потенциально ценной альтернативой ТУР ПЖ при лечении ДГПЖ, особенно при большом объеме ПЖ. Дальнейшие результаты сравнительных исследований, включая более длительные периоды наблюдения и анализ подгрупп, должны быть оценены, прежде чем ЛПА + ВПА + УЦА можно будет рассматривать в качестве рутинного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49698-4
2. Taub D.A., Wei J.T. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. *Curr Urol Rep* 2006;7(4):272–81. DOI: 10.1007/s11934-996-0006-0
3. Van Exel N.J., Koopmanschap M.A., McDonnell J. et al. Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six european countries: report of the TRIUMPH study. *Eur Urol* 200;49(1):92–102. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.09.016
4. Malaeb B.S., Yu X., McBean A.M., Elliott S.P. National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in the United States (2000–2008). *Urology* 2012;79(5):1111–6. DOI: 10.1016/j.urology.2011.11.084
5. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *European*



- Association of Urology Guidelines. EAU, 2019. Available at: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2019.pdf>
6. Carnevale F.C., Iscaife A., Yoshinaga E.M. et al. Transurethral resection of the prostate (TURP) *versus* original and PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(1):44–52. DOI: 10.1007/s00270-015-1202-4
 7. Abt D., Hechelhammer L., Müllhaupt G. et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ* 2018;361:k2338. DOI: 10.1136/bmj.k2338
 8. Sergi F., Falavolti C., Bove A.M., Buscarini M. Robotic-assisted laparoscopic simple prostatectomy and bladder diverticulectomy with temporary clamping of internal iliac arteries. *J Robot Surg* 2014;8(1):81–3. DOI: 10.1007/s11701-012-0390-z

Вклад авторов

С.Н. Волков: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических операций, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Р.К. Михеев, О.Р. Григорян: сбор и обработка материала, написание текста статьи;

В.И. Терешенко, В.С. Степанченко: выполнение хирургических операций, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Е.Н. Андреева: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;

К.Б. Колонтарев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

S.N. Volkov: development of the concept and design of the study, performing surgical operations, data collecting and processing, article writing;

R.K. Mikheev, O.R. Grigoryan: data collecting and processing, article writing;

V.I. Tereshchenko, V.S. Stepanchenko: performing surgical operations, data collecting and processing, article writing;

E.N. Andreeva: development of the concept and design of the study, article writing;

K.B. Kolontarev: development of the concept and design of the study, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Волков / S.N. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Р.К. Михеев / R.K. Mikheev: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

О.Р. Григорян / O.R. Grigoryan: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

В.И. Терешенко / V.I. Tereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

В.С. Степанченко / V.S. Stepanchenko: <https://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Е.Н. Андреева / E.N. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: <https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-116-120



Сочетанное применение перкутанной и эндоваскулярной хирургии при диагностике и лечении артериовенозной мальформации почек. Клиническое наблюдение

А.А. Саакян¹, З.А. Кадыров², Б.Б. Гегенава¹, Р.Р. Фатихов¹, С.И. Сулейманов², М.В. Фаниев²

¹ГБУЗ МО «Жуковская городская клиническая больница»; Россия, 140180 Жуковский, ул. Фрунзе, 1;

²кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Контакты: Зиератшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

В статье описаны причины возникновения сосудистой аномалии верхних мочевых путей, артериовенозная мальформация почек и ее варианты, возможные клинические проявления, методы диагностики данного состояния, а также способы устранения геморрагических осложнений, обусловленных данной патологией.

Основным методом коррекции артериовенозной мальформации является суперселективная эмболизация сосудов зоны мальформации. Данный клинический пример демонстрирует редкий случай оперативного вмешательства, при котором эмболизация была недопустима из-за технических трудностей, связанных со сложностью ангиоархитектоники сосудов и невозможностью суперселективного попадания в варикс через артериальное русло. В связи с этим эндоваскулярным хирургам и урологам пришлось использовать комбинированный доступ – перкутанную пункцию варикса с введением спирали и эмболизирующего вещества через пункционную иглу под контролем селективной ангиографии ветвей почечной артерии.

Ключевые слова: артериовенозная трансформация, селективная эмболизация, эндоваскулярная хирургия, перкутанная пункция, сосудистая аномалия почек

Для цитирования: Саакян А.А., Кадыров З.А., Гегенава Б.Б. и др. Сочетанное применение перкутанной и эндоваскулярной хирургии при диагностике и лечении артериовенозной мальформации почек. Клиническое наблюдение. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):116–20. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-116-120

Combined use of percutaneous and endovascular surgery in the diagnosis and treatment of arteriovenous malformation of the kidneys. Clinical observation

A.A. Saakyan¹, Z.A. Kadyrov², B.B. Gegenava¹, R.R. Fatikhov¹, S.I. Suleymanov², M.V. Faniev²

¹Zhukovsky City Clinical Hospital; 1 Frunze St., Zhukovsky 140180, Moscow region, Russia;

²Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation

Contacts: Zieratsho Abdulloevich Kadyrov zieratsho@yandex.ru

This article describes the causes of vascular abnormality of the upper urinary tract, arteriovenous malformation of the kidneys, its variants, possible clinical manifestations, methods of diagnosis of this condition, as well as ways to eliminate hemorrhagic complications caused by this pathology. The main method of correction of arteriovenous malformation is superselective embolization of vessels of the malformation zone. This clinical example presents a rare case of surgery in which embolization was unacceptable due to technical difficulties associated with the complexity of vascular angio-architectonics, with the impossibility of superselective entry into varix through the arterial channel. In this regard, endovascular surgeons and urologists had to use a combined approach – percutaneous varix puncture with the introduction of a spiral and an embolizing substance through a puncture needle under the control of selective angiography of the branches of the renal artery.

Keywords: arteriovenous transformation, selective embolization, endovascular surgery, macrohematuria, vascular kidney anomaly

For citation: Saakyan A.A., Kadyrov Z.A., Gegenava B.B. et al. Combined use of percutaneous and endovascular surgery in the diagnosis and treatment of arteriovenous malformation of the kidneys. Clinical observation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):116–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-116-120

Введение

Артериовенозная мальформация (АВМ) почек представляет собой редкую аномалию архитектоники интратенальных сосудов, обусловленную формированием шунта между венозным и артериальным руслом. Данная патология, впервые описанная в 1928 г. [1], встречается менее чем у 1 % общей популяции [2], преимущественно у женщин, и по этиологическому принципу подразделяется на врожденную, приобретенную и идиопатическую [3].

Конгенитальная АВМ встречается у трети пациентов с данной аномалией, точная ее причина не установлена. Выделяют 2 типа врожденных мальформаций – варикозные и кавернозные [4]. Для варикозных АВМ характерны диаметр >1 см и локализация рядом с чашечно-лоханочной системой почки. Кавернозные же АВМ в большинстве случаев обладают диаметром до 1 см и формируются вблизи периферических отделов почечной артерии [4].

Высокая встречаемость приобретенной АВМ (вплоть до 80 %) [5] обусловлена активным развитием эндоскопической хирургии урологических заболеваний, увеличением количества выполняемых биопсий почек, которые, в свою очередь, могут привести к формированию артериовенозных фистул на фоне интраоперационного повреждения сосудов [6–8].

Идиопатические АВМ имеют ангиографическую картину приобретенных фистул при отсутствии в анамнезе ятрогенной причины их возникновения. Предполагается, что причиной возникновения этого варианта АВМ являются самопроизвольные эрозии и разрывы почечной артерии в близлежащую вену, онкологические процессы в почке [5].

Чаще всего АВМ является инцидентальной находкой при лучевых исследованиях [9]. Клинически выраженная аномалия может проявляться гематурией, обусловленной разрывом форникальных вен на фоне повышенного внутрисосудистого давления, артериальной гипертензией из-за стимуляции ренин-ангиотензиновой системы, болями, причиной которых является обтурация верхних мочевых путей тромбами, сердечной недостаточностью [10].

Около 75 % случаев АВМ, встречающихся в клинической практике, протекают с гематурией [11]. При этом тяжесть гематурии не коррелирует с размерами мальформации, и даже аномалия малых размеров может привести к развитию жизнеугрожающего состо-

яния. Поэтому гематурия, увеличение размера свища, резистентная к терапии гипертония и сердечная недостаточность являются показаниями к хирургическому лечению АВМ [12].

Способ лечения АВМ индивидуален для каждого пациента и варьирует от консервативной терапии до нефрэктомии [3]. Кроме того, в литературе описаны случаи самопроизвольного разрешения приобретенных артериовенозных фистул [13]. Предпочтительным способом лечения мальформаций является селективная эндоваскулярная эмболизация. Предварительно выполняется ангиография, на основании которой определяются объем и вариант эмболизации. Представленный в литературе опыт применения данного метода подтверждает его высокую эффективность и редкое развитие послеоперационных осложнений [14].

Цель работы – на примере клинического наблюдения продемонстрировать редкий случай использования перкутанного и эндоваскулярного доступов в лечении сложной формы сосудистой мальформации почечных сосудов.

Клиническое наблюдение

В марте 2022 г. в урологическое отделение поступила пациентка 29 лет с жалобами на стойкую гематурию в течение 3 сут. Годом ранее по поводу аналогичных жалоб женщина была обследована в другой клинике, где выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением, по результатам которой у пациентки были выявлены АВМ правой почки на уровне верхней сегментарной почечной артерии и вены размерами 6 × 11 мм, каликопиелоуретерэктазия справа, обусловленная обструкцией мочеточника сгустком крови. Травмы, оперативные вмешательства, биопсии почки в анамнезе отсутствуют. В процессе диагностического поиска в условиях приемного отделения было выполнено ультразвуковое исследование почек, которое показало картину правосторонней каликопиелоуретерэктазии, очагового образования правой почки со смешанным кровотоком при цветовом доплеровском картировании размером 35 × 28 мм. Лабораторная диагностика выявила лейкоцитоз (до $16,1 \times 10^9/\text{л}$), анемию (количество эритроцитов – $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина – 83 г/л), небольшой дефицит общего белка (63 г/л). На основании данных обследования было принято решение о госпитализации пациентки в стационар для дообследования и определения тактики лечения.

На 1-м этапе для визуализации архитектоники сосудов почки была выполнена селективная ангиография всех ветвей почечной артерии, в результате которой было подтверждено наличие у пациентки АВМ с вариксом верхнего полюса правой почки (рис. 1).

С учетом данных клинико-инструментального обследования установлен диагноз: почечная сосудистая АВМ правой почки.

Принято решение о целесообразности выполнения оперативного пособия в объеме эмболизации артериовенозной фистулы правой почки. В процессе выполнения эмболизации возникли технические трудности, связанные со сложностью ангиоархитектоники сосудов, невозможностью суперселективного попадания в варикс через артериальное русло. Учитывая сложность ангиоархитектоники в области варикса, с целью устранения АВМ

правой почки было решено выполнить комбинированным доступом перкутанную пункцию артериовенозной фистулы с введением спирали и эмболизирующего вещества под контролем селективной ангиографии ветвей почечной артерии.

Под контролем рентгеноскопии и ультразвукового исследования перкутанно была выполнена пункция варикса пункционной иглой (рис. 2). Далее выполнена эмболизация АВМ выталкиваемой спиралью 8×100 мм с последующим введением неадгезивного жидкого эмболизирующего агента (рис. 3). При контрольной ангиографии была подтверждена радикальность оперативного вмешательства (рис. 4). Продолжительность вмешательства составила 80 мин, использовано 150 мл рентгеноконтрастного препарата.

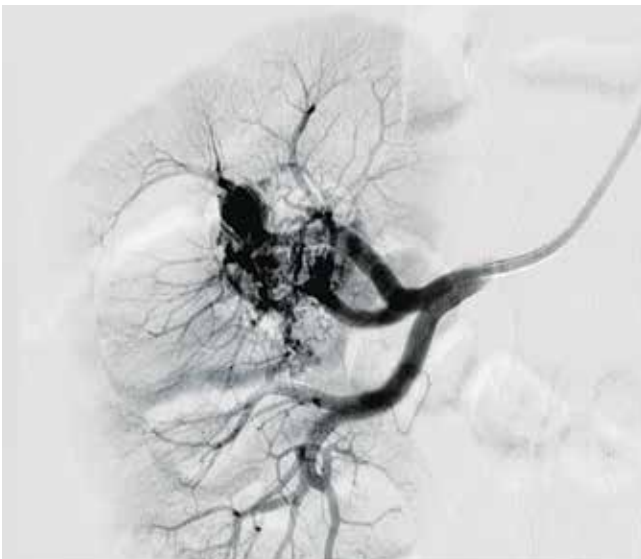


Рис. 1. Артериовенозная мальформация с вариксом верхнего полюса правой почки

Fig. 1. Arteriovenous malformation with upper pole varix of the right kidney

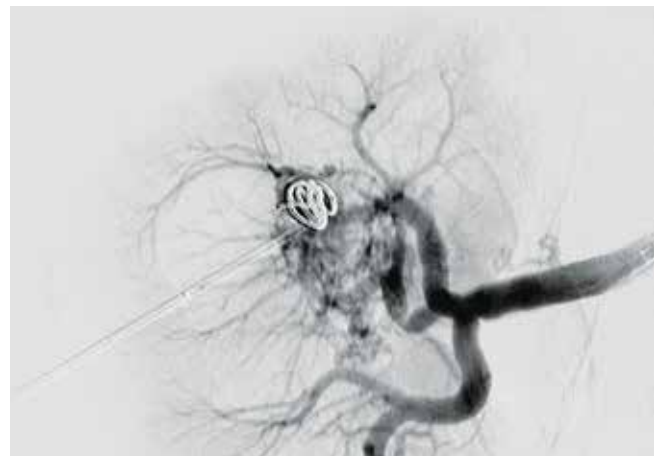


Рис. 3. Эмболизация артериовенозной мальформации выталкиваемой спиралью

Fig. 3. Embolization arteriovenous malformation by ejection helix

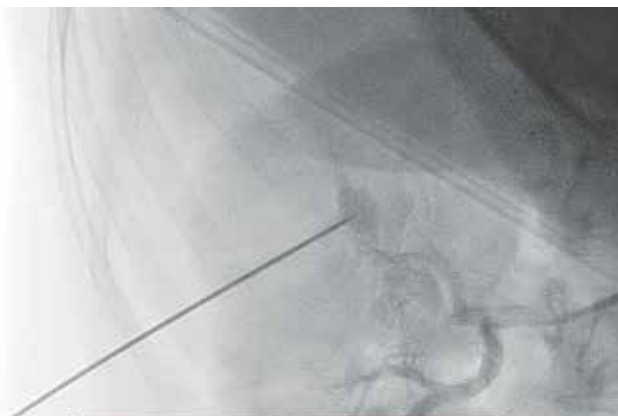


Рис. 2. Перкутанная пункция артериовенозной фистулы

Fig. 2. Percutaneous puncture of the arteriovenous fistula



Рис. 4. Контрольная ангиография сосудов правой почки после введения неадгезивного жидкого эмболизирующего агента

Fig. 4. Control vascular angiography of the right kidney after administration of a non-adherent liquid embolizing agent

Нами отмечено гладкое течение послеоперационного периода. По данным лабораторных исследований наблюдалась положительная динамика: лейкоцитоз нивелирован, уровень гемоглобина повысился, количество эритроцитов увеличилось, хотя и оставалось пониженным в сравнении с референсными значениями. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии через 2 дня после эмболизации под амбулаторное наблюдение урологом по месту жительства.

При контрольной мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением, выполненной через 3 мес после операции, рецидива не выявлено. Лабораторные анализы — без существенных отклонений.

Заключение

Артериовенозная мальформация — редкое заболевание, которое при отсутствии лечения может приве-

сти к жизнеугрожающим последствиям. Наиболее точным методом его диагностики остается ангиография, позволяющая определить включенные в мальформацию сосуды и одновременно провести эмболизацию. Но при выборе метода оперативного лечения важно учитывать общее состояние пациента и характеристики почечной АВМ. «Золотым стандартом» лечения является селективная эмболизация, при которой максимально сохраняется функционирующая паренхима почки при минимальном объеме вмешательства. Однако в случае возникновения осложнений при выполнении эмболизации варикса через артериальное русло возможно проведение комбинированным доступом перкутанной пункции артериовенозной фистулы с введением спирали и эмболизирующего вещества под контролем селективной ангиографии ветвей почечной артерии, что и было описано нами в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Varela M.E. [Arteriovenous aneurysm of renal vessels and consecutive asystole (In Spanish)]. *Rev Med Latino-Am* 1928;14:32–44.
2. Cura M., Elmerhi F., Suri R. et al. Vascular malformations and arteriovenous fistulas of the kidney. *Acta Radiol* 2010;51(2):144–9. DOI: 10.3109/02841850903463646
3. Campbell-Walsh urology. Eds. P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan et al. 9th edn. Elsevier Science, 2006. P. 1189–1190.
4. Wakefield M.R. Renal arteriovenous malformation. *Medscape*, 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/462885-overview> (accessed 05.04.2023).
5. Kabir M.J. Renal arteriovenous malformations — review of literature. *Bangladesh Journal of Urology* 2012;13(1):34–7.
6. Bilge I., Rozanes I., Acunas B. et al. Endovascular treatment of arteriovenous fistulas complicating percutaneous renal biopsy in three paediatric cases. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(11):2726–30. DOI: 10.1093/ndt/14.11.2726
7. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Кондрашин С.А. и др. Современные аспекты экстренной окклюзии врожденной и ятрогенной почечных артериовенозных фистул. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):276–84. Glybochko P.V., Alyaev J.G., Kondrashin S.A. et al. Current aspects of emergency occlusion of congenital and iatrogenic renal arteriovenous fistulae. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2013;8(2):276–84. (In Russ.).
8. Аскерова А.Н., Степанова Ю.А., Зотиков А.Е. и др. Артериовенозные мальформации почек: диагностика и лечение. *Медицинская визуализация* 2018;(5):73–83. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-73-83
9. Askerova A.N., Stepanova Yu.A., Zotikov A.E. et al. Arteriovenous malformations of the kidneys: diagnosis and treatment. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2018;(5):73–83. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-73-83
9. Maddury J., Alla V.M., Madhavapeddy A. et al. Renal arteriovenous malformation, hypertension and heart failure: culprit or confounder? *Cardiovasc Med* 2010;13(12):378–80. DOI: 10.4414/cvm.2010.01546
10. Dönmez F.Y., Coşkun M., Uyuşur A. et al. Noninvasive imaging findings of idiopathic renal arteriovenous fistula. *Diagn Interv Radiol* 2008;14(2):103–5. PMID: 18553286.
11. Hatzidakis A., Rossi M., Mamoulakis C. et al. Management of renal arteriovenous malformations: a pictorial review. *Insights Imaging* 2014;5(4):523–30. DOI: 10.1007/s13244-014-0342-4
12. Varyanit N., Mathew C., Mammen K.J., Calton R. Massive hematuria due to congenital renal arteriovenous malformation successfully treated by renal artery embolization. *J Assoc Physicians India* 2018;66(3):78–80. PMID: 30341878.
13. Takaha M., Matsumoto A., Ochi K. et al. Intrarenal arteriovenous malformation. *J Urol* 1980;124(3):315–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55424-5
14. Schwartz M.J., Smith E.B., Trost D.W., Vaughan E.D. Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int* 2007;99(4):881–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06653



Вклад авторов

А.А. Саакян, З.А. Кадыров, Б.Б. Гегенава, Р.Р. Фатихов, С.И. Сулейманов, М.В. Фаниев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Saakyan, Z.A. Kadyrov, B.B. Gegenava, R.R. Fatikhov, S.I. Suleymanov, M.V. Faniev: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Саакян / A.A. Saakyan: <https://orcid.org/0009-0006-7488-5122>

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Б.Б. Гегенава / B.B. Gegenava: <https://orcid.org/0000-0003-2338-2120>

Р.Р. Фатихов / R.R. Fatikhov: <https://orcid.org/0000-0003-4995-1774>

С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>

М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Типичные ошибки при диагностике и лечении перекрута яичка у взрослых. Клиническое наблюдение

М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов, З.А. Кадыров, Д.М. Ягудаев, М.А. Гиёев

Кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Контакты: Михаил Владимирович Фаниев faniev.mv@gmail.com

Перекрут яичка относится к заболеваниям группы «острой мошонки» и требует ранней диагностики и неотложной хирургической помощи. Несмотря на характерные клинические признаки, иногда возникают трудности при диагностике, что приводит к запоздалому лечению и необратимым повреждениям яичка.

В статье описан клинический случай перекрута яичка у молодого пациента с ошибками в диагностике (неправильно собранный анамнез, несвоевременное выполнение ультразвуковой доплерографии и в результате консервативное лечение по поводу эпидидимоорхита), что привело к удалению яичка. Приведенный пример иллюстрирует важность тщательного сбора анамнеза: начало и характер болей, наличие тошноты, местные симптомы, которые не характерны для других острых заболеваний яичка. Кроме того, при подозрении на перекрут яичка необходимо провести срочную (иногда повторную) ультразвуковую доплерографию органов мошонки, результаты которой имеют высокую ценность при решении вопроса о немедленном хирургическом лечении. При малейшем подозрении на перекрут яичка, в частности при наличии нескольких симптомов и соответствующих данных ультразвукового исследования, необходима экстренная операция.

Ключевые слова: перекрут яичка, боль в мошонке, диагностическая ошибка, ультразвуковая доплерография органов мошонки, орхэктомия

Для цитирования: Фаниев М.В., Сулейманов С.И., Кадыров З.А. и др. Типичные ошибки при диагностике и лечении перекрута яичка у взрослых. Клиническое наблюдение. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):121–5. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-121-125

Typical errors in the diagnosis and treatment of testicular torsion in adults. Clinical observation

M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, Z.A. Kadyrov, D.M. Yagudaev, M.A. Giyoev

Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation

Contacts: Mikhail Vladimirovich Faniev faniev.mv@gmail.com

Testicular torsion refers to diseases of the acute scrotum group and requires early diagnosis and emergency surgical care. Despite the characteristic clinical signs, sometimes there are difficulties in diagnosis, which leads to delayed treatment and irreversible damage to the testicle.

The article describes a clinical case of testicular torsion in a young patient with errors in diagnosis, which led to the removal of the testicle. As a result of a diagnostic error – an incorrect collected anamnesis and not timely execution of ultrasound dopplerography, conservative treatment for epididymoorchitis was carried out. The given example illustrates the importance of a thorough study of the anamnesis of the disease – the onset and nature of pain, nausea, as well as local symptoms that are not characteristic of other acute testicular diseases. In addition, if a testicular torsion is suspected, it is necessary to perform urgent, sometimes repeated ultrasound dopplerography of the scrotum organs, which is of irreplaceable value for solving the issue of emergency surgical treatment. At the slightest suspicion of testicular torsion, in particular the presence of several characteristic symptoms and ultrasound data, you need to resort to emergency surgery.

Keywords: testicular torsion, scrotum pain, diagnostic error, ultrasound dopplerography of scrotum organs, orchiectomy

For citation: Faniev M.V., Suleymanov S.I., Kadyrov Z.A. et al. Typical errors in the diagnosis and treatment of testicular torsion in adults. Clinical observation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):121–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-121-125

Введение

Среди причин острых заболеваний органов мошонки, пожалуй, наиболее опасным остается перекрут яичка (ПЯ), так как при неправильной диагностике риск удаления яичка очень высок [1, 2]. Даже при сохранении яичка его функциональное состояние в определенной степени страдает, что может иметь последствия для репродуктивной функции молодых мужчин [2, 3]. Несмотря на то что ПЯ чаще встречается у детей и подростков, это заболевание нередко наблюдается и у взрослых мужчин [4, 5].

Клинические симптомы ПЯ могут имитировать другие заболевания яичка, такие как эпидидимоорхит и опухоли яичек. В раннем периоде заболевания, помимо жалоб, анамнеза и объективных данных, решающее значение при выборе типа лечения (медикаментозное или оперативное) имеет ультразвуковое исследование (УЗИ) [4]. Важно учитывать, что иногда неправильно собранный анамнез, неверная оценка объективного статуса, а также ложноотрицательный результат УЗИ могут отсрочить хирургическое вмешательство и поставить спасение яичка под угрозу. По этой причине некоторые авторы настоятельно рекомендуют проводить УЗИ по крайней мере дважды (в разнице в 2 ч) тем пациентам, у которых по данным первого обследования был исключен ПЯ. Частота сохранения функции яичка составляет 80–100 %, если операция выполняется в течение 5–6 ч от начала заболевания (ранняя фаза), 70 % – если операция выполняется в течение 6–12 ч (средняя фаза), и только 20 % – если операция откладывается более чем на 12 ч [5].

Диагноз ПЯ основывается на одновременной оценке клинических и лабораторных данных. При ПЯ температура тела, результаты общего анализа мочи, количество лейкоцитов и маркеры воспаления обычно имеют нормальные показатели и поэтому являются важными критериями, позволяющими отличить ПЯ от эпидидимоорхита. Данные объективного обследования часто бывают неспецифичными из-за сопутствующего отека и гиперемии мошонки. Среди немногих признаков, которые можно обнаружить при внимательном осмотре, особое значение имеют симптомы Гера (изъязвление кожи у основания мошонки) и Брунцеля (яичко лежит выше в мошонке и находится горизонтально в положении пациента стоя), наводящие на мысль о ПЯ, в то время как симптом Прена может быть отрицательным (подъем яичка не облегчает боль, как это обычно происходит при воспалительных состояниях) [4, 5].

Дифференциальный диагноз кроме частых причин «острой мошонки» (травма, эпидидимоорхит) также

нужно проводить с редкими причинами: ущемленной грыжей, опухолью яичек, гематоцеле, идиопатическим отеком мошонки, пурпурой Шенлейна–Геноха и некрозом жировой ткани мошонки [5, 6]. Клинических симптомов и физикального обследования часто недостаточно для точного диагноза, так как боль и отек могут ограничивать тщательную пальпацию содержимого мошонки [6, 7]. В связи с этим УЗИ с использованием аппаратов высокого разрешения в сочетании с цветной доплерографией облегчает одновременную оценку анатомической информации и перфузионных изменений органов мошонки и считается предпочтительным в этой ситуации [8, 9]. Патогномичным эхографическим симптомом ПЯ является спиралевидная или по типу «водоворота» деформация мошоночной части семенного канатика с прерыванием кровотока [5, 10, 11].

Цель работы – на примере клинического случая продемонстрировать типичные ошибки при диагностике ПЯ, приводящие к удалению яичка.

Клиническое наблюдение

В марте 2021 г. пациент 29 лет доставлен бригадой скорой помощи в урологическое отделение с жалобами на боли в левой половине мошонки с иррадиацией в левую поясничную область. Из анамнеза установлено, что за 4 сут до поступления в стационар больной обратился к урологу в поликлинику, где на основании жалоб и осмотра был установлен диагноз «левосторонний эпидидимит». Проведено антибактериальное и противовоспалительное лечение с временным облегчением симптомов. При этом из записи амбулаторной карты следует, что на характер острых болей и тошноту в начале заболевания не было обращено внимание. Кроме того, больной был записан на УЗИ в плановом порядке через несколько дней. В связи с усилением болей доставлен в больницу. В приемном отделении урологом выяснено, что заболевание началось остро, с сильных болей в яичке после поднятия тяжести и тошноты. Больной самостоятельно принимал обезболивающие препараты и через несколько часов обратился к урологу в поликлинику.

При объективном осмотре: общее состояние больного относительно удовлетворительное; температура тела нормальная; кожные покровы бледные; респираторных и гемодинамических расстройств нет. Частота дыхательных движений – 17/мин; пульс – 72/мин; артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Мочиспускание самостоятельное. Наружные

половые органы развиты по мужскому типу. Правое яичко и придаток пальпируются, безболезненны. Левая половина мошонки гиперемирована, отечная. Обращает на себя внимание высокое горизонтальное положение левого яичка, ближе к паховому каналу в положении пациента стоя. Обнаружено изъязвление кожи у основания мошонки, левое яичко болезненно при пальпации, поднятие не облегчает боль, данных о флюктуации не выявлено.

Ультразвуковая доплерография органов мошонки.

Правое яичко и придаток без патологических изменений, объем – 17 см³, кровоток в яичке сохранен. Левое яичко расположено ближе к наружному паховому кольцу, горизонтально, объем – 14 см³, контуры ровные. Структура диффузно неоднородная за счет гипо- и гиперэхогенных включений. Эхогенность пониженная. Кровоток при цветном доплеровском картировании не определяется (рис. 1). Придаток яичка увеличен, неоднородной эхоструктуры (головка – 22 мм, тело – 12 мм, хвост – 10 мм). Далее в проекции проксимального отдела семенного канатика визуализируются гиперэхогенное неоднородное образование в виде конгломерата, «водоворота» (место перекрута), а также участок неоднородной, преимущественно гипозоногенной структуры (рис. 2). Кровоток в зоне перекрута отсутствует (рис. 3), а выше визуализируется сосудистый рисунок семенного канатика (рис. 4). В оболочках яичка жидкостная структура (около 40 мл) с эхогенной взвесью и множественными перегородками в виде паутины. Общий анализ крови и мочи без изменений.

На основании обследования установлен диагноз: полный перекрут левого яичка.

В экстренном порядке выполнено **оперативное лечение**. Под спинальной анестезией пахово-мошоночным разрезом длиной 4 см слева послойно обнажено левое

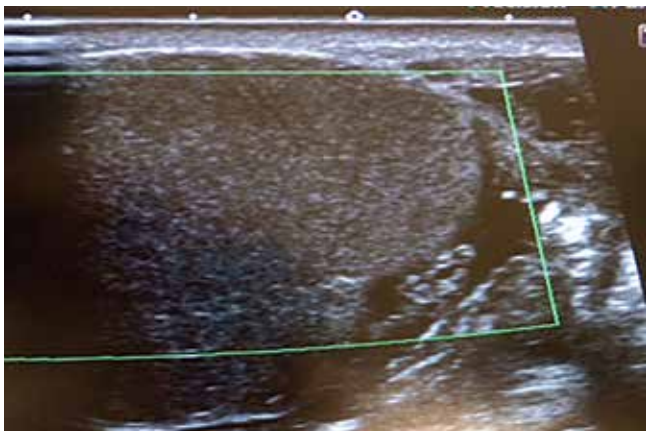


Рис. 1. Яичко расположено горизонтально, контуры ровные, структура диффузно неоднородная за счет гиперэхогенных включений. Эхогенность пониженная. Кровоток при цветном доплеровском картировании не определяется

Fig. 1. The testicle is located horizontally, the contours are even, the structure is diffusely heterogeneous, due to hyperechoic inclusions. Echogenicity is reduced. Blood flow in color Doppler mapping is not determined

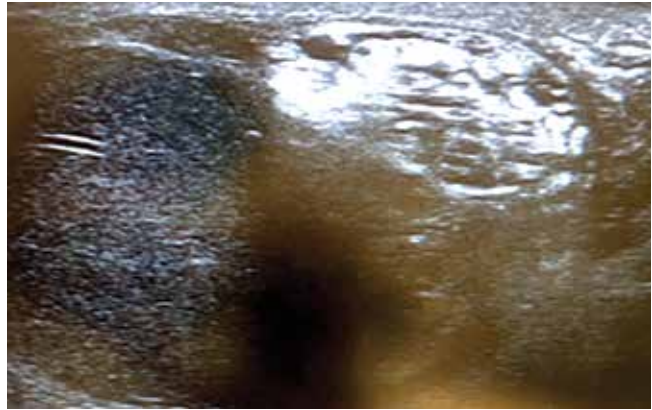


Рис. 2. В проекции проксимального отдела семенного канатика визуализируется гиперэхогенное неоднородное образование в виде конгломерата, «водоворота» (место перекрута)

Fig. 2. In the projection of the proximal section of the spermatic cord, a hyperechoic heterogeneous formation is visualized in the form of a conglomerate, a “whirlpool” (twist point)



Рис. 3. Участок перекрута в другой проекции: неоднородной эхогенности, преимущественно гипозоногенный в зоне перекрута с отсутствием кровотока

Fig. 3. The area is rotated in a different projection. Heterogeneous echogenicity, mainly hypo echogenic, area of the area twisted with no blood flow

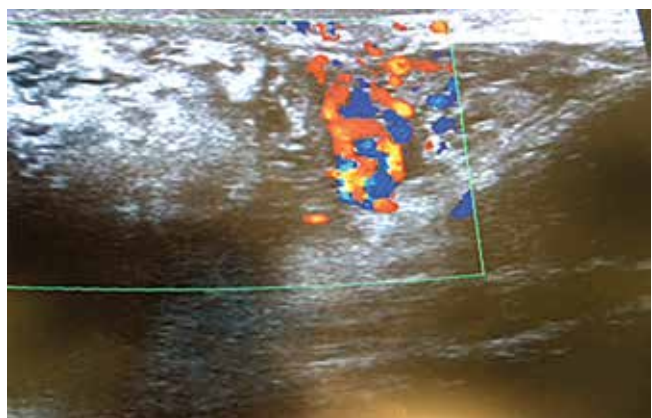


Рис. 4. Участок перекрута. Выше визуализируется сосудистый рисунок семенного канатика

Fig. 4. The area is twisted. Vascular pattern of spermatic cord is visualized above



Рис. 5. Яичко до деторсии

Fig. 5. Testicle to detorsia

яичко. Оболочки левого яичка утолщены за счет воспаления, эвакуировано около 30 мл водяночной жидкости темного цвета. Тупым и острым путем мобилизовано левое яичко. При осмотре яичко и придаток несколько увеличены в объеме, тестоватой консистенции, синюшного цвета (рис. 5). При осмотре семенного канатика отмечается его спиралевидный перекрут на 360°; выполнена деторсия яичка, после чего синюшность яичка и придатка яичка почти не изменилась (рис. 6). Это послужило причиной выполнения орхэктомии.

Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки после операции.

Обсуждение

Данный клинический пример показывает, что при обращении пациентов с симптомом «острой мошонки» необходимо обращать внимание на типичные признаки ПЯ, которые неоднократно описаны. Всегда нужно проводить дифференциальный диагноз с наиболее распространенными заболеваниями, приводящими к «острой мошонке», такими как острый эпидидимоорхит, травма органов мошонки и другие вышеперечисленные редкие заболевания [5]. Врача-уролога должны насторожить характерные жалобы при полном ПЯ: внезапные, сильные боли, чаще всего связанные с физической нагрузкой.

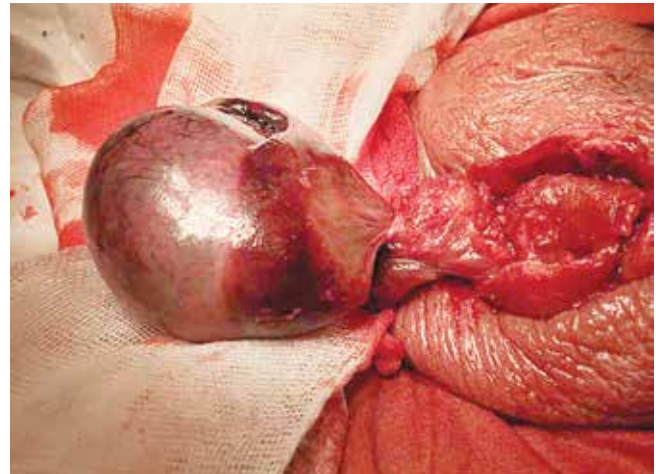


Рис. 6. Яичко после деторсии

Fig. 6. Testicle after detorsia

При объективном осмотре следует обратить внимание на расположение яичка (чаще всего высоко и горизонтально) и помнить, что из-за сопутствующего отека и гиперемии мошонки могут возникнуть трудности в диагностике. Нередко выявляется изъязвление кожи у основания мошонки, подъем яичка не облегчает боль, как это обычно происходит при воспалительных состояниях [5, 7], на что указывают лабораторные анализы (например, при эпидидимоорхите). Основным и окончательным методом диагностики ПЯ остается ультразвуковая доплерография, которую следует проводить сразу после обращения пациента с подозрением на ПЯ [3, 5].

Заключение

Ранняя диагностика и оперативное лечение ПЯ являются залогом успешного сохранения репродуктивной функции у мужчин, поэтому при обращении к урологу пациентов с подозрением на ПЯ требуются постановка диагноза и оперативное лечение в кратчайшие сроки (часы). При наличии таких симптомов, как острое начало или сильная боль, высокое расположение яичка или резкая болезненность при пальпации, и данных УЗИ, указывающих на резкое снижение или отсутствие кровотока, необходимо по абсолютным показаниям провести экстренную операцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Бурлака О.О. и др. Тактика лечения больных при перекруте яичка. Урологические ведомости 2019;9(1):5–10. DOI: 10.17816/uroved915-10
Kalinina S.N., Fesenko V.N., Burlaka O.O. et al. Treatment tactics for patients with testicular torsion. Urologicheskie vedomosti = Urology reports 2019;9(1):5–10. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved915-10
2. Zampieri N., Boscaini V. Testicular torsion in adults: which news? Asian J Androl 2022;24(6):679. DOI: 10.4103/aja202222
3. Dang V.T., Pradere B., de Varennes A.M. et al. Torsion of the spermatic cord in adults: a multicenter experience in adults with surgical exploration for acute scrotal pain with suspected testicular torsion. Asian J Androl 2022;24(6):575–8. DOI: 10.4103/aja2021126
4. Кадыров З.А., Теодорович О.В., Жуков О.Б. Атлас ультразвуковой диагностики органов мошонки. М.: Издательский дом БИНОМ, 2018. 128 с.
Kadyrov Z.A., Teodorovich O.V., Zhukov O.B. Atlas of ultrasound diagnostics of the scrotum organs. Moscow: Izdatelskiy dom BINOM, 2018. 128 p. (In Russ.).
5. Filho D.W., Torres A., Bordin A.L. et al. Spermatic cord tortion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. Mol Aspects Med 2004;25(1–2):199–210. DOI: 10.1016/j.mm.2004.02.020
6. Wittenberg A.F., Tobias T., Rzeszotarski M., Minotti A.J. Sonography of the acute scrotum: the four T's of testicular imaging. Curr Probl Diagn Radiol 2006;35(1):12–21. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2005.10.002
7. Muttarak M., Lojanapiwat B. The painful scrotum: an ultrasonographic approach to diagnosis. Singapore Med J 2005;46(7):352–7. PMID: 15968450.
8. Pavlica P., Barozzi L. Imaging of the acute scrotum. Eur Radiol 2001;11(2):220–8. DOI: 10.1007/s003300000604
9. Yusuf G.T., Sidhu P.S. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. J Ultrasound 2013;16(4):171–8. DOI: 10.1007/s40477-013-0033-x
10. Григорьева М.В., Саруханян О.О., Гасанова Э.Н. и др. Ошибки диагностики перекрута яичка у детей. Детская хирургия 2019;23(3):150–3. DOI: 10.18821/1560-9510-2019-23-3-150-153
Grigorieva M.V., Sarukhanyan H.O., Hasanova E.N. et al. Diagnostic errors of testicular torsion in children. Detskaya Khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery 2019;23(3):150–3. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2019-23-3-150-153
11. Bandarkar A.N., Blask A.R. Testicular torsion with preserved flow: key sonographic features and value-added approach to diagnosis. Pediatr Radiol 2018;48(5):735–44. DOI: 10.1007/s00247-018-4093-0

Вклад авторов

М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов, Д.М. Ягудаев, М.А. Гиёев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
З.А. Кадыров: выполнение хирургической операции, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, D.M. Yagudaev, M.A. Giyoev: review of publications on the topic of the article, article writing;
Z.A. Kadyrov: performing a surgical treatment, review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>
С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <http://orcid.org/0000-0002-0461-9885>
З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>
Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>
М.А. Гиёев / M.A. Giyoev: <https://orcid.org/0000-0002-4893-7631>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.



Письмо редактору

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-126-129



Изменение показателей эякулята после инфекции COVID-19: новая, требующая исследований, эра физической активности

A. M. A. Ismail*Department of Physical Therapy for Cardiovascular/Respiratory Disorder and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Cairo University; Cairo, Egypt***Контакты:** Ali Mohamed Ali Ismail ali-mohamed@cu.edu.eg

Для цитирования: Ismail A. M. A. Изменение показателей эякулята после инфекции COVID-19: новая, требующая исследований, эра физической активности. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):126–9. (На англ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-126-129

Letter to editor

Post-COVID changes of semen parameters: a new era for physical activity that needs investigation

A. M. A. Ismail*Department of Physical Therapy for Cardiovascular/Respiratory Disorder and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Cairo University; Cairo, Egypt***Contacts:** Ali Mohamed Ali Ismail ali-mohamed@cu.edu.eg

For citation: Ismail A. M. A. Post-COVID changes of semen parameters: a new era for physical activity that needs investigation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):126–9. (In Engl.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-126-129

Dear editor,

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) predominantly affects the respiratory system, but it can also have an impact on the male reproductive systems [1, 2].

SAR-CoV-2 functions through a variety of methods that could impair male reproduction [3]. Via inflammatory reactions, it activates oxidant-sensitive pathways and causes oxidative stress. According to reports, the overproduction of reactive oxygen species (ROS) during SARS-CoV infections may primarily activate the NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) and toll-like receptor (mostly TLR-4) pathways. This increases the release of cytokines, which intensifies the inflammatory responses [4]. Moreover, it has been observed that this virus may result in orchitis, which can lower the quality of the semen and induce

OS, spermatogenic disturbances, and germ cell death [5]. Moreover, SARS-CoV-2 infection causes psychological stress, which is a key pathway to systemic OS [3]. In addition to the direct link between SARS-CoV-2 infection and OS, antiviral medications like ribavirin, used to treat COVID-19, are also thought to cause OS, lower testosterone levels, hinder spermatogenesis, lower sperm counts, and create malformed sperm. Furthermore, it has been claimed that ribavirin use is linked to DNA fragmentation of sperms for up to eight months after the end of treatment [6].

Reduced semen quality and endocrine abnormalities as well as lipid peroxidation of sperm membranes and intracellular oxidative damage to spermatozoa, most notably sperm DNA breakage, have been documented as macro- and micro-level effects of OS on testicular functioning [3, 7]. Given that

the inherent integrity of the sperm DNA controls the success rate of fertilization and subsequent embryo development, these OS-induced damages in particular may have a negative impact on reproductive outcomes [8].

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease (TMPRSS2) receptors are used by the SARS-CoV-2 virus to enter human cells. The spermatogonia, Sertoli, and Leydig cells in the testes as well as the prostate epithelial cells are thought to express both the ACE2 and TMPRSS2 receptors in the male reproductive system. It is documented that 18 % of infected patients report scrotal discomfort may be due to ACE2 expression in the testicular tissues. ACE2 expression is correlated with severe impairment in spermatogenesis. Now, it is fair to assume that the virus may be detected in semen by altering the blood-testis barrier or by excretion into prostatic fluid if receptors for the virus are present at various percentages in the male reproductive system [9].

The Coronavirus interacts with human spermatozoa and impairs fertility in patients with positive SARS-CoV-2 results. The COVID-19 infection's suppression of semen volume, progressive motility, morphology, sperm count, and DNA integrity was associated with increased seminal markers of oxidative stress and inflammation [10].

In males who recovered from COVID-19, despite the absence of a positive finding of SARS-CoV-2 in the post-COVID seminal sample/analysis, except for sperm morphology, all semen parameters (concentration, volume [2], sperm motility, and total motile sperm count) were impaired [2, 11]. Anti-oxidative pharmacological agents may be the available treatment to increase sperm count motility and morphology and to restore the negative impact of COVID-19 on men's sperm vitality [10].

Lifestyle changes (increasing physical activity) have been suggested as adjunctive treatment modalities to address some post-COVID complications that manifest in the male genital systems, such as erectile dysfunction [12–15] which is defined as inability to maintain or attain penile erection sufficient for sexual intercourse [16, 17], but up until this point, no medical trends have been focused on utilizing the advantages of exercise to improve post-COVID related changes in semen parameters.

People that are physically active appear to produce more high-quality semen and have a more anabolic hormonal environment than sedentary subjects. In physically active people, an improvement in morphology and total progressive motility of sperms has been noted. This is demonstrated/explained by the measured hormonal values, which are higher in physically active men than in sedentary ones. Testosterone, follicle-stimulating hormone (promotes initiation and progression of spermatogenesis), and luteinizing hormone (promotes testosterone secretion) are examples of these hormones that are associated with high-quality semen in physically active men [18].

Furthermore, previous research has shown that, in contrast to what happens with more intense training (i. e. high intensity exercise) and some forms of training (i. e. cycling), moderate-intensity physical activity either positively influences basal values of such hormones or at the very least does not have

negative effects on them [19]. Male fertility may be adversely impacted by using high-intensity cycling, as it was demonstrated that the levels of seminal cytokines (interleukin-1, interleukin-6, and interleukin-8) increased and/or remained high after 30-days recovery from high-intensity cycling and that semen parameters (volume, sperm motility, sperm morphology, sperm concentration, and the number of spermatozoa) decreased during this 30-day period [20].

On the other hand, long-term moderate-intensity exercise can enhance pregnancy rates in wives of men with low seminal quality, improve seminal proinflammatory cytokines and redox homeostasis, attenuate seminal peroxidative biomarkers and DNA fragmentation index, improve standard semen quality parameters, and increase activity and concentration of seminal enzymatic anti-oxidants [21].

Exercising at a moderate pace may replace or support the suggested treatment, antioxidant therapies, in men with low semen quality due to the anti-oxidative properties of moderate-intensity exercise. Moderate-intensity exercise may result in a more proper environment for the sperm production processes due to the modest/moderate production of free radicals used in the anti-oxidative activities within testicles, in contrast to the high production rate of free radicals during high-intensity exercise that induces oxidative damage and tissue injury [22].

COVID is associated with low semen quality due to the low production of antioxidative enzymes [13, 14]. The induction of antioxidant enzymes via moderate-intensity exercise seems to be related to the activation of spermatogenesis-related factors such as nuclear factor kappa B and mitogen-activated protein kinase [23]. These factors not only improve spermatogenesis but also enhance sperm functions (motility and fertilization potential), hence the selection of moderate-intensity exercise programs may be more suitable than high-intensity ones to improve semen quality in men with low semen quality [18].

COVID is associated with high inflammatory markers and cytokines within different body parts/systems including testes [13, 14]. The anti-inflammatory effect of lifelong or long-term moderate exercise training in the testis is confirmed by decreased levels of pro-inflammatory mediators/markers, (interleukin-1 and tumor necrosis factor- α) and elevated levels of testis anti-inflammatory markers (interleukin-10 and transforming growth factor α). Testicular functions are promoted by inhibiting or lowering oxidative stress and inflammation as a response to long-term exercise training. Indeed, in experimental studies, testosterone levels in the serum and testes are higher in rats that were exercised continuously. Higher levels of two steroidogenic enzymes, steroidogenic acute regulatory protein and Cyp11 α , which are in charge of the initial stages of steroidogenesis, are found in exercised rats more than in sedentary rats. In addition, an increased number of Leydig cells and spermatogonia in seminiferous tubules are reported. The above-mentioned observations suggest increased testosterone and semen production/quality in exercised men [24].

Exercise-induced weight loss may improve post-COVID metabolic dysfunctions such as insulin resistance, elevated

leptin and lipids, increased systemic inflammatory markers, and central obesity [25] (the source of increased aromatase production which increases testosterone conversion to estrogen). Improvement in these metabolic dysfunction increases testosterone production which may increase semen quality/production [26] in post-COVID men with low semen quality.

Additionally, complementary therapies [27] including physical activity levels and exercise regimens are well-known moderators of the clinical symptoms and prognosis in many chronic diseases [28], including post-COVID-related issues including fatigue, chest pain, sleeplessness, coughing, weakened immunity, dyspnea, etc. The psychological conditions (stress, sadness, and anxiety) that are thought to contribute to reduced semen quality in men may be improved by treating these post-COVID symptoms.

Additionally, exercise may strengthen the immune system, which is typically impaired in post-COVID men with reproductive/genital system issues. The following are some of the hypothesized mechanisms by which exercise may boost immunity in different body parts including the reproductive/genital system: (a) increasing T-lymphocytes, neutrophils, macrophages, and monocytes, which are essential components of the body's defense system against infectious diseases; (b) increasing immunoglobulin levels; and (c) preventing the rise of high circulating levels of C-reactive protein and pro-inflammatory markers [13, 14]. Correction of systemic inflammatory milieu may be associated with improvement in the localized testicular inflammation, hence sperm production and quality may improve.

A cardiopulmonary exercise test is a very needed prerequisite before incorporating post-COVID men in a structured physical program to detect the maximum affordable level of exercise by every patient. The physical status of the recovering men may be impaired by the severity level of COVID-19 affection and/or drugs consumed during the course of the disease and/or recovery phases. Selecting men who recovered from mild or moderate attacks of COVID are good candidates [13, 14] for searching the effect of exercise on low semen quality because they can safely tolerate the performance of cardiopulmonary exercise tests or exercise sessions.

Also, selecting walking programs is safe than other activities such as cycling. Cycling may raise testicular tissue heat and mechanical trauma which induces inflammatory cascades within testicular tissues that negatively impact anti-oxidants and the health of seminal parameters of subjects involved in long-term cycling programs [20], hence avoiding cycling activities in exercise programs directed to post-COVID men with low semen quality is preferred but this suggestion needs a future investigation.

Designing supervised physical activity programs with or without antioxidant agents may be suggested to decrease the negative impact of COVID on semen quality and parameters, especially in those with concomitant cardiovascular comorbidities (diabetes and obesity) but the intensity of exercise (moderate or high) and form of exercise (walking, swimming, resistance exercise, etc.) need confirmed investigations in future exercise studies dealing with post-COVID men with low semen quality.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Koç E., Keseroğlu B.B. Does COVID-19 worsen the semen parameters? Early results of a Tertiary Healthcare Center. *Urol Int* 2021;105(9–10):743–8. DOI: 10.1159/000517276
2. Yıldırım O., Gultekin M.H., Aygun G. et al. Changes of sperm parameters in men recovered from COVID-19: a comparison between pre-COVID and post-COVID period. *Eur Urol* 2022;81:S1206. DOI: 10.1016/S0302-2838(22)00893-4
3. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci* 2020;28(1):23–6. DOI: 10.1007/s43032-020-00261-z
4. Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2020;41(1):89–95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018
5. Xu J., Qi L., Chi X. et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod* 2006;74(2):410–6. DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776
6. Pecou S., Moinard N., Walschaerts M. et al. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertil Steril* 2009;91(3):933.e17–e22. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1755
7. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol* 2019;17(2):87–97. DOI: 10.1080/2090598X.2019.1599624
8. Selvam M.K.P., Sengupta P., Agarwal A. Sperm DNA fragmentation and male infertility. In: *Genetics of Male Infertility*. Ed. by M. Arafa, H. Elbardsi, A. Majzoub, A. Agarwal. Springer, Cham, 2020. P. 155–172. DOI: 10.1007/978-3-030-37972-8_9
9. Pan F., Xiao X., Guo J. et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020;113(6):1135–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
10. Sen Sharma D. Covid 19 and male infertility-how long should fertility treatment be deferred to overcome the postcovid changes in semen parameters and to restore male fertility? *Hum Reprod* 2022;37(Suppl 1):deac104.019. DOI: 10.1093/humrep/deac104.019
11. Pazir Y., Eroglu T., Kose A. et al. Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Andrologia* 2021;53(9):e14157. DOI: 10.1111/and.14157
12. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male* 2020;23(5):1416–24. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
13. Ismail A.M.A. Erectile dysfunction: the non-utilized role of exercise rehabilitation for the most embarrassing forgotten post-COVID complication in men. *Aging Male* 2022;25(1):217–8. DOI: 10.1080/13685538.2022.2108013
14. Ismail A.M.A. Post-COVID erectile dysfunction: the exercise may be a good considered complementary choice. *Am J Mens Health* 2022;16(4):15579883221114983. DOI: 10.1177/15579883221114983

15. Adeyemi D.H., Odetayo A.F., Hamed M.A., Akhigbe R.E. Impact of COVID 19 on erectile function. *Aging Male* 2022;25(1):202–16. DOI: 10.1080/13685538.2022.2104833
16. Ismail A.M.A., Abdelghany A.I. Effect of adding a 2-month consequent continuous and interval elliptical aerobic training to once-daily 5-mg tadalafil administration on erectile dysfunction in obese men. *Sex Disabil* 2022;40(1):129–39. DOI: 10.1007/s11195-021-09720-0
17. Ismail A.M.A., Shaaban Abd El-Azeim A. Response of erectile dysfunction to extracorporeal shock wave therapy in type 2 diabetic men. *Physiother Quart* 2022;30(4):77–80. DOI: 10.5114/pq.2022.121151
18. Vaamonde D., Da Silva-Grigoletto M.E., Garcia-Manso J.M. et al. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(9):3267–73. DOI: 10.1007/s00421-011-2304-6
19. White L.J., Dressendorfer R.H., Ferguson M.A., Wade C.E. Maintenance of testosterone status in fitness joggers after increased training mileage. *Eur J Appl Physiol* 2002;86(6):498–502. DOI: 10.1007/s00421-001-0575-z
20. Hajizadeh Maleki B., Tartibian B. Long-term Low-to-Intensive Cycling Training: Impact on Semen Parameters and Seminal Cytokines. *Clin J Sport Med* 2015;25(6):535–40. DOI: 10.1097/JSM.000000000000122
21. Hajizadeh Maleki B., Tartibian B. Moderate aerobic exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *Cytokine* 2017;92:55–67. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.01.007
22. Sachdev S., Davies K.J. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med* 2008;44(2):215–23. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.019
23. Kostaropoulos I.A., Nikolaidis M.G., Jamurtas A.Z. et al. Comparison of the blood redox status between long-distance and short-distance runners. *Physiol Res* 2006;55(6):611–6. DOI: 10.33549/physiolres.930898
24. Matos B., Howl J., Ferreira R., Fardilha M. Exploring the effect of exercise training on testicular function. *Eur J Appl Physiol* 2019;119(1):1–8. DOI: 10.1007/s00421-018-3989-6
25. Ismail A.M.A. Is there an effect of lifestyle changes on psoriasis-associated erectile dysfunction? *Am J Mens Health* 2022;16(5):15579883221128117. DOI: 10.1177/15579883221128117
26. Ismail A.M.A., Abdelghany A.I., Atef H. Response of testosterone and semen parameters to a 14-week aerobic training in sedentary obese men with hyperglycaemia. *Physiother Quart* 2023;31(1):28–33. DOI: 10.5114/pq.2023.123525
27. Ismail A.M.A. Complementary role of Benson's relaxation technique in post orgasmic illness syndrome. *Aging Male* 2023;26(1):2174511. DOI: 10.1080/13685538.2023.2174511
28. Ismail A.M.A. Is there a role for exercise in men suffering from HIV-induced erectile dysfunction. *Aging Male* 2023;26(1):2174512. DOI: 10.1080/13685538.2023.2174512

ORCID автора / ORCID of author

A.M.A. Ismail: <https://orcid.org/0000-0003-1447-8817>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. No potential conflict of interest was reported by the author.



ПРОЕКТ И ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ ОХРАНЫ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ И СБЕРЕЖЕНИЯ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

PROJECT AND JUSTIFICATION FOR CREATION OF REGIONAL CENTERS FOR MAINTENANCE OF MALE HEALTH AND PRESERVATION OF MALE POPULATION IN RUSSIA

ПРЕДИСЛОВИЕ

Андрология – это уже не урология, но, чтобы стать андрологом, нужно первоначально быть урологом.

Сейчас в России ни в одном университете и НИИ нет кафедр и отделений андрологии, хотя уже Минобрнауки утверждена научная специальность «урология и андрология». В РАН выделены академические места по андрологии.

В Москве цикл по андрологии проводится в среднем 2 раза в год. В вузах таких городов, как Санкт-Петербург, Краснодар, Ростов-на-Дону, Екатеринбург и др., курсов повышения квалификации по андрологии нет.

Исходя из постулата, что андрология – это уже не урология, должна строиться концепция организации центров охраны мужского здоровья для сбережения мужского населения России.

Андрология – качественно отличающаяся от урологии медицинская специальность, и поэтому в клинических подразделениях она не должна находиться в составе урологии. Как показал опыт предыдущих двух десятилетий, андрология не прижилась в составе урологических отделений, и этому есть логичное объяснение.

Урология и андрология – преимущественно хирургические специальности. Но в урологии преобладают такие технологии, как трансуретральная, перкутанная, лапароскопическая и роботическая хирургия. Основой андрологии является генитальная хирургия, которая опирается на пластическую хирургию, микрохирургию и имплантационные технологии. Генитальная хирургия при кажущейся простоте чрезвычайно сложна и требует не только особенных хирургических навыков и оборудования, но и иного клинического мышления.

Нужно отметить важную социальную значимость андрологии, которая отличает ее от других медицинских специальностей. Одной из важнейших целей и задач андрологии является сохранение и улучшение репродуктивного потенциала мужского населения России.

Создание региональных центров охраны мужского здоровья в системе здравоохранения РФ юридически обосновано: приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей...» андрологии присвоен шифр научной специальности 3.1.13. Урология и андрология. Это означает, что андрология как наука приобрела самостоятельность.

Создание центров охраны мужского здоровья должно явиться основой формирования национальной программы по охране мужского здоровья. Такие программы уже существуют в Австралии, Великобритании, Иране, Малайзии.

Теперь, дорогие коллеги, слово и дело за нами!

***Щеплев П.А., д.м.н., профессор, президент ПААР,
главный редактор журнала «Андрология и генитальная хирургия»***



ПРОЕКТ И ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ ОХРАНЫ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ И СБЕРЕЖЕНИЯ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

PROJECT AND JUSTIFICATION FOR CREATION OF REGIONAL CENTERS FOR MAINTENANCE OF MALE HEALTH
AND PRESERVATION OF MALE POPULATION IN RUSSIA

Разработан в соответствии с национальным проектом «Демография»

*УТВЕРЖДЕН президиумом Совета при Президенте Российской Федерации
по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24.12.2018 № 16)*

«Сохранение населения, здоровье и благополучие людей»

Из Указа Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474

**«Подавляющая часть смертей среди трудоспособного населения – 80 % – приходится
на мужчин»**

Вице-премьер Татьяна Голикова (из выступления 05.09.2021)

Содержание

- Глава 1.** Андрология. Охрана мужского здоровья. Определение и взаимосвязь понятий и формулировок
- Глава 2.** Обоснование создания региональных центров охраны мужского здоровья и сбережения мужского населения
- Глава 3.** Трудно быть мужчиной!
- 3.1. Уязвимости мужского организма
- 3.2. Мужское здоровье – игнорируемое неравенство
- Глава 4.** Идеология ЛГБТ – глобальная угроза гендерной бинарности.
- Глава 5.** Цели и задачи центра охраны мужского здоровья
- Глава 6.** Уникальные научно-клинические подразделения
- 6.1. Научно-клиническое подразделение ургентной андрологии (мужская скорая помощь)
- 6.2. Научно-клиническое подразделение генитальной и уретральной хирургии, изучения патологии пениса и уретры
- 6.3. Научно-клиническое подразделение мужской репродукции
- 6.4. Научно-клиническое подразделение подростковой андрологии
- 6.5. Научно-клиническое подразделение диагностики и лечения орфанных андрологических заболеваний.
- Глава 7.** Уникальные лабораторно-клинические проекты.
- 7.1. Лабораторный паспорт мужского здоровья
- 7.2. Аутотестирование мужской фертильности.

Глава 1. Андрология. Охрана мужского здоровья. Определение и взаимосвязь понятий и формулировок

Андрология

Андрология — это наука, изучающая заболевания мужчин и в особенности заболевания мужских половых органов.

(Webster's New Millennium Dictionary of English, 2005 г.)

Андрология — отрасль науки и медицины, предмет которой мужские половые функции в физиологических и патологических условиях.

(Положения Европейской академии андрологии, 1992 г.)

Андрология — это медицинская специальность, задачи которой направлены на изучение и лечение патологии мужского организма, но прежде всего заболеваний мужских половых органов.

(Профессиональная ассоциация андрологов России, журнал «Андрология и генитальная хирургия», 2005 г.)

Охрана мужского здоровья

Это система мер национального здравоохранения, включающая медицинские, социальные, организационные мероприятия и демографические проблемы мужского населения на государственном уровне.

Андрология — ключевая медицинская составляющая в системе стратегии охраны мужского здоровья. Андрология — старая и одновременно новая наука и специальность.

- В 1877 г. в Москве, впервые в России и мире, была организована андрологическая клиника (клиники Девичьего поля Московского университета, ныне Сеченовский Университет).
- Гинекология как специальность была выделена на 140 лет ранее, в 1737 г., в Париже Королевской хирургической академией.

(J. of Andrology, Niemi M., 1987, 8.4)

Медицинская и социальная значимость андрологии (науки о мужском здоровье)

С учетом демографических проблем в нашей стране формирование андрологии как самостоятельной специальности и науки отвечает вызову времени.

Давно создана сеть специализированных гинекологических учреждений. При этом практически отсутствуют центры по изучению и лечению патологии мужского здоровья.

- Становление и развитие андрологии предполагает три ключевых фактора — идеи, люди, готовые реализовать эти идеи, и современные специализированные центры.

(Академик И.И. Дедов. Андрология, 2005 г.)

Глава 2. Обоснование создания региональных центров охраны мужского здоровья и сбережения мужского населения

Задачей центров должны стать **охрана мужского здоровья и сбережение мужского населения России.**

Организационные цели:

- определить значимость андрологии как важнейшей медицинской составляющей в стратегии охраны мужского здоровья;
- стандартизировать и внедрить современные консервативные, хирургические и высокотехнологичные методы лечения андрологических заболеваний;
- разработать и внедрить меры профилактики уязвимостей мужского организма;
- разработать и внедрить лабораторный паспорт мужского здоровья;
- внедрить массовое аутотестирование мужской фертильности взрослого населения;

- организовать специализированную службу и клиническое подразделение urgentной андрологии (мужской скорой помощи);
- создать службу и клиническое подразделение подростковой андрологии;
- разработать меры профилактики и восстановления фертильности пациентов с онкологическими заболеваниями;
- организовать научно-клиническое подразделение генитальной и уретральной хирургии, изучения патологии пениса и уретры;
- разработать предложения для МЗ РФ по разработке национальной политики в области охраны мужского здоровья.

Глава 3. Трудно быть мужчиной!*

3.1. Уязвимости мужского организма

1. 298 лекарственных средств имеют побочные эффекты, отрицательно влияющие на репродуктивную и сексуальную функцию мужчин.
2. Высокий уровень травматизма мужских половых органов за счет их наружного анатомического расположения.
3. Кризис среднего возраста и, как следствие, возникновение депрессии, потеря интереса к жизни, суициды (5-кратно чаще, чем у женщин), развитие психосоматических заболеваний.
4. Ослабление гендерной маскулинности. Постепенная феминизация мужского пола на фоне влияния ЛГБТ и нарастающей агрессии феминисток против сексуально активных мужчин.
5. Мужчины характеризуются более рискованным и небрежным отношением к своему здоровью. Они в 4 раза реже, чем женщины, обращаются к врачу, необоснованно считая себя здоровыми, либо скрывают свои проблемы. Это приводит к увеличению инвалидности и смертности от предотвратимых заболеваний.
6. Подростки 14–18 лет, как будущие мужчины, оказались в «серой зоне» в плане оказания андрологической помощи, а врачи – в патовой ситуации. Детский уролог-андролог некомпетентен в лечении приобретенных «взрослых» болезней, а уролог юридически не имеет права лечить детей до 18 лет.
7. Отсутствует преемственность в лечении и реабилитации детей, перенесших операции на генита-

лиях и уретре в детском возрасте, при переходе под наблюдение уролога.

8. Отсутствует преподавание андрологии (основ мужского здоровья) в вузах и на факультетах усовершенствования врачей, как следствие, врачи не имеют необходимых знаний и навыков.

3.2. Мужское здоровье – игнорируемое неравенство

1. Гендерное равенство в медицине не означает конкуренцию в оказании медицинской помощи между мужчинами и женщинами. В здравоохранении сейчас смещены акценты в сторону охраны женского здоровья. А профилактике и лечению заболеваний, присущих мужскому организму, не уделяется достаточного внимания.
2. Давно уже существует сеть специализированных гинекологических учреждений. При этом отсутствуют центры изучения и лечения патологии мужского организма.
3. Ввиду огромной разницы в средней ожидаемой продолжительности жизни (12 лет!) между мужчинами и женщинами в РФ имеет место регрессивный тип населения с преобладанием пожилых женщин.
4. Отсутствует национальная программа по охране мужского здоровья. Понятие «мужское здоровье» ошибочно отождествляется только с репродуктивным здоровьем по аналогии с женской репродукцией.

Глава 4. Идеология ЛГБТ – глобальная угроза гендерной бинарности

Факторы, приводящие к размыванию гендерной бинарности

- Однополые браки и введение понятия «третий пол» в ЕС и США.
- Выбор пола ребенка при рождении и соответствующее воспитание на усмотрение родителей вопреки гендерной принадлежности.
- Усыновление детей однополыми парами.

Решения ВОЗ как один из факторов расширения влияния ЛГБТ

- Трансгендерность (транссексуализм), категория «Расстройства половой идентификации» в послед-

ней редакции МКБ-10 (2020 г.) выведена из категории психических заболеваний и трактуется как вариант нормы под названием «половая дисфория».

- Врачебное сообщество теперь не может официально заниматься лечением трансгендеров.

ЛГБТ и демографический кризис

- Для представителей ЛГБТ характерна нерепродуктивная сексуальная практика (ложное бесплодие).
- Мужчины, которым сделан трансгендерный переход (медикаментозный, хирургический), являются абсолютно бесплодными.

*Термин «мужчина» относится ко всем возрастным группам мужского пола.



Трансгендеры не доживают до старости. Продолжительность жизни составляет не более 50 лет с учетом смены пола, вопреки биологическим законам.

У трансгендеров происходит разбалансирование функций внутренних органов и систем организма

вследствие сложного хирургического вмешательства — удаления наружных половых органов и гормональных желез, на фоне постоянной заместительной гормональной терапии.

Глава 5. Цели и задачи центров по охране мужского здоровья

Цели

1. Восстановить гендерное равенство в оказании специализированной медицинской помощи, профилактике и социализации мужчин, страдающих андрологическими заболеваниями.
2. Определить значимость андрологии как важнейшей медицинской составляющей в стратегии охраны мужского здоровья.
3. Добиться существенного сокращения разницы средней ожидаемой продолжительности жизни между мужчинами и женщинами до уровня европейских показателей.
4. Создать государственную концепцию отечественного здравоохранения по охране мужского здоровья, основанную на достижениях и перспективах медицины будущего.
5. Разработать дорожную карту по выделению андрологии в отдельную медицинскую специальность на основе опыта центра охраны мужского здоровья.
6. Определить демографический потенциал мужского населения путем массового скрининга фертильности (аутотестирование эякулята).
7. Определить целевые группы населения, имеющие повышенный риск развития андрологических заболеваний.
8. Сформировать современную концепцию медицинской восстановительной реабилитации мужчин в системе санаторно-курортного лечения.
9. Создать филиалы центра охраны мужского здоровья.

Задачи

1. Определить значимость андрологии как важнейшей медицинской составляющей в стратегии охраны мужского здоровья.

2. Стандартизовать и внедрить современные консервативные, хирургические и высокотехнологичные методы лечения андрологических заболеваний.
3. Разработать меры профилактики уязвимостей мужского организма.
4. Разработать и внедрить лабораторный паспорт мужского здоровья.
5. Внедрить массовое аутотестирование мужской фертильности взрослого населения (технология аналогична тесту на беременность).
6. Организовать специализированную службу и клиническое подразделение urgentной андрологии (мужской скорой помощи).
7. Создать службу и клиническое подразделение подростковой андрологии с сертифицированными врачами по андрологии, урологии и детской урологии-андрологии.
8. Создать научно-клиническое подразделение по профилактике и восстановлению фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями.
9. Создать научно-клиническое подразделение для разработки профилактических, диагностических, лечебных мероприятий андрологического направления у профессиональных спортсменов.
10. Внедрить методы медицинской помощи пациентам ЛГБТ с учетом специфики урогенитальной патологии и репродуктивных проблем.
11. Разработать перспективные направления для научной деятельности центров.
12. Разработать учебные программы и организовать курсы обучения врачей основам андрологии как новой медицинской специальности.

Глава 6. Уникальные научно-клинические подразделения

6.1. Научно-клиническое подразделение ургентной андрологии (мужская скорая помощь)

Организация службы мужской скорой помощи и клинического подразделения ургентной андрологии является важным проектом в системе охраны мужского здоровья.

Ургентная андрологическая патология состоит из 6 основных разделов, классифицированных по этиопатогенетическому принципу.

В эти разделы суммарно входят 33 нозологические формы и патологических состояния.

Важно отметить, что практически вся ургентная андрологическая патология требует незамедлительных инвазивных вмешательств, включая хирургическое лечение в специализированном отделении.

Отсроченная медицинская помощь влечет за собой необратимые последствия, вплоть до полной утраты половых органов.

Только в 30 % ургентной андрологической патологии происходит полное излечение без последствий и осложнений даже при своевременном лечении.

На первом этапе оказания помощи такому контингенту речь идет о спасительных мерах против необратимых нарушений в целях предотвращения утраты гениталий и устранения опасности для жизни мужчины.

Более чем 70 % пациентов после устранения факторов, угрожающих жизни мужчины, и драматических последствий для органа (некроз, гематомы, мочевого затек и пр.) в последующем по мере заживления и стихания острого процесса всегда требуется реабилитация в виде восстановительных и реконструктивных операций. Эти операции должны проводиться в этом же центре для соблюдения этапности и преемственности лечения. Это является важным фактором маршрутизации.

6.2. Научно-клиническое подразделение генитальной и уретральной хирургии, изучения патологии пениса и уретры

Половой член является уникальным органом по своему анатомическому строению и функциональному предназначению. Его значимость для мужского организма медицинским сообществом недооценена, а публично анатомическое название этого органа вызывает ложную стыдливость.

Половой член для мужчины имеет четыре предназначения:

- эректильная (половая) функция;
- мочеиспускание;
- эстетическое значение (внешний вид, размеры, состояние кожных покровов и головки, отсутствие изъязнов);

- символ маскулинности (культ фаллоса в истории человечества).

Реальное понимание значимости пениса для мужского организма ставит его в один ряд с жизненно важными внутренними органами. А лечение врожденной и приобретенной генитальной патологии требует особых знаний, опыта и хирургического мастерства.

Традиционно в общественном сознании считается, что простата является самым важным мужским органом (второе сердце мужчины), а пенису отводилась только половая функция. Однако по значимости для мужского организма, сложности анатомического строения и функциональной нагрузке половой член в организме мужчины, наряду с предстательной железой и органами мошонки, имеет приоритетное значение. Это становится очевидным при оценке значимости этих органов по четырем представленным критериям.

6.3. Научно-клиническое подразделение мужской репродукции

Одна из причин ухудшения демографической ситуации в стране – увеличение числа бесплодных пар. Мужское бесплодие служит мультифакторной проблемой, требующей привлечения специалистов смежных областей, таких как урологи, эндокринологи и гинекологи, прошедших специальное обучение по андрологии и имеющих опыт диагностики и лечения мужского бесплодия.

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- злокачественные опухоли;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы;
- нарушение эрекции и эякуляции.

По определению ВОЗ, бесплодие, или инфертильность, – это отсутствие в течение года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства.

Напротив, фертильность – это способность вызывать беременность.

Лечение по поводу инфертильности возможно и ранее 1 года, в зависимости от полученных результатов медицинского, сексуального и репродуктивного анамнеза, возраста, данных объективного и диагностического обследования.

Плодовитость — это вероятность рождения живого ребенка, зачатого в течение 1 менструального цикла.

Согласно данным литературы, плодовитость снижается почти в 2 раза у женщин в возрасте после 30 лет по сравнению с 20-летними и резко — после 35 лет, а у мужчин — после 40–50 лет.

Количество бесплодных браков в России в настоящее время колеблется в разных регионах от 17 до 24 %, что, по данным ВОЗ, служит критическим уровнем в аспекте демографии.

6.4. Научно-клиническое подразделение подростковой андрологии

В современном обществе происходят ранние взросление и социализация подростков, что объясняется тектоническими изменениями в обществе и информационном пространстве. Это приводит к ранней сексуальной активности и, как следствие, к возникновению у подростков болезней взрослых мужчин. Но при этом подросткам в полной мере не оказывается необходимая андрологическая помощь.

Лечение мужских заболеваний не входит в компетенцию детского врача — уролога-андролога, а взрослый уролог-андролог не имеет юридических полномочий заниматься лечением подростков в силу перечисленных нормативных документов. Отсюда усугубление сексуальной дисфункции и возникновение вторичных психологических нарушений, хронизация воспалительных заболеваний в репродуктивной системе.

Необходимо в этом возрасте начинать выстраивать преемственность перехода под наблюдение от детского врача к взрослому врачу (Приказ МЗ РФ от 05.05.1999 № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста»), при которой возможны совместное наблюдение, лечение и реабилитация. Особенно это касается подростков, которые были оперированы в детском возрасте по поводу генитальной патологии (скрытый половой член, искривление полового члена, гипоспадия, эписпадия, врожденные аномалии развития пениса и др.).

По данным ВОЗ, 1 из 20 подростков страдает инфекцией, передаваемой половым путем.

Поведенческие факторы риска:

- дебют сексуального опыта в возрасте 13–14 лет — 7 %, 14 лет — 27 %, 15 лет — 23 %, 16 лет — 24 %;
- промискуитет;
- множество половых партнеров (наличие 1–2 партнера — 41 %, 3–5 партнеров — 28 %, более 6 — 31 %);
- оральные секс;
- злоупотребление наркотиками и алкоголем;
- отказ от использования любых форм защиты;
- ограниченный доступ к медицинской помощи и/или негативное ее восприятие.

Создание подразделения подростковой андрологии позволит избежать хронизации врожденных и приоб-

ретенных болезней, развития осложнений и вторичных психологических расстройств.

Это позволит проводить профилактику и лечение дебютантных сексуальных расстройств, а правильно выстроенная психотерапия позволит минимизировать влияние пропаганды ЛГБТ.

6.5. Научно-клиническое подразделение диагностики и лечения орфанных андрологических заболеваний

Орфанными заболеваниями (*orphan disease* — редкие болезни) считаются заболевания, которые встречаются у небольшого числа людей относительно общей численности населения.

Орфанные заболевания — одна из актуальных проблем современной медицины, так как практикующие врачи, встречаясь с такими пациентами, не могут поставить правильный диагноз из-за скудности сведений в доступной литературе. Законодательное закрепление термина *orphan disease* впервые произошло в США в январе 1983 г. при принятии закона «Orphan Drug Act».

Данный закон предназначен для помощи фармацевтическим организациям, которые разрабатывают препараты для лечения редких заболеваний. Согласно этому закону, такие организации могут продавать свои препараты без конкурса в течение 7 лет, кроме того, они имеют налоговые льготы на клинические испытания.

В нашей стране понятие «орфанные заболевания» регламентировано Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации». Согласно ст. 44 закона, орфанными считаются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тыс. населения.

Перечень орфанных заболеваний, с которыми может встретиться уролог или андролог в своей практике чаще относительно других специальностей, отражен в документе, размещенном на сайте МЗ РФ (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechenredkih-orfannyh-zabolevaniy>).

Согласно мировой статистике, орфанные заболевания встречаются у 2 % населения в мировой популяции. На сегодняшний день зарегистрировано более 7000 орфанных заболеваний в мире, причем не менее чем 50 % случаев у детей.

В Российской Федерации, при установленной законодательно частоте, редкими болезнями страдают не менее 2 млн человек.

В последние годы среди различных специальностей в медицине наблюдаются попытки классификации, оптимизации диагностики и совершенствования тактики лечения пациентов с редкими заболеваниями. Представленный раздел является научным подразделением, которое будет изучать редкие заболевания, встречающиеся в андрологии.

Глава 7. Уникальные лабораторно-клинические проекты

7.1. Лабораторный паспорт мужского здоровья

Паспорт мужского здоровья должен включать следующие параметры:

1. Анализ эякулята — ключевые параметры как показатели мужского здоровья.
2. Гормонально-лабораторная диагностика в андрологии.
3. Онкомаркеры, характерные для заболеваний мужского организма.
4. Лабораторные генетические показатели.
5. Показатели ферментов в мужском организме.
6. Лабораторные предикторы заболеваний мужского организма.
7. Лабораторная диагностика алкогольной и наркотической зависимости.
8. Лабораторный контроль допинга и анаболических гормонов в спорте.

Сегодня возможно составить расширенный лабораторный паспорт мужского здоровья, который может касаться большинства групп населения как по возрасту, так и профессиональным принадлежностям.

При формировании расширенного анализа эякулята возможно получить маркеры различных заболеваний или прогнозировать таковые — онкомаркеры, генетические заболевания, вплоть до прогнозирования продолжительности жизни.

Несмотря на широкие диагностические возможности современных лабораторий, информация, которую получают врачи, составляет не более 30 % диагностического потенциала эякулята (преимущественно это оценка фертильности и диагностика генитальных инфекций).

«Семенная жидкость является уникальным биомаркером общего состояния мужского здоровья. По анализу эякулята можно определить генетические,

инфекционные, хронические соматические заболевания, скрытую патологию. Некоторые параметры эякулята могут служить предиктором онкопатологии, нарушения обмена веществ, а также позволяют прогнозировать продолжительность жизни мужчины» (Tony Chen, Federico Belladelli et al., 2021).

Разработка лабораторного паспорта мужского здоровья на основе расширенного анализа эякулята может явиться прорывом в неинвазивной оценке состояния мужского здоровья, выявлении скрытых заболеваний и прогнозировании продолжительности жизни.

7.2. Аутотестирование мужской фертильности

Аутотестирование мужской фертильности по простоте выполнения и информативности сравнимо с тестом на беременность, а по значимости этот скрининг может совершенно по-иному и масштабно оценить проблему медицинской демографии в нашей стране, связанную с мужским фактором.

Огромное значение в использовании аутотестирования играет этический фактор. Мужчина не должен заниматься сбором эякулята в лаборатории. Вся диагностическая процедура выполнима в домашних условиях. Аутотестирование позволит:

- оценить демографический потенциал мужского населения путем массового скрининга фертильности;
- оценить фертильность мужчины до вступления в брак, что позволит избежать распада семей, связанного с мужским бесплодием;
- проводить профилактику и лечение бесплодия на ранних стадиях, что поможет определить демографический потенциал мужского населения путем массового скрининга фертильности (аутотестирование эякулята).

П.А. Щеплев, Н.П. Наумов