

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

2023 / ТОМ 24

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№3

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
№ 3
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

Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

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. № 3. 1–112.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 91731.
Отпечатано в типографии
"LIDER PRINT".
142104, Московская обл., г. Подольск,
ул. Свердлова, 26.
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. Potemin 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. Vodinh. 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.

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
Онлайн-версия журнала доступна по адресу: <http://www.abvpress.ru/ru>

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

САРКОМЫ
костей, мягких тканей и опухоли кожи

ОНКО ПАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

КЛИНИЦИСТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Тазовая хирургия и онкология

СА
A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

MD-ONCO
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство и гинекология
СЕГОДНЯ

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ



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

Аникиев Александр Вячеславович, к.м.н., детский хирург, детский уролог-андролог отделения детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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.

VOL. 24
№ 3
2 0 2 3

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*

*Designer and maker-up E.V. Stepanova
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.**

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

Andrology and genital surgery.
2023. Vol. 24. No 3. 1–112.

© PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the LIDER PRINT.

26 Sverdlova St., Podolsk,

Moscow region, 142104.

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

Anikiev, Alexander V., MD, PhD, pediatric urologist-andrologist, pediatric surgeon of the Department of Pediatric Surgery of the National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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 22

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

- М.В. Епифанова, А.А. Костин, Е.В. Гамеева, К.Р. Иконова, С.А. Артеменко, А.А. Епифанов, В.Б. Черных*
Генетические предикторы болезни Пейрони: обзор литературы 23
- И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, А.В. Смирнов*
Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина 33
- Л.Е. Белый*
Перспективы перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите 42
- Н.П. Наумов, П.А. Щеплев, В.В. Ипатенков, Я.А. Столетов, А.В. Коньшев, Д.С. Базунов*
Связь ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и мужской фертильности: обзор литературы 50
- А.И. Рыжков, С.Ю. Соколова, И.С. Шорманов*
Может ли оценка уровня антимюллерова гормона в семенной плазме и сыворотке крови быть полезной в диагностике мужского бесплодия? (Обзор литературы) 56

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- А.В. Проскура, Ю.Г. Аляев, В.В. Борисов, Д.В. Бутнару, Л.М. Рапопорт, Е.С. Сирота, А.Ю. Суворов, Д.Н. Фиев, Е.В. Шпоть, Е.А. Безруков, М.Э. Еникеев, Г.Н. Акоюн, Д.О. Королев, А.А. Воробьев, М.М. Черненький, И.М. Черненький, Х.М. Исмаилов, З.С. Шомужимова*
Оценка функционального состояния почек до и после резекции по поводу односторонней опухоли с помощью математической обработки данных компьютерной томографии с контрастированием 66
- С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Т.Б. Бицоев, А.Х. Тамбиев, А.О. Токарева, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич*
Липидомный анализ семенной плазмы в диагностике мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле 75
- Л.М. Синельников, В.В. Протоцак, П.А. Бабкин, Н.П. Кушиниренко, П.О. Кислицын, Е.И. Проскуревич, Т.Н. Гасанбеков, Д.А. Галюк*
Ретроградная сагиттальная уретрография в диагностике стриктур уретры: взгляд под другим углом 82
- Б.К. Комяков, М.В. Шевнин, В.А. Тарасов, Т.Х. Назаров, Е.С. Шпиленя, И.В. Рычков*
Оперативная коррекция вестибуло-вагинальной фрикционной дислокации уретры при посткоитальном цистите 89



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Капто, А.С. Панков

Образование позвоночного остеофита после стентирования левой общей подвздошной вены. Клинический случай 95

*С.И. Сулейманов, З.А. Кадыров, Д.А. Федоров, А.С. Бабкин, А.М. Агузаров,
А.В. Бабкина*

Тромбоз тестикулярной вены с исходом в инфаркт яичка. Клинический случай 101

*М.Ю. Гвоздев, А.О. Арефьева, Е.А. Прилепская, Е.К. Лазарева, М.И. Дианов,
А.К. Ахмедов*

Парауретральная фиброаденома вульвы: клинический случай. 107

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

Книжная новинка. Монография Е.Е. Брагиной «Интерпретация спермограммы. Структура и функция сперматозоидов в норме и при нарушении фертильности» 112



CONTENTS

WORLD ANDROLOGY ONLINE

Digest of international publications 22

REVIEW

M.V. Epifanova, A.A. Kostin, E.V. Gameeva, K.R. Ikonova, S.A. Artemenko, A.A. Epifanov, V.B. Chernykh
Genetic predictors of Peyronie's disease: review 23
I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, A.V. Smirnov
Andrological aspects of prolactin secretion disorders. 33
L.E. Belyi
Prospects of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. 42
N.P. Naumov, P.A. Shcheplev, V.V. Ipatenkov, Ya.A. Stoletov, A.V. Konyshchev, D.S. Bazunov
The relationship of phosphodiesterase 5 inhibitors and male fertility: literature review 50
A.I. Ryzhkov, S. Yu. Sokolova, I.S. Shormanov
Can evaluation of seminal plasma and serum anti-Müllerian hormone be useful in the diagnosis of male infertility? (literature review) 56

ORIGINAL REPORT

A.V. Proskura, Yu.G. Alyaev, V.V. Borisov, D.V. Butnaru, L.M. Rapoport, E.S. Sirota, A.Yu. Suvorov, D.N. Fiev, E.V. Shpot, E.A. Bezrukov, M.E. Enikeev, G.N. Akopyan, D.O. Korolev, A.A. Vorobiev, M.M. Chernenkiy, I.M. Chernenkiy, Kh.M. Ismailov, Z.S. Shomukimova
Assessment of the kidney functional state prior and after partial nephrectomy for a unilateral tumor using mathematical processing of computed tomography data with contrast enhancement 66
S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, T.B. Bitsoev, A.Kh. Tambiev, A.O. Tokareva, V.V. Chagovets, N.L. Starodubtseva, V.E. Frankevich
Lipidomic analysis of seminal plasma in work-up of varicocele-associated male infertility 75
L.M. Sinelnikov, V.V. Protoshchak, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, P.O. Kislitsyn, E.I. Proskurevich, T.N. Gasanbekov, D.A. Galyuk
Retrograde sagittal urethrography in diagnostics of urethral stricture disease: shifting the focus 82
B.K. Komyakov, M.V. Shevnin, V.A. Tarasov, T.Kh. Nazarov, E.S. Shpilnaya, I.V. Rychkov
Surgical correction of vestibulo-vaginal frictional dislocation of urethra in postcoital cystitis. 89



CLINICAL CASE

A.A. Kapto, A.S. Pankov

Vertebral osteophyte formation after stenting of the left common iliac vein. Clinical case 95

S.I. Suleymanov, Z.A. Kadyrov, D.A. Fedorov, A.S. Babkin, A.M. Aguzarov, A.V. Babkina

Thrombosis of the testicular vein with outcome in testicular infarction. Clinical case. 101

M.Y. Gvozdev, A.O. Arefyeva, E.A. Prilepskaya, E.K. Lazareva, M.I. Dianov, A.K. Akhmedov

Paraurethral fibroadenoma of the vulva: a clinical case 107

BULLETIN OF THE JOURNAL

New book. Monograph by E.E. Bragina “Semen analysis interpretation. Sperm structure and function in health and in abnormal fertility” 112

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.



Meeting the demand for fertility services: the present and future of reproductive endocrinology and infertility in the United States

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00780-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00780-X/fulltext)



Timing of intrauterine insemination: do we need ultrasound, or will artificial intelligence cope with the task?

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00772-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00772-0/fulltext)



Misuse of third party assisted reproductive technologies by participants and non-medical professionals or organizations: opinion of the Ethics Committee

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00643-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00643-X/fulltext)



Can semen quality affect reproductive outcomes?

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00764-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00764-1/fulltext)



Human factor

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00765-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00765-3/fulltext)



Anastrozole use in male infertility: potential for expanded use?

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00717-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00717-3/fulltext)



The authors' response: looking beyond "Promise and Danger"

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00782-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00782-3/fulltext)



Successful treatment of cryptozoospermia with repeated collection of semen samples

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00706-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00706-9/fulltext)



Mandatory fertility coverage: a decisive choice when morality, medicine, and money match

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00774-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00774-4/fulltext)



Psychological, social and sexual problems affecting men receiving treatment for male infertility: a systematic review and implications for clinical care

<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202282>



Author's answer: "A day in the life of an endocrinologist-reproductologist and infertility specialist – integration or dissolution?"

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00773-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00773-2/fulltext)



Robotic microsurgery in andrology: a systematic review

<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202295>

Генетические предикторы болезни Пейрони: обзор литературы

М.В. Епифанова^{1,2}, А.А. Костин¹, Е.В. Гамеева^{1,2}, К.Р. Иконова¹, С.А. Артеменко¹, А.А. Епифанов³, В.Б. Черных^{4,5}

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 проезд, 3;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Епифанова Майя Владимировна epifanova_maya@mail.ru

Болезнь Пейрони (БП) – заболевание, встречающееся у мужчин разного возраста, характеризующееся образованием в белочной оболочке полового члена доброкачественных фиброзных бляшек. Несмотря на то что сведения о эпидемиологии, этиологии и патогенезе БП противоречивы, выявлен ряд ассоциированных с ней заболеваний и семейные случаи БП, что наталкивает на мысль о возможной генетической предрасположенности к развитию данного заболевания. Исследований генетических факторов и молекулярных маркеров, связанных с риском развития БП, недостаточно, и результаты их неоднозначны. В данном обзоре литературы рассмотрены наиболее изученные потенциальные генетические факторы – предикторы БП, а именно: трансформирующий фактор роста $\beta 1$, миостатин, матриксные металлопротеиназы, белковые факторы, вовлеченные в Wnt-сигнальный путь, белки главного комплекса гистосовместимости, микроРНК (MiR-29b). Расширение возможностей ранней диагностики таких многофакторных заболеваний, как БП, позволит улучшить оценку риска их развития и эффективность лечения.

Ключевые слова: болезнь Пейрони, контрактура Дюпюитрена, генетические факторы предрасположенности, молекулярные маркеры, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, миостатин, матриксные металлопротеиназы, сигнальный путь Wnt, микроРНК, главный комплекс гистосовместимости

Для цитирования: Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и др. Генетические предикторы болезни Пейрони: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):23–32. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-23-32

Genetic predictors of Peyronie’s disease: review

M.V. Epifanova^{1,2}, A.A. Kostin¹, E.V. Gameeva^{1,2}, K.R. Ikonova¹, S.A. Artemenko¹, A.A. Epifanov³, V.B. Chernykh^{4,5}

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; 3rd Botkinskiy proezd, 117198 Moscow, Russia;

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁴Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

Contacts: Maya Vladimirovna Epifanova epifanova_maya@mail.ru

Peyronie’s disease (PD) is a benign fibrous lesion in the albuginea of the penis that can occur in men of various ages. Despite the fact that epidemiological and pathophysiological data on PD are contradictory, there are a number of comorbidities that suggest a genetic predisposition to this pathology. Genetic and molecular studies of PD are insufficient and their results are often contradictory. This literature review will consider the most studied and potential genetic

predictors of PD, namely: transforming growth factor $\beta 1$, myostatin, matrix metalloproteinases, Wnt signaling pathway, microRNAs (MiR-29b), major histocompatibility complex proteins (human leukocyte antigen). Expanding the possibilities of early diagnosis of the disease will increase the effectiveness of the treatment.

Keywords: Peyronie's disease, Dupuytren's contracture, genetic predictors, molecular markers, transforming growth factor $\beta 1$, myostatin, matrix metalloproteinases, Wnt signaling pathway, microRNA, major histocompatibility complex

For citation: Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V. et al. Genetic predictors of Peyronie's disease: review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):23–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-23-32

Введение

В 1753 г. французский хирург Франсуа Жиго де Ла Пейрони впервые описал фибропластическую индукцию полового члена как некие «преграды, мешающие нормальному семяизвержению». В настоящее время болезнь Пейрони (БП) определяют как многофакторное андрологическое заболевание, характеризующееся образованием фиброзных бляшек в белочной оболочке полового члена, приводящее к его искривлению, деформации, эректильной дисфункции, а также психоэмоциональным расстройствам [1, 2]. Следует отметить, что данные о частоте БП варьируют, поскольку они основаны на результатах отдельных исследований, проведенных в различных странах. Распространенность БП у половозрелых мужчин из общей популяции, по данным разных авторов, варьирует от 0,4 до 9 % в зависимости от исследованных групп мужчин и регионов. По данным М. Stuntz и соавт. (2016), частота диагностированной БП у половозрелых мужчин (18 лет и старше) составила 0,7 %, и у 11 % мужчин возможно ее наличие, при этом средний возраст пациентов, страдающих БП, составил 53 (19–83) года [3].

В настоящее время установлено, что развитие БП может быть связано с такими заболеваниями и нарушениями, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, дислипидемия и гипогонадизм [4–9]. В ряде исследований показана связь между БП и сниженным уровнем тестостерона. Так, например, S.A. Moreno и A. Morgentaler (2009) [4] обнаружили низкий уровень тестостерона у 74,4 % пациентов с БП. Также выявлена ассоциация БП с такими фиброматозными заболеваниями, как контрактура Дюпюитрена (КД) [4, 10], болезнь Леддерхозе, ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) [11]. Так, БП диагностируют у 4–26 % пациентов с КД, а ладонный фиброматоз отмечают у 8,3–39,0 % пациентов с БП [10]. Среди других факторов риска развития заболевания выделяют курение табака, злоупотребление алкоголем, перенесенные операции на органах малого таза, в том числе радикальную простатэктомию [12].

Для эффективного лечения БП необходима ранняя диагностика, включающая опрос, анамнестическое и физикальное обследование, анкетирование по опроснику БП (Peyronie's Disease Questionnaire), проведение

инструментальных (ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография полового члена) и лабораторных исследований [13]. В последние годы активно развивается новое направление поиска предикторов и ранней пресимптоматической диагностики различных полигенных заболеваний. Поэтому исследование генетических маркеров представляет особый интерес для оценки риска развития мультифакторных заболеваний, к которым относят и БП.

В настоящее время этиология и патогенез БП остаются недостаточно изученными. Имеется ряд исследований, которые демонстрируют наличие генетических факторов, определяющих развитие заболевания. Важное внимание в этом вопросе уделяется соматическому статусу и семейному анамнезу, так как наличие заболеваний, которые были описаны выше, потенциально может быть ассоциировано с наследственной предрасположенностью [14]. Некоторые исследователи идентифицировали ряд генетических предикторов – локусов и генных вариантов, которые являются потенциальными факторами риска развития БП [14–16]. Однако имеющиеся данные противоречивы, и нельзя точно установить, какие гены и варианты являются предикторами развития БП, а также то, как они взаимодействуют с другими факторами риска.

По данным многих исследований, существенную роль в патогенезе развития фиброзного процесса при БП играет постоянная гиперактивация внутриклеточных сигнальных путей. В конечном итоге каскад патогенных реакций приводит к нарушению апоптоза миофибробластов, циркуляции матрикса и стойкому локальному воспалению [14–17]. Потенциально разработка и исследование лекарственных препаратов, способных воздействовать на промежуточные медиаторы, общие для многих клеточных сигнальных путей, которые, соответственно, будут способствовать блокировке развития фиброза, смогут помочь с поиском новых подходов и методов лечения БП.

Для данного обзора литературы использованы научные материалы, опубликованные с 2000 по 2023 г. в медицинских базах данных PubMed, Cochrane Library, Medline, Medscape и eLIBRARY.RU Проанализированы научные публикации, посвященные эпидемиологии, этиологии, патогенезу, диагностике и лечению

БП. Поиск литературы осуществляли по следующим ключевым словам: болезнь Пейрони, генетические предикторы, трансформирующий фактор роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), миостатин (MSTN), матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, MMP), сигнальный путь Wnt, микроРНК (MiR-29b), главный комплекс гистосовместимости (human leukocyte antigens, HLA).

Генетические факторы в развитии болезни Пейрони

К настоящему времени установлено, что БП не является наследственным заболеванием, однако вклад генетических факторов в ее развитие показан многими авторами [5, 15–18]. При анализе доступных научных публикаций отмечено, что у пациентов с БП исследованы и описаны различные генетические факторы: хромосомные аномалии, конститутивные генные варианты, соматические мутации. Исследования культуры фибробластов, полученных из бляшек, продемонстрировали высокую частоту хромосомных аномалий [19–21]. Однако более тщательное изучение полученных данных показало, что у пациентов с БП присутствует генетическая нестабильность в пораженной ткани, а не специфические аномалии кариотипа в соматических клетках. Установлено, что в бляшках имеется высокий уровень микросателлитной нестабильности и потери гетерозиготности в сравнении с контролем [20]. Так, в части исследованных культур обнаружена потеря Y-хромосомы (loss of Y chromosome, LOY) и другие варианты анеуплоидий, нарастающие с количеством пассажей, но не одинаковые в различных исследованиях.

Во многих исследованиях отмечена связь между БП и КД, которая проявляется в виде фиброза и контрактуры ладонной фасции. В среднем у 20 % мужчин с КД диагностируется и БП, с другой стороны, КД часто встречается в семьях с высокой частотой БП [22, 23].

K.L. Allen-Brady и соавт. (2022) [24] обследовали 307 человек с БП и их родственников и оценивали относительный риск развития БП и КД. Среднее родство случаев было значительно выше, чем в сопоставимых контрольных группах, даже после удаления родственников 1-й и 2-й степени родства. У 74,9 % пробандов с диагностированной БП частота данного заболевания в родословной оказалась статистически значимо выше, чем в контроле. Такое совпадение, наличие общих симптомов и семейный характер накопления этих фибропролиферативных заболеваний предполагают общую генетическую предрасположенность к их развитию. Инфильтрация миофибробластами обнаруживается и в узелках у пациентов с КД. Цитогенетические исследования культур, полученных из них, также показывают высокую частоту хромосомных аномалий, при этом в некоторых исследованиях сообщалось о трисомии 7,

трисомии 8 и LOY [19–21]. G. Perincheri и соавт. (2000) [25] при исследовании образцов из фиброзных бляшек обнаружили высокую частоту микросателлитной нестабильности и участков потерь гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) у пациентов с БП, что позволяет предположить их роль в патогенезе этого заболевания. Очевидно, что патогенез, вклад генетических факторов и изменения генома пораженных участков белочной оболочки более сложны.

Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) позволил выявить 9 локусов, ассоциированных с КД, которые потенциально могут быть связаны и с БП [18]. Шесть из этих локусов содержат гены, участвующие в сигнальном пути Wnt, и было обнаружено, что из них только один (rs4730775), располагающийся в гене *WNT2*, имел значительно более низкую частоту аллелей у мужчин с БП по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 0,61; $p = 0,0015$) [18].

Исследования транскриптома в образцах фиброзных бляшек при БП выявили повышенные уровни экспрессии генов *WNT* и β -катенина, что свидетельствует о том, что данные сигнальные пути могут играть определенную роль в патогенезе БП [26, 27]. Поскольку очевидно, что БП и КД имеют общие механизмы и факторы развития, научный интерес представляет сравнение профилей мРНК при БП и КД. При анализе образцов из бляшек у пациентов с БП, нормальной белочной оболочки, узелков Дюпюитрена и нормальной ладонной фасции обнаружены изменения экспрессии некоторых генов более чем в 2 раза в образцах от пациентов с БП и КД по сравнению с белочной оболочкой и нормальной ладонной фасцией [26].

Ряд авторов продемонстрировали ассоциацию ряда генов с БП [14–17]. Недавно A. Dullea и соавт. (2022) [28] с помощью полногеномного секвенирования (whole genome sequencing, WGS) обследовали 3 неродственных мужчин, имеющих и БП и КД. Авторы выявили 16 кандидатных генов, из которых был выбран ген *ALMS1*, в котором обнаружили редкие несинонимичные замены (rs41291187 (p.H624R), rs34071195 (p.K3435E), rs45501594 (p.T3543S)), последняя из которых, вероятно, патогенная. Примечательно, что белок ALMS1 связан с TGF- β и фиброзным процессом.

Среди кандидатных генетических маркеров, наиболее часто исследованных у пациентов с БП, можно выделить 2 группы генов: гены, связанные с развитием фиброзной дисплазии соединительной ткани, и гены, кодирующие компоненты внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM). В данном обзоре будут рассмотрены наиболее изученные, а также потенциальные молекулярные маркеры – факторы риска развития БП: TGF- β 1, MMP, микроРНК, миостатин, белки сигнального пути Wnt, белки главного комплекса гистосовместимости (HLA-B27). Большинство из этих генов

кодируют белки, которые играют важную роль в различных процессах организации и дезорганизации внеклеточного матрикса, экспрессии цитокинов, факторов и сигнальных молекул роста при нарушении процесса регенерации в соединительной ткани.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$

Одним из основных молекулярных факторов, роль которого в патогенезе БП доказана, является TGF- $\beta 1$. Белок TGF- $\beta 1$ был впервые описан в 1981 г. как молекулярный фактор, способствующий превращению нетрансформированных клеток в опухолевые. В связи с этим он был изначально идентифицирован как онкогенный маркер [29]. На сегодняшний день установлено, что TGF- $\beta 1$ экспрессируется во всех тканях человеческого организма и является цитокином, регулирующим пролиферацию, дифференцировку, адгезию и миграцию клеток (см. таблицу). Белок TGF- $\beta 1$

содержится в тканях, формирующих скелет, он способствует росту костной и хрящевой тканей. Также он участвует в развитии мышечной и жировой тканей, формировании кровеносных сосудов, репарации и регенерации клеток, предотвращении роста опухолей. TGF- $\beta 1$ связан с развитием таких заболеваний, как прогрессирующая диафизарная дисплазия (болезнь Камурати–Энгельмана, тип I; MIM 131300)¹, IBDIMDE-синдром (inflammatory bowel disease, immunodeficiency, and encephalopathy; MIM 618213), а также с тяжестью поражения легких при муковисцидозе (модификатор).

В нормальных (непораженных) клетках TGF- $\beta 1$, действуя через сигнальный путь, регулирует клеточный цикл на стадии G1, чтобы остановить пролиферацию, индуцировать дифференцировку и/или способствовать апоптозу «поврежденных» клеток. Опухолевые клетки могут изменять сигнальный путь, способствуя метастазированию, инвазии и ангиогенезу. При нарушении

Гены и кодируемые ими продукты, связанные с болезнью Пейрони
Genes and their products associated with Peyronie's disease

Ген (локус) Gen (locus)	Кодируемый продукт Coded product	Функция Function	Заболевания, связанные с геном Diseases associated with the gene	Источ- ник References
<i>TGFβ1</i> (19q13.2)	Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta 1$) Transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta 1$)	Цитокин, регулирующий пролиферацию, дифференцировку, адгезию и миграцию клеток Cytokine regulating cell proliferation, differentiation, adhesion and migration	Прогрессирующая диафизарная дисплазия (болезнь Камурати–Энгельмана, тип I; MIM 131300) Progressive diaphyseal dysplasia (Camurati–Engelmann disease, type I; MIM 131300) IBDIMDE-синдром (inflammatory bowel disease, immunodeficiency, and encephalopathy; MIM 618213) IBDIMDE (inflammatory bowel disease, immunodeficiency, and encephalopathy; MIM 618213) Легочные поражения при муковисцидозе (модификатор) Lung disorders in mucoviscidosis (modifier)	[29–36]
<i>MSTN/GDF8</i> (2q32.2)	Миостатин (фактор дифференцировки роста 8) (GDF-8) Myostatin (growth differentiation factor 8) (GDF-8)	Ингибитор роста и дифференцировки мышечной ткани Inhibitor of muscle tissue growth and differentiation	Мышечная гипертрофия (muscle hypertrophy; MSLHP; MIM 614160) Muscle hypertrophy (MSLHP; MIM 614160)	[37–39]
<i>MMP2</i> (16q12.2)	Матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2) Matrix metalloprotease 2 (MMP 2)	Фермент, регулирующий состояние целостности и разрушение внеклеточного матрикса Enzyme regulating extracellular matrix integrity and destruction	MONA-синдром (multicentric osteolysis, nodulosis, arthropathy; MIM 259600) MONA (multicentric osteolysis, nodulosis, arthropathy; MIM 259600)	[40–42]

¹MIM (Mendelian Inheritance in Man) – каталог генов и наследственных заболеваний и признаков у человека.

Окончание таблицы
End of table

Ген (локус) Gen (locus)	Кодируемый продукт Coded product	Функция Function	Заболевания, связанные с геном Diseases associated with the gene	Источ- ник References
<i>MMP9</i> (20q13.2)	Матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9) Matrix metalloprotease 9 (MMP 9)	Фермент, регулирующий состояние целостности и разрушение внеклеточного матрикса Enzyme regulating extracellular matrix integrity and destruction	Метафизарная анадисплазия, тип 2 (metaphyseal anadysplasia 2, MANDP; MIM 2613073) Metaphyseal anadysplasia 2 (MANDP; MIM 2613073)	[40–42]
<i>HLA-B</i> (6p21.33)	Система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA-B27, HLA-B7) Human leukocyte antigen system (HLA-B27, HLA-B7)	Распознавание иммунными клетками, регуляция иммунных реакций Recognition by immune cells, regulation of immune reactions	Аутоиммунные и мультифакторные заболевания (болезнь Бехтерева или анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Альцгеймера, иридоциклит, псориаз, псориатический артрит и др.) Autoimmune and multifactor diseases (Bechterev's disease or ankylosing spondylitis, Alzheimer's disease, iridocyclitis, psoriatic arthritis et al.)	[22, 43]
<i>MIR29B1</i> (7q32.2) <i>MIR29B2</i> (1q32.2)	МикроРНК (MiR-29b)	Регулятор экспрессии коллагена, образования рубцов и формирования фиброза, апоптоза, прогрессирования развития злокачественных новообразований, метастазирования Regulator of collagen expression, scar and fibrosis formation, apoptosis, malignant tumor progression, metastases	Мышечная атрофия, фиброз почек, рак различных органов (молочной, предстательной и поджелудочной желез, толстой и прямой кишки, яичников и др.) Muscle atrophy, kidney fibrosis, various cancers (breast, prostate, pancreatic, colorectal, ovarian et al.)	[44, 45]
<i>WNT1</i> (12q13.12)	Белок WNT1/INT1 – член семейства Wingless-type MMTV integration site family WNT1/INT1 – member of the Wingless-type MMTV integration site family	Регуляция WNT-сигнального клеточного пути, регулятор регенерации тканей Regulator of WNT signaling pathway, regulator of tissue regeneration	Несовершенный остеогенез, тип 15 Osteogenesis imperfecta, type 15 Остеопороз (MIM 615220) Osteoporosis (MIM 615220)	[46–48]

Примечание. MIM (Mendelian Inheritance in Man) – каталог генов и наследственных заболеваний и признаков у человека.
Note. MIM – Mendelian Inheritance in Man, a database of human genes and hereditary diseases.

функции сигнального пути TGF-β1 клетки больше не подлежат контролю, в таких случаях TGF-β1 может инициировать рост раковых клеток, а также подавлять иммунную систему, что вызывает развитие опухолей и метастазов [30].

TGF-β1 изначально расположен во внеклеточном матриксе в виде неактивного комплекса, состоящего

из гомодимера TGF-β, латентно-ассоциированного пептида (latency-associated peptide, LAP) и латентного белка, связывающего TGF-β (latent transforming binding protein, LTBP). В таком виде молекула не может связаться с рецепторами – TGFβRI, TGFβRII [31]. В целом их называют большим латентным комплексом (large latent complex, LLC). Активацию LLC-комплекса могут

вызвать интегрин $\alpha V\beta 6$, MMP-9 и MMP-2, тромбоспондин-1 (TSP-1), кислая pH и активные формы кислорода [32].

Свободный лиганд TGF- $\beta 1$ потенцирует связывание со специфическими рецепторами TGF β R1 и TGF β R2, приводя к их активации. Активированные рецепторы обладают тирозинкиназной активностью, вызывают фосфорилирование белков семейства SMAD (например, SMAD2 и SMAD3). Рецепторы к белкам семейства SMAD (R-SMAD), активируясь, образуют гетеротримерный комплекс с SMAD4 и перемещаются в ядро, где они связываются с другими кофакторами, регулируя экспрессию генов-мишеней для TGF- $\beta 1$ [33]. Активация LLC этими молекулами может привести к дисрегуляции сигналов от TGF- $\beta 1$, что может стимулировать развитие воспалительной реакции, аутоиммунных нарушений, фиброза, пролиферации и миграции фибробластов, их трансформации в миофибробласты и эпителиально-мезенхимальному переходу трансформированных клеток (см. рисунок) [34].

Помимо сигнального пути SMAD, существуют и другие клеточные сигнальные пути, контролируемые TGF- $\beta 1$. Среди них митогенактивируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), белок, связанный с доменом Death (Death-associated protein 6, Daхх) и др. [35, 36, 49].

МикроРНК в патогенезе болезни Пейрони

МикроРНК – короткие некодирующие РНК, которые играют важную роль во многих физиологических и патологических процессах, в том числе в дифференцировке и развитии, клеточной пролиферации и регенерации. Они регулируют экспрессию генов-мишеней путем взаимодействия с мРНК и ингибирования их трансляции. Одним из модуляторов заживления ран и фиброза тканей является miRNA-29b. Две ее изоформы кодируются разными генами: *MIR29B1* (7q32.2) и *MIR29B2* (1q32.2) (см. таблицу). MiR-29b является регулятором экспрессии коллагена, образования рубцов и формирования фиброза, апоптоза, прогрессирования развития злокачественных новообразований, метастазирования. Ее роль отмечена в развитии таких заболеваний, как мышечная атрофия, фиброз почек, злокачественные новообразования различных органов (молочной, предстательной и поджелудочной желез, толстой и прямой кишки, яичников и др.) (см. таблицу). Известно, что снижение уровня данной микроРНК связано с повышенной экспрессией профибротических генов и развитием фиброза в различных тканях. L. Cushing и соавт. (2011) [44] было выявлено, что повышение регуляции генов коллагенов (*COL1A1*, *COL3A1* и *COL1A2*) при стимуляции TGF- $\beta 1$ может быть связано со снижением уровня miRNA-29 [44]. Также показано, что

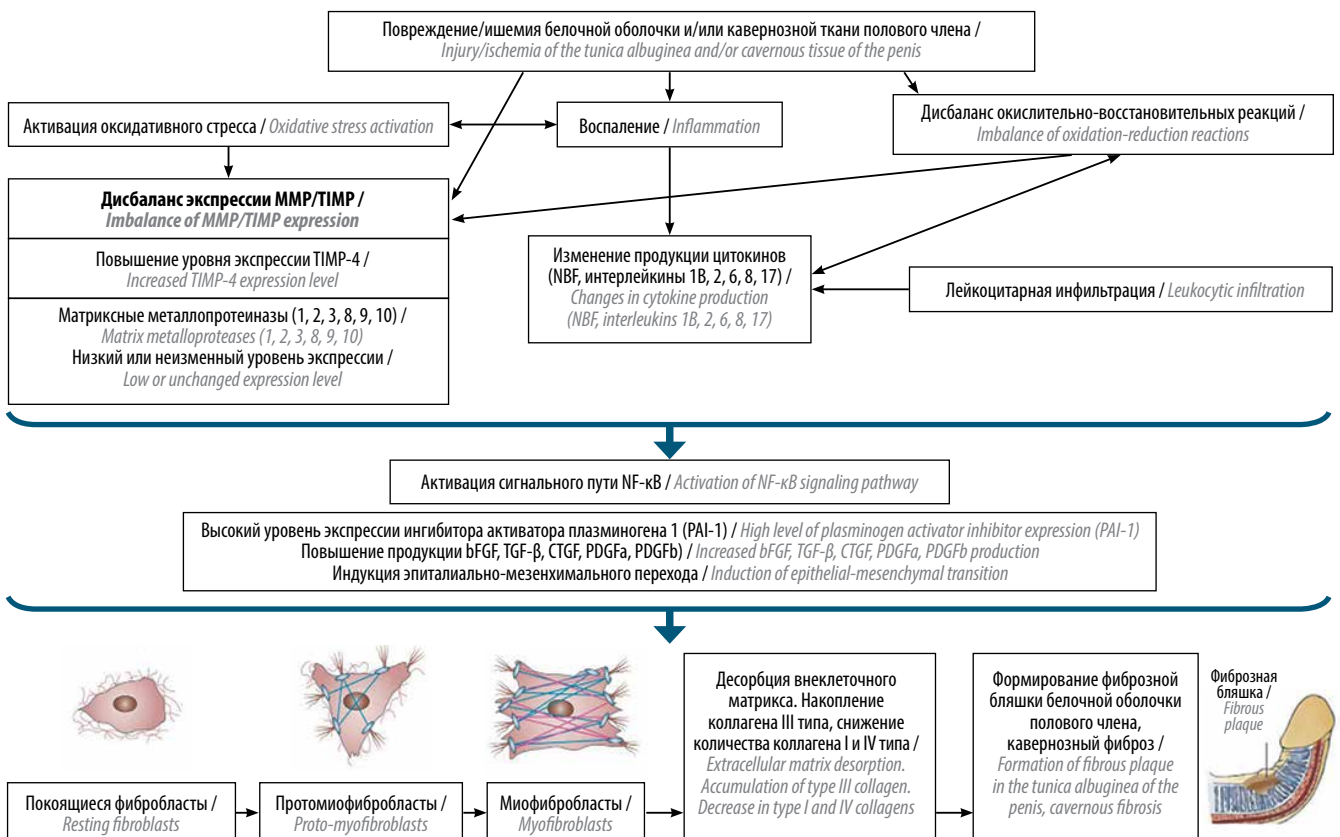


Схема патогенеза болезни Пейрони
Diagram of Peyronie's disease pathogenesis

данная микроРНК регулирует процесс эпителиально-мезенхимального перехода посредством воздействия на несколько ключевых регуляторов процесса, в том числе фактор транскрипции Snail, интегриновый белок внеклеточного матрикса фибронектин и TGF- β 1 [44, 45, 49].

Фактор дифференцировки роста 8

Фактор дифференцировки роста 8 (growth-differentiation factor 8, GDF-8), также известный как миостатин, является мощным ингибитором роста и дифференцировки мышечной ткани. Он связан с развитием одной из наследственных форм мышечной гипертрофии (Muscle Hypertrophy, MSLHP; MIM 614160) (см. таблицу). Его гиперэкспрессия может приводить к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, а также к образованию фиброзных бляшек белочной оболочки полового члена [50, 51]. Исследования показали, что миостатин способствует увеличению количества миофибробластов и коллагена у пациентов с БП. Миостатин стимулирует продукцию TGF- β 1 и коллагена I и III типов, а также ингибирует экспрессию миогенных факторов, таких как белок детерминации миоцитов 1 (MyoD1) и миогенин, что приводит к повышению количества миофибробластов и снижению регенерации мышечной ткани [37–39].

Матриксные металлопротеиназы

Во внеклеточном матриксе непрерывно происходит динамический процесс ремоделирования, который зависит от баланса между процессами синтеза и распада его компонентов. Этот процесс контролируется протеазами, такими как MMP, в частности MMP-2, MMP-9 [40, 41]; патогенные варианты в кодирующих их генах связаны с развитием таких наследственных заболеваний, как MONA-синдром (multicentric osteolysis, nodulosis, arthropathy; MIM 259600) и метафизарная анэдизплазия, тип 2 (metaphyseal anadysplasia 2, MANDP; MIM 2613073) соответственно (см. таблицу).

В патогенезе БП активность MMP играет важную роль в разрушении и ремоделировании фиброзной структуры, образующейся в белочной оболочке полового члена [42]. MMP могут обладать как профибротическими, так и антифибротическими свойствами. MMP-2 и MMP-9 приводят к активации латентного TGF- β 1 и таким образом проявляют профибротический эффект. MMP могут быть активированы воспалительными клетками (макрофаги, лейкоциты), интерлейкинами, а также фибробластами. MMP способствуют фиброзу за счет измененной функции белков внеклеточного матрикса после протеолиза или высвобождения факторов роста, таких как латентный трансформирующий фактор роста α (transforming growth factor α , TGF- α), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и фактор роста эндотелия сосудов

(vascular endothelial growth factor, VEGF). Локальное накопление тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (inhibitor of matrix metalloprotease-1, TIMP-1) также способствует фиброзу, снижая катаболическую активность MMP и обеспечивая постепенное накопление коллагена и других белков матрикса [15, 42].

Некоторые авторы указывают на то, что различные генетические маркеры могут быть связаны с воспалительным процессом и трансформацией фибробластов и внеклеточного матрикса, где в результате каскадов реакций образуются фиброзные бляшки. Другие авторы связывают молекулярные маркеры БП с изменениями в коллагене и других компонентах белочной оболочки, которые также могут играть определенную роль в развитии заболевания [42, 52].

Антигены главного комплекса гистосовместимости

Впервые роль генетических факторов в генезе БП была предположена М.К. Willscher и соавт. в 1979 г. [53]. Они определили, что антигены группы HLA-B могут быть связаны с БП в силу их корреляции с другими фиброзными заболеваниями. На основании данных изучения родословных семейных случаев БП некоторые авторы предполагали аутосомно-доминантный тип наследования заболевания с неполной пенетрантностью [22, 43, 54]. L.M. Nyberg и соавт. (1982) обследовали 3 семьи с 3 поколениями передачи БП от отца к сыну, при этом у 90 % пациентов обнаружены перекрестно реагирующие HLA-B7 [22]. Также обсуждаются различные инфекционные агенты в развитии БП. Среди них *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Chlamidia trachomatis* [54]. Основную роль в аутоиммунном каскаде играют антигены HLA-B I класса, включающие в себя HLA-B27 [43]. HLA играет значимую роль в распознавании антигенов иммунными клетками, регуляции иммунных реакций и связан с развитием таких аутоиммунных и мультифакторных заболеваний, как болезнь Бехтерева, или анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Альцгеймера, иридоциклит, псориазический артрит и др. (см. таблицу).

HLA-B27 представляет собой поверхностный антиген класса I, кодируемый локусом В в главном комплексе гистосовместимости (МНС), который представляет этот антиген на поверхности Т-лимфоцитов. В развитии аутоиммунной реакции лежит механизм мимикрии, в процессе которого HLA-B27 воздействует на клетки собственного организма [5, 43].

Гены семейства WNT

Wnt-сигнальный путь был назван так в честь одного из его ключевых компонентов – лиганда Wnt. Название Wnt (Human WNT) происходит от соединения названий 2 генов – *Wingless (Wg)* и *Int-1*. Ген *WNT1* (MIM 615220) связан с развитием несовершенного остеогенеза, тип 15,

и остеопороза (см. таблицу). Известно, что при БП происходит активация Wnt-сигнального пути в тканях полового члена [46]. Это приводит к увеличению экспрессии белков α -актина, β -катенина, белков теплового шока (например, Hsp47) и активации транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию генов, связанных с образованием фиброза [47]. Также в процессе участвуют коллагены типов I, III и V, относящиеся к группе фибриллярных коллагенов. Они могут образовывать гетеротипические фибриллы, т. е. молекулы этих трех типов коллагена связываются вместе, чтобы образовать одну фибриллу. Фибриллы коллагена могут также взаимодействовать с другими компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и гликозаминогликаны, образуя крупные агрегаты, которые еще больше усиливают накопление соединительной ткани и приводят к дальнейшему развитию фиброза [48].

Заключение

На основании представленного выше материала можно сделать вывод о том, что БП является много-

факторным заболеванием, генез которого определяется большим числом как связанных между собой, так и независимых друг от друга патогенных факторов. При этом интегративная модель развития БП еще не вполне учитывает все эти факторы и их взаимодействия. Безусловно, является перспективным дальнейшее изучение роли таких молекулярных маркеров (предикторов развития БП), как TGF- β 1, миостатин, MMP, компоненты сигнального пути Wnt, микроРНК, белки главного комплекса гистосовместимости, генетических и эпигенетических факторов. Проведение новых исследований, направленных на поиск специфических маркеров для БП, — принципиально важная задача для оптимизации лечения данной популяции пациентов. Персонализированный подход с анализом генетических маркеров формирования фиброзной бляшки и оценкой риска развития БП у конкретного пациента, а также дальнейший выбор наиболее оптимального метода лечения позволят как повысить эффективность лечения, так и снизить вероятность рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hellstrom W.J., Feldman R., Rosen R.C. et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol* 2013;190(2):627–34. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.090
2. Tal R., Hall M.S., Alex B. et al. Peyronie's disease in teenagers. *J Sex Med* 2012;9(1):302–8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02502.x
3. Stuntz M., Perlaky A., des Vignes F. et al. The prevalence of Peyronie's disease in the United States: a population-based study. *PLoS One* 2016;11(2):e0150157. DOI: 10.1371/journal.pone.0150157
4. Moreno S.A., Morgentaler A. Testosterone deficiency and Peyronie's disease: pilot data suggesting a significant relationship. *J Sex Med* 2009;6(6):1729–35. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01250.x
5. Al-Thakafi S., Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Transl Androl Urol* 2016;5(3):280–9. DOI: 10.21037/tau.2016.04.05
6. Habous M., Malkawi I., Han E. et al. Peyronie's disease is common in poorly controlled diabetics but is not associated with the metabolic syndrome. *Urol Ann* 2019;11(3):252–6. DOI: 10.4103/UA.UA_164_18
7. Schneider D., Afyouni A.S., Yafi F.A. Peyronie's disease and testosterone: a narrative review. *Androg Clin Res Ther* 2022;3(1):105–12. DOI: 10.1089/andro.2021.0027
8. Can O., Özbir S., Atalay H.A. et al. The relationship between testosterone levels and Peyronie's disease. *Andrologia* 2020;52(9):e13727. DOI: 10.1111/and.13727
9. Ширин Г.В., Федорова Н.А. Болезнь Пейрони и первый опыт использования Пейрофлекса®. *Вестник урологии* 2021;9(2):150–6. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-150-156
10. Shirin G.V., Fedorova N.A. Peyronie's disease and the first user experience of Peyroflex®. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(2):150–6. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-150-156
11. Shindler A.W., Sweet G., Thieu W. et al. Prevalence of Peyronie's disease-like symptoms in men presenting with Dupuytren contractures. *Sex Med* 2017;5(3):e135–e41. DOI: 10.1016/j.esxm.2017.06.001
12. Akbal C., Tanidir Y., Ozgen M.B., Simsek F. Erectile dysfunction and Peyronie's disease in patient with retroperitoneal fibrosis. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4):971–5. DOI: 10.1007/s11255-008-9381-4
13. Tal R., Heck M., Teloken P. et al. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med* 2010;7(3):1254–61. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01655.x
14. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, 2023.
15. Krakhotkin D.V., Chernylovskiy V.A., Mottrie A. et al. New insights into the pathogenesis of Peyronie's disease: a narrative review. *Chronic Dis Transl Med* 2020;6(3):165–81. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.06.001
16. Herati A.S., Pastuszak A.W. The genetic basis of Peyronie disease: a review. *Sex Med Rev* 2016;4(1):85–94. DOI: 10.1016/j.sxmr.2015.10.002
17. Gabrielsen J.S. Peyronie's disease: is it genetic or not? *Transl Androl Urol* 2020;9(Suppl2):S262–S8. DOI: 10.21037/tau.2019.10.21
18. Sharma K.L., Alom M., Trost L. The etiology of Peyronie's disease: pathogenesis and genetic contributions. *Sex Med Rev* 2020;8(2):314–23. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.06.004
19. Dolmans G.H., Werker P.M., de Jong I.J. et al. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J Sex Med* 2012;9(5):1430–4. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02704.x
20. Sergovich F.R., Botz J.S., McFarlane R.M. Nonrandom cytogenetic abnormalities in Dupuytren's disease. *N Engl J Med* 1983;308(3):162–3. PMID: 6848917.
21. Dal Cin P., De Smet L., Sciort R. et al. Trisomy 7 and trisomy 8 in dividing and non-dividing tumor cells in Dupuytren's disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;108(2):137–40. DOI: 10.1016/s0165-4608(98)00126-5
22. Casalone R., Mazzola D., Meroni E. et al. Cytogenetic and interphase cytogenetic analyses reveal chromosome instability but no clonal trisomy 8 in Dupuytren contracture. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;99(1):73–6. DOI: 10.1016/s0165-4608(96)00430-x
23. Nyberg L.M. Jr., Bias W.B., Hochberg M.C. et al. Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture

- and histocompatibility B7 cross-reacting antigens. *J Urol* 1982;128(1):48–51. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)52751-2
23. Nugteren H.M., Nijman J.M., de Jong I.J., van Driel M.F. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res* 2011;23(4):142–5. DOI: 10.1038/ijir.2011.18
24. Allen-Brady K.L., Christensen M.B., Sandberg A.D., Pastuszak A.W. Significant familial clustering of Peyronie's disease in close and distant relatives. *Andrology* 2022;10(7):1361–7. DOI: 10.1111/andr.13223
25. Perinchery G., El-Sakka A.I., Angan A. et al. Microsatellite alterations and loss of heterozygosity in Peyronie's disease. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):842–6. DOI: 10.1097/00005392-200009010-00059
26. Qian A., Meals R.A., Rajfer J. et al. Comparison of gene expression profiles between Peyronie's disease and Dupuytren's contracture. *Urology* 2004;64(2):399–404. DOI: 10.1016/j.urology.2004.04.006
27. Gonzalez-Cadavid N.F., Magee T.R., Ferrini M. et al. Gene expression in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14(5):361–74. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900873
28. Dullea A., Efimenko I., Firdaus F. et al. Whole-genome sequencing identifies novel heterozygous mutation in ALMS1 in three men with both Peyronie's and Dupuytren's Disease. *Urology* 2022;166:76–8. DOI: 10.1016/j.urology.2022.02.023
29. Moses H.L., Roberts A.B., Derynck R. The discovery and early days of TGF- β : a historical perspective. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2016;8(7):a021865. DOI: 10.1101/cshperspect.a021865
30. Baba A.B., Rah B., Bhat G.R. et al. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling in cancer – a betrayal within. *Front Pharmacol* 2022;13:791272. DOI: 10.3389/fphar.2022.791272
31. Papageorgis P. TGF β signaling in tumor initiation, epithelial-to-mesenchymal transition, and metastasis. *J Oncol* 2015;2015:587193. DOI: 10.1155/2015/587193
32. Hassoba H., El-Sakka A., Lue T. Role of increased transforming growth factor beta protein expression in the pathogenesis of Peyronie's disease. *Egypt J Immunol* 2005;12(1):1–8. PMID: 16734133.
33. Piao S., Choi M.J., Tumurbaatar M. et al. Transforming growth factor (TGF)- β type I receptor kinase (ALK5) inhibitor alleviates profibrotic TGF- β 1 responses in fibroblasts derived from Peyronie's plaque. *J Sex Med* 2010;7(10):3385–95. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01753.x
34. Wang J., Xiang H., Lu Y., Wu T. Role and clinical significance of TGF- β 1 and TGF- β 1R1 in malignant tumors (Review). *Int J Mol Med* 2021;47(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4888
35. Biernacka A., Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors (Chur, Switzerland)* 2011;29(5):196–202. DOI: 10.3109/08977194.2011.595714
36. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med* 2020;217(3):e20190103. DOI: 10.1084/jem.20190103
37. Eftimie R., Brenner H.R., Buonanno A. Myogenin and MyoD join a family of skeletal muscle genes regulated by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(4):1349–53. DOI: 10.1073/pnas.88.4.1349
38. Cantini L.P., Ferrini M.G., Vernet D. et al. Profibrotic role of myostatin in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008;5(7):1607–22. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00847.x
39. Chen M.M., Zhao Y.P., Zhao Y. et al. Regulation of myostatin on the growth and development of skeletal muscle. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:785712. DOI: 10.3389/fcell.2021.785712
40. Beutel B., Song J., Konken C.P. et al. New *in vivo* compatible matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 inhibitors. *Bioconjug Chem* 2018;29(11):3715–25. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.8b00618
41. Bormann T., Maus R., Stolper J. et al. Role of matrix metalloprotease-2 and MMP-9 in experimental lung fibrosis in mice. *Respir Res* 2022;23(1):180. DOI: 10.1186/s12931-022-02105-7
42. Cohen D.J., Reynaldo W.V., Borba V.B. et al. New *in vivo* model to assess macroscopic, histological, and molecular changes in Peyronie's disease. *Andrology* 2022;10(1):154–65. DOI: 10.1111/andr.13092
43. Rompel R., Mueller-Eckhardt G., Schroeder-Printzen I. et al. HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol Int* 1994;52(1):34–7. DOI: 10.1159/000282566
44. Cushing L., Kuang P.P., Qian J. et al. miR-29 is a major regulator of genes associated with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45(2):287–94. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0323OC
45. Dos Santos V.G., Dos Santos G.A., Neto C.B. et al. Downregulation of miR-29b is associated with Peyronie's disease. *Urologia* 2022;89(3):451–5. DOI: 10.1177/03915603211036628
46. Ten Dam E.P.M., van Driel M.F., de Jong I.J. et al. Glimpses into the molecular pathogenesis of Peyronie's disease. *Aging Male* 2020;23(5):962–70. DOI: 10.1080/13685538.2019.1643311
47. De Young L.X., Bella A.J., O'Gorman D.B. et al. Protein biomarker analysis of primary Peyronie's disease cells. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):99–106. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01556.x
48. Weis M.A., Hudson D.M., Kim L. et al. Location of 3-hydroxyproline residues in collagen types I, II, III, and V/XI implies a role in fibril supramolecular assembly. *J Biol Chem* 2010;285(4):2580–90. DOI: 10.1074/jbc.M109.068726
49. Stone R.C., Pastar I., Ojeh N. et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res* 2016;365(3):495–506. DOI: 10.1007/s00441-016-2464-0
50. Сабирзянова А.А., Галевич А.С., Балеева Л.В. и др. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(2):4288. DOI: 10.18087/cardio.2023.2.n2152
- Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V. et al. Predictive value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2021;26(2):4288. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2023.2.n2152
51. Кукес В.Г., Газданова А.А., Фуралев В.А. и др. Современное представление о биологической роли и клиническом значении миостатина – главного регулятора роста и дифференцировки мышц. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2021;16(3):327–32.
- Kukes V.G., Gazdanova A.A., Furalev V.A. et al. Modern conception of myostatin biological role and clinical significance as the main regulator of muscle growth and differentiation. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus* 2021;16(3):327–32. (In Russ.).
52. Гервальд В.Я., Привалихина А.В., Спицын П.С. и др. Болезнь Пейрони как фактор эректильной дисфункции. *Механизмы фиброза. Современные проблемы науки и образования* 2017;4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26654>
- Gervald V.Ya., Privalikhina A.V., Spitsyn P.S. et al. Peyronie's disease as a factor in erectile dysfunction. *Fibrosis mechanisms. Sovremenniy problem nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2017;4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26654>. (In Russ.).
53. Willscher M.K., Cwazka W.F., Novicki D.E. The association of histocompatibility antigens of the B7 cross-reacting group with Peyronie's disease. *J Urol* 1979;122(1):34–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)56238-2
54. Ralph D.J., Schwartz G., Moore W. et al. The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157(1):291–4. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65362-X



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: научное редактирование текста статьи, научное консультирование;

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

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

В.Б. Черных: анализ данных литературы, написание текста статьи, научное редактирование 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: scientific editing of the article, scientific consulting;

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

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

V.B. Chernykh: analysis of publications, article writing, scientific editing of the article.

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>

К.Р. Иконова / K.R. Ikonova: <https://orcid.org/0009-0005-6706-4185>

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>

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. Публикация выполнена в рамках проекта № 033032-0-000.

Funding. This publication has been supported by project № 033032-0-000.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-33-41



Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина

И.А.Тюзиков¹, Е.А.Греков², А.В. Смирнов³¹Медицинский центр «Тандем-Плюс»; Россия, 150000 Ярославль, Первомайский переулок, 3в;²Клиника «Hormone Life»; Россия, 123022 Москва, ул. 1905 года, 23;³СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3**Контакты:** Тюзиков Игорь Адамович phoenix-67@list.ru

С момента открытия пролактина научно-практический интерес к нему в основном был связан с женской эндокринологией и репродуктологией. При этом физиология и патофизиология пролактина у мужчин ввиду исторически сложившейся трактовки функций данного гормона только лишь как эндокринного регулятора женской репродуктивной системы долгое время оставались недостаточно изученными. Однако в течение последних десятилетий стали накапливаться убедительные научные данные о том, что пролактин столь же важен для мужчин, как и для женщин. Показано, что у обоих полов пролактин обладает не только важными классическими (репродуктивными) эффектами, но и выполняет широкий спектр нерепродуктивных физиологических функций во многих органах и клетках. В частности, к настоящему времени описаны как репродуктивные, так и различные гормонально-метаболические, психосоматические, иммунно-воспалительные, сексуальные расстройства, обусловленные нарушениями секреции пролактина (гипо- и гиперпролактинемия).

В обзорной статье на основе доступной современной литературы рассматриваются общие вопросы эндокринологии и физиологии пролактина у мужчин, а также основные андрологические проявления нарушений его секреции со стороны мужской репродуктивной системы, мужской сексуальной функции и предстательной железы.

Ключевые слова: пролактин, гипопролактинемия, гиперпролактинемия, стероидогенез, сперматогенез, мужская фертильность, мужская сексуальная функция, предстательная железа

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):33–41. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-33-41

Andrological aspects of prolactin secretion disorders

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³¹Medical 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

Since the discovery of prolactin, scientific and practical interest in it has been focused exclusively from the standpoint of female endocrinology and reproductology. At the same time, the physiology and pathophysiology of prolactin in men, due to the historically established interpretation of the functions of this hormone only as an endocrine regulator of the female reproductive system, have remained insufficiently studied for a long time. However, in recent decades, convincing scientific evidence has begun to accumulate that prolactin is just as important for men as for women. It has been shown that in both sexes prolactin not only exhibits important classical (reproductive) effects, but has a wide range of non-productive physiological functions in many organs and cells. In particular, to date, not only reproductive, but various hormonal-metabolic, psychosomatic, immune-inflammatory, sexual disorders caused by disorders of prolactin secretion (hypo- and hyperprolactinemia) have been described.

The review article, based on the available modern literature, examines the general issues of endocrinology and physiology of prolactin in men, as well as the main andrological manifestations of disorders of its secretion by male reproduction, male sexual function and prostate gland.

Keywords: prolactin, hypoprolactinemia, hyperprolactinemia, steroidogenesis, spermatogenesis, male fertility, male sexual function, prostate gland

For citation: Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Andrological aspects of prolactin secretion disorders. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-33–41

Введение

Пролактин (ПРЛ) долгое время считался важнейшим гормоном, имеющим отношение исключительно к женской репродуктивной системе. Однако это поистине уникальный полифункциональный гормон, список физиологических эффектов которого значительно расширился с момента его идентификации в чистом виде и разработки специфического радиоиммунологического метода его определения в сыворотке крови в 70-х годах XX в. [1].

Несмотря на все успехи в изучении физиологии, патофизиологии и эндокринологии ПРЛ у женщин, у мужчин физиологическая роль и последствия нарушений секреции данного гормона (который у них также циркулирует в крови, но в несколько меньших концентрациях, чем у женщин) длительное время оставались малоизученными. Вместе с тем есть предположение, что 1-й «зарегистрированный» в истории случай галактореи, которая согласно современным представлениям обусловлена избыточной секрецией ПРЛ, был описан еще в Библии, в книге Есфирь, повествующей о том, что Мардохей, возможно, кормил грудью свою племянницу Есфирь. Талмуд также содержит описание галактореи у мужчины, который нянчил и кормил грудью своего младенца после смерти жены во время родов. Позднее лактацию у мужчин наблюдал Аристотель. Галакторея у мужчин долгое время была известна в литературе как синдром О'Коннели, а в 1928 г. Н. Haenel описал клинический случай аденосаркомы гипофиза у мужчины с гинекомастией, галактореей и импотенцией [2].

Современная научная история ПРЛ начинается в 1928 г., когда этот гормон был впервые обнаружен Оскаром Ридли у млекопитающих как лактогенная субстанция (лактогенный гормон), присутствующая в экстрактах гипофиза коров; и только в 1970 г. человеческий ПРЛ как отдельная молекула был выделен Генри Фризенем [3].

В настоящее время в области изучения физиологии и патофизиологии ПРЛ у мужчин достигнуты существенные успехи, позволившие убедительно показать важную роль ПРЛ в мужской эндокринной системе в целом и в патогенезе андрологических нарушений в частности.

Общая эндокринология и физиология пролактина

Пролактин — одноцепочечный полипептид, состоящий из 199 аминокислот (сходный по структуре с гор-

моном роста и плацентарным лактогеном), который в основном синтезируется и секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза (аденогипофиза), хотя известен также его экстрагипофизарный синтез в тканях злокачественных опухолей, слизистой оболочке кишечника, эндометрии, децидуальной оболочке матки, яичниках, яичках, предстательной железе (ПЖ), жировой ткани и Т-лимфоцитах [4]. Секретция ПРЛ активируется различными эндогенными ПРЛ-стимулирующими факторами: серотонином, тиролиберином, гонадотропин-рилизинг-гормоном, кортикостероидами, ацетилхолином, эндогенными опиоидами, вазоинтестинальным пептидом, вазопрессином, нейротензином, гистамином, субстанцией P, мелатонином, эстрогенами [4]. При этом основным и практически единственным эндогенным ПРЛ-ингибирующим регулятором является дофамин, и хотя некоторая блокирующая секрецию ПРЛ активность выявлена у γ -аминомасляной кислоты, гастрин, соматостатин, гонадотропинсвязывающего белка, эндотелина 1 и 2, их общий вклад в ингибирование секреции ПРЛ критически мал по сравнению с дофаминергическим ингибированием [4, 5] (рис. 1).

Известно несколько изоформ циркулирующего в крови ПРЛ, происхождение которых может быть связано с самыми разными посттрансляционными модификациями его полипептидной цепи:

- «малый», или мономерный (нативный) ПРЛ (молекулярная масса (ММ) 22 000 кДа, 80 % всего ПРЛ), который обладает наиболее высоким аффинитетом к рецепторам и наиболее высокой биологической активностью;
- «большой», или димерный ПРЛ (ММ 50 000 кДа, 10 % всего ПРЛ), с низким аффинитетом к рецепторам и меньшей биологической активностью;
- «очень большой» ПРЛ, ковалентно связанный с иммуноглобулином (макропролактин) (ММ 100 000 кДа, 5 % всего ПРЛ), обладающий очень низким аффинитетом к рецепторам и биологически практически инертный;
- гликозилированные и сульфатированные формы ПРЛ (ММ 25 000 кДа, <3 % всего ПРЛ) [4, 5].

Идентификация различных по своей биологической активности изоформ ПРЛ, а не только лабораторная оценка его общего сывороточного уровня (при этом рекомендуется проведение как минимум двукратного исследования крови), является важным этапом диагностики нарушений секреции данного гормона,

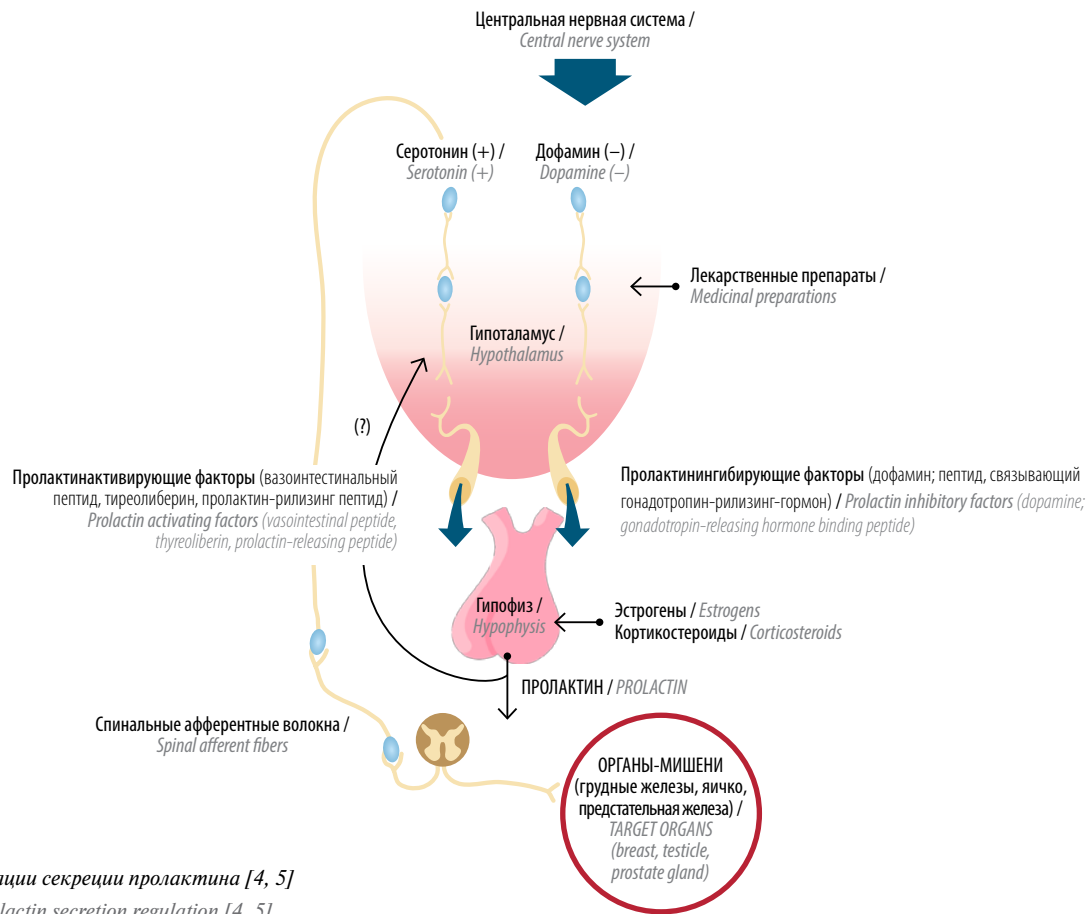


Рис. 1. Схема регуляции секреции пролактина [4, 5]
Fig. 1. Scheme of prolactin secretion regulation [4, 5]

так как разные по функциональной активности молекулы ПРЛ могут оказывать различное по своей выраженности биологическое действие на клетки-мишени, предопределяя как манифестные клинические симптомы (прежде всего при нарушениях секреции активного мономерного ПРЛ), так и бессимптомные (латентные) формы нарушений секреции ПРЛ (особенно при нарушениях секреции биологически инертного макропролактина) [4, 5].

Передача клеточных сигналов ПРЛ происходит через специфический уникальный трансмембранный рецептор (prolactin receptor, PRL-R), структура которого аналогична структуре рецепторов гормона роста [6]. Связывание ПРЛ со своим рецептором вызывает фосфорилирование цитоплазматической тирозинкиназы типа Jak-2 (Janus kinase), что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию домена и белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (Signal transducer and activator of transcription, STAT), после чего STAT-протеины транслоцируются в ядро клетки и активируют экспрессию соответствующих генов [6].

Рецепторы к ПРЛ экспрессируются в широком спектре тканей (в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе,

ПЖ, почках, надпочечниках, матке, яичниках, яичках, скелетных мышцах, коже, жировой ткани, а также в некоторых отделах центральной нервной системы), соответственно, по мере изучения ПРЛ ему приписывают все большее число регулируемых им биологических эффектов в организме человека, достигающих сегодня, по некоторым оценкам, около 300 типов различных биологических реакций [7–9].

Сегодня установлено, что ПРЛ принимает активное участие в метаболическом гомеостазе, включая контроль массы тела, жировой и углеводный обмен, регулирование состояния кожи, волосяных фолликулов, поджелудочной железы (передача сигналов ПРЛ необходима для онтогенеза стволовых клеток поджелудочной железы для создания функционального резерва β -клеток), костной системы, иммунитета, реакции надпочечников на стресс, а также обеспечивает аутокринную и паракринную обратную связь с лактотрофами гипофиза [7–9].

Основные нарушения секреции ПРЛ в клинической практике представлены гипо- и гиперпролактинемией по отношению к общепринятым референсным значениям сывороточного уровня ПРЛ у мужчин – в диапазоне 78–400 мМЕ/л (3–20 нг/мл) [4–9].

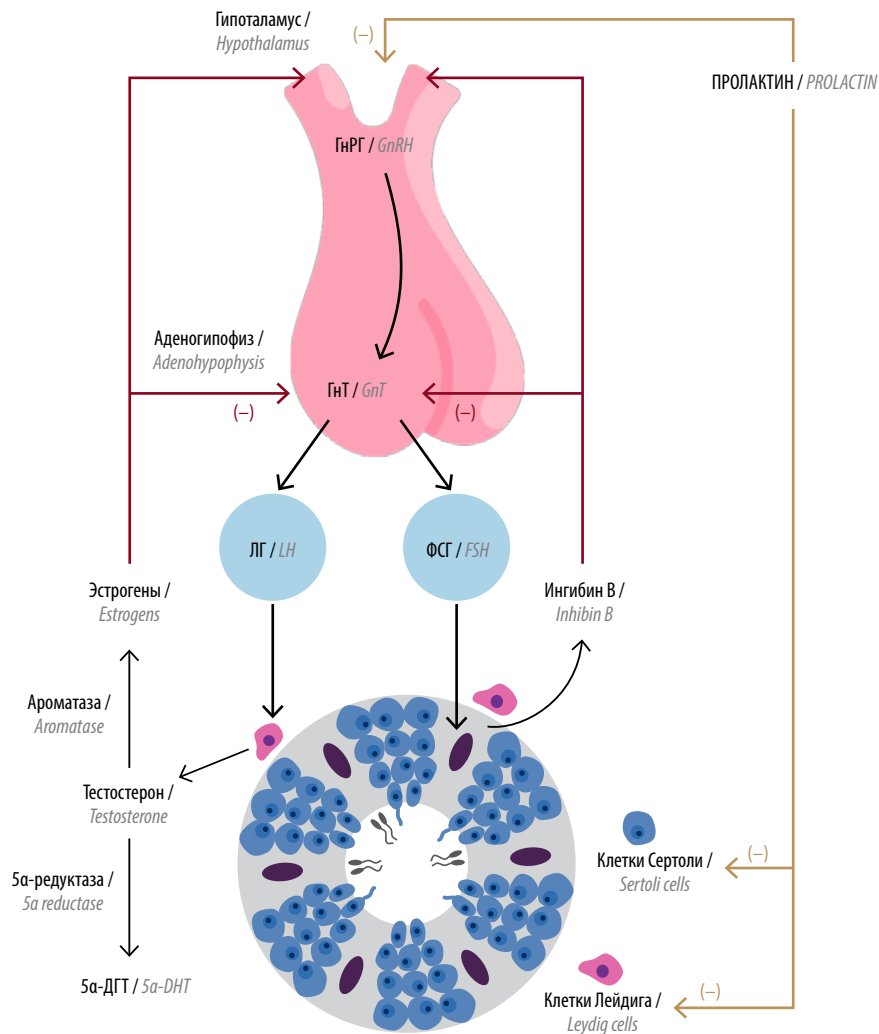


Рис. 2. Механизмы влияния пролактина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у мужчин [12–14]. ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ГнТ – гонадотропины; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; 5α-ДГТ – 5α-дигидротестостерон
Fig. 2. Mechanisms of prolactin influence on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men [12–14]. GnRH – gonadotropin-releasing hormone; GnT – gonadotropins; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle stimulating hormone; 5α-DHT – 5α-dihydrotestosterone

Гипопрولاктинемия характеризуется аномально низким уровнем ПРЛ в сыворотке крови, а ее последствия для организма человека до сих пор изучены недостаточно. Она встречается сравнительно редко и может возникать у людей с недостаточной активностью гипофиза или гипоталамическими нарушениями различного генеза (в результате травмы головы, инсульта, опухолей или воспаления данной анатомической области), а также на фоне неадекватно высоких доз агонистов дофаминовых рецепторов при лечении симптоматической патологической гиперпролактинемии. Считается, что у людей с низким уровнем ПРЛ могут наблюдаться иммунодефициты, различные метаболические и психоэмоциональные расстройства, а также нарушения стрессоустойчивости, поскольку ПРЛ, наряду с кортизолом, является, помимо всего прочего, еще и гормоном стресса [4–7]. Существует

мнение, что гипопрولاктинемия является отражением как повышенного дофаминергического (в меньшей степени), так и пониженного (в большей степени) серотонинергического тонуса структур центральной нервной системы, в связи с чем некоторые исследователи полагают, что уровень эндогенного ПРЛ может быть своеобразным зеркалом нарушений обмена указанных биогенных аминов в головном мозге [10].

Гиперпролактинемия – избыточное содержание ПРЛ в сыворотке крови, которое может быть физиологическим или патологическим, что подробно описано в соответствующей эндокринологической литературе [4–7]. Синдром патологической гиперпролактинемии – симптомокомплекс, возникающий на фоне стойкой лабораторной гиперпролактинемии, характеризующийся разнообразными клиническими проявлениями вследствие полифункционального характера биологических эффектов

ПРЛ в организме и включающий метаболические (ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз), психоэмоциональные, неврологические, иммунные расстройства, а также характерные андрологические нарушения, к которым относятся: снижение или отсутствие либидо (у 50–85 % мужчин), бесплодие (у 3–15 % мужчин), гинекомастия (у 6–23 % мужчин), галакторея (у 0,5–8 % мужчин), дефицит тестостерона (гиперпролактинемический гипогонадизм) (у 2–21 % мужчин) [4–10]. Пациентов с макропролактиномами могут также беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования гипофиза (головная боль, повышение внутричерепного давления, сужение полей зрения) [11].

Пролактин, стероидогенез и сперматогенез

Исследования последних десятилетий доказали, что ПРЛ является важным регулятором мужской половой и репродуктивной систем, синергически взаимодействующим с тестостероном и гонадотропинами (лютеинизирующим (ЛГ) и фолликулостимулирующим гормонами) и оказывающим, таким образом, регуляторное влияние на сперматогенез и тестикулярный стероидогенез (рис. 2) [12–14].

В норме ПРЛ участвует в процессах фертилизации эякулята, обеспечивая энергетические процессы метаболизма и подвижность сперматозоидов за счет стимуляции синтеза циклического аденозинмонофосфата и улучшения утилизации фруктозы клетками Сертоли. Клетками-мишенями для ПРЛ являются также и клетки Лейдига, в которых происходят ключевые этапы синтеза тестостерона, критически необходимого для поддержания сперматогенеза [14]. Кроме того, в семенных пузырьках ПРЛ выполняет роль ионофора кальция, который инициирует метаболические процессы, приводящие к увеличению подвижности сперматозоидов после эякуляции [14].

Влияние гипопролактинемии на сперматогенез у мужчин изучено недостаточно, но ранние единичные работы показали, что частота гипопролактинемии у бесплодных мужчин составляла 7,5 %, при этом у данных пациентов наблюдался высокий процент нарушений сперматогенеза (олигозооспермия – 50 %, астенозооспермия – 75 %, гипофункция семенных пузырьков – 67 %, гипоандрогения – 67 %) [15]. В более современных работах был сделан вывод, что гипопролактинемия следует рассматривать в качестве такого же значимого фактора риска мужского бесплодия, как и гиперпролактинемия [16].

Частота гиперпролактинемии при мужском бесплодии составляет от 3 до 15 %, однако некоторые авторы указывают на гораздо большую ее распространенность – до 30 % [17, 18]. В настоящее время патологическая гиперпролактинемия является хорошо изученным и четко детерминированным этиологическим эндокринным фактором мужского бесплодия: известно

ее ингибирующее воздействие на гипоталамус, в результате которого гипофиз не способен выделять достаточное количество гонадотропинов, необходимых для стимуляции стероидогенеза и сперматогенеза в яичках [19]. Кроме того, повышенный уровень ПРЛ снижает активность ферментов 5 α -редуктаз (1-го и 2-го типов), что ведет к редукции конверсии тестостерона в 5 α -дигидротестостерон (5 α -ДГТ) не только в ПЖ, но и в некоторых андрогензависимых тканях, что в ряде случаев служит объяснением наличия клинических признаков мужского гипогонадизма, несмотря на нормальные уровни гонадотропинов и тестостерона в крови [20].

Пролактин и мужской копулятивный цикл

Пролактин наряду с тестостероном является одним из ключевых гормональных регуляторов мужского копулятивного цикла, прежде всего сексуального желания и возбуждения у мужчин; эти гормоны, в свою очередь, активно взаимодействуют с окситоцином и α -меланоцитстимулирующим гормоном, также играющими важную роль в механизмах активации сексуального возбуждения [21]. Предполагается, что непосредственное истощение дофамина в дофаминергических нейронах гипоталамуса может играть важную роль в нарушении мужского копулятивного цикла, особенно в снижении либидо [22]. Согласно данным литературы, гипопролактинемия достоверно ассоциируется с эректильной дисфункцией и преждевременной эякуляцией в общей популяции европейских мужчин, а также у мужчин с бесплодием [23, 24]. Кроме того, у мужчин с нарушениями эрекции и эякуляции низкий уровень ПРЛ был идентифицирован как независимый предиктор частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и метаболического синдрома [25, 26]. Помимо этого, у европейских мужчин была установлена связь гипопролактинемии с тревожными или депрессивными симптомами [27].

Тем не менее наиболее частое клиническое проявление нарушений секреции ПРЛ – гиперпролактинемия, которая оказывает известное негативное влияние на мужское либидо посредством различных механизмов.

Во-первых, установлено, что при данном патологическом состоянии имеет место нарушение обмена дофамина, серотонина и окситоцина в головном мозге, которые являются важными регуляторами секреции тестостерона, и, кроме того, нарушается обмен мозговых регуляторных белков класса меланокортинов (меланоцитстимулирующий гормон (типы α , β , γ), эндорфины (типы α , β , γ), мет-энкефалин, липотропин), также участвующих в механизмах формирования сексуального желания и возбуждения [28].

Во-вторых, как было сказано ранее, при патологической гиперпролактинемии создаются условия для ингибирования избытком ПРЛ секреции тестикулярного тестостерона вследствие блокады ЛГ гипофиза

(формирование гиперпролактинемического гипогонадизма) [21]. Наконец, свой вклад в сексуальные нарушения при гиперпролактинемии вносит блокада системы мозговых ферментов 5α -редуктаз с последующим снижением в мозге концентрации более активных метаболитов тестостерона — 5α -ДГТ и тетрагидродезоксикортикостерона, которые выполняют роль ключевых мозговых сексуальных нейростероидов [29].

Пролактин и предстательная железа

В течение последних десятилетий начала накапливаться научная база данных, отражающих роль ПРЛ в эндокринологии и патофизиологии ПЖ, поскольку ПЖ является гормонально активным органом и в ней имеется выраженная экспрессия рецепторов к ПРЛ, что делает ее важной мишенью для данного гормона [30, 31].

Секреторные эпителиальные клетки ПЖ человека обладают уникальным метаболическим механизмом синтеза лимонной кислоты (цитратов), входящей в состав простатического секрета, который регулируется не только тестостероном, но и ПРЛ [32]. В частности, показано, что ключевыми регуляторными митохондриальными ферментами, непосредственно связанными с выработкой цитратов в клетках ПЖ, являются аспартатаминотрансфераза, пируватдегидрогеназа и цинкзависимая аконитаза, в регуляции соответствующих генов которых («метаболических генов») синергически участвуют тестостерон и ПРЛ: активация генов первых 2 ферментов запускает синтез цитратов в ПЖ, а 3-й упомянутый фермент (цинкзависимая аконитаза) ингибирует их окисление [32]. Также показано, что у человека рецепторы к ПРЛ экспрессируются одинаково диффузно и с умеренной интенсивностью в цитоплазме нормальных и опухолевых клеток ПЖ, однако в неопухолевой ткани их экспрессия наблюдается в основном в плазматической мембране в апикальной зоне эпителиальных клеток, а в клетках опухоли они экспрессируются в большей степени во внутриклеточных везикулах [33, 34].

Механизмы регуляторного влияния ПРЛ на ПЖ сложны и не до конца понятны, но данные доступной литературы показывают, что ПРЛ может оказывать на клетки ПЖ как косвенное (опосредованное), так и прямое (непосредственное) воздействие [35].

Косвенное влияние ПРЛ на ПЖ в физиологических условиях связано с регуляцией им синтеза и секреции тестостерона в яичках путем функционального синергизма с ЛГ, что в результате обуславливает андрогенную стимуляцию роста, развития и дифференцировки ПЖ [36, 37]. В частности, в экспериментальных исследованиях показано, что ПРЛ повышает реактивность ткани вентральных долей ПЖ половозрелых самцов крыс к действию ЛГ, и под его влиянием существенно повышается масса и способность

ткани указанных зон ПЖ поглощать радиоактивный цинк (^{65}Zn), который является важным индикатором происходящих в ПЖ ферментативных процессов, связанных с метаболизмом андрогенов [36, 37].

Прямое (непосредственное) действие ПРЛ на ПЖ обусловлено присутствием в ней рецепторов к ПРЛ и подтверждено в ранних экспериментальных исследованиях с гипофизэктомированными и кастрированными самцами крыс, у которых ПРЛ усиливал стимулирующий эффект экзогенных андрогенов на ПЖ, что сопровождалось повышением массы и секреторной активности ПЖ с увеличением в ней уровня тестостерона, фруктозы и лимонной кислоты [38–40].

В связи с этим некоторые современные авторы выдвинули гипотезу, что андрогендепривационная терапия гормонозависимого рака предстательной железы (РПЖ) может приводить к формированию пролактинзависимых злокачественных опухолей ПЖ, поэтому для предотвращения и/или стабилизации этого гормонального феномена требуется как депривация тестостерона, так и депривация ПРЛ [41, 42].

Также известно, что пролактин активно участвует в механизмах внутрипростатической биотрансформации тестостерона в 5α -ДГТ за счет регуляции активности фермента 5α -редуктазы, поэтому при гиперпролактинемии у мужчин может происходить ингибирование данного пути локального метаболизма андрогенов в ПЖ, что приводит к повышению уровня эстрогенов в клетках ПЖ (локальной гиперэстрогемии), которая активирует стромальную пролиферацию в ПЖ, в отличие от андрогенов, вызывающих преимущественно пролиферацию железистого эпителия ПЖ, поэтому данный процесс рассматривается сегодня как важный гормональный механизм канцерогенеза при РПЖ [43, 44].

Согласно одной из ранних теорий, получивших свое подтверждение в современных исследованиях, ПРЛ может оказывать влияние на рост и метаболизм ПЖ через активацию эффектов гормона роста (соматотропина), мессенджером которых является инсулиноподобный фактор роста 1, известный своими митогенными эффектами, в том числе и в ПЖ [45]. В частности, у мышей, мутированных по гену ПРЛ, после нескольких недель суперэкспрессии ПРЛ в ПЖ наблюдались стромальная гиперплазия и очаговая железистая дисплазия (включая простатическую интраэпителиальную неоплазию), и эти изменения не зависели от уровня андрогенов, а в экспериментальной модели гиперпролактинемии, вызванной введением антагониста дофамина, ПЖ демонстрировала заметное увеличение в объеме [46]. Эти механизмы, не связанные напрямую с влиянием ПРЛ на обмен андрогенов в ПЖ, очень важны: несмотря на то что нокаут рецепторов к ПРЛ в клетках ПЖ зародышевой линии мышей не выявил у них ключевой роли передачи сигналов ПРЛ в физиологии ПЖ, несколько исследований на моделях грызунов, а также линиях и образцах клеток

ПЖ человека подтвердили потенциальный вклад сигнального пути PRL-R/Jak2/STAT5a/b в онкогенез и прогрессирование РПЖ, хотя результаты исследований являются противоречивыми [47, 48].

Так, одни авторы показали, что повышенная концентрация локального (аутокринного/паракринного) ПРЛ в ПЖ (но не изменения уровня циркулирующего (эндокринного) ПРЛ), ведущая к нарушению сигнализации рецепторов к андрогенам, может рассматриваться как потенциальный механизм усиления передачи сигналов ПРЛ через его сигнальную систему STAT5a/b при РПЖ у человека, который коррелирует с тяжестью заболевания [49]. Экспериментальные исследования также показали, что сверхэкспрессия ПРЛ в ПЖ мышей приводит к неорганизованному расширению компартамента базальных/стволовых клеток, который содержит клетки, инициирующие развитие опухоли ПЖ, что также позволяет декларировать важную роль локального ПРЛ в инициации и прогрессировании РПЖ [50]. В связи с этим разработан и тестируется целый ряд фармакологических ингибиторов, нацеленных на различные уровни регуляции метаболического пути PRL-R/Jak/STAT5a/b и предназначенных для лечения распространенного РПЖ [51–53]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, лечение прогрессирующего андрогеннезависимого РПЖ должно обязательно включать подавление высоких концентраций ПРЛ в плазме крови, что может быть достигнуто с помощью применения агонистов дофаминовых рецепторов, которое, по данным исследователей, привело к снижению сывороточного уровня ПРЛ на 88 % и стабилизации процесса в ПЖ у всех мужчин с РПЖ [54].

Однако другие авторы в клиническом исследовании, наоборот, показали, что не высокий, а низкий предоперационный сывороточный уровень ПРЛ был достоверным независимым предиктором экстрапростатического распространения местного РПЖ [55].

Согласно данным L.C. Costello и R.V. Franklin (2019), РПЖ характеризуется заметным снижением содержания цинка в опухолевой ткани по сравнению с высоким уровнем цинка в нормальной и гиперплазированной ткани ПЖ [56]. Снижение содержания цинка при РПЖ происходит за счет подавления ключевого транспортера цинка ZIP1, который в норме предотвращает поглощение и накопление цитотоксических уровней цинка, поэтому РПЖ рассматривается авторами как ZIP1-дефицитное злокачественное новообразование ПЖ [56]. Авторы теории также полагают, что тестостерон и ПРЛ являются основными гормонами, которые синергически регулируют рост, пролиферацию, метаболизм и функциональную активность ацинарных эпителиальных клеток в периферической зоне ПЖ, где формируется подавляющее большинство ее злокачественных новообразований [56]. По их мнению, андрогендепривационная терапия распространенного РПЖ

способна привести к развитию андрогеннезависимого РПЖ, который далее прогрессирует уже под влиянием ПРЛ. Авторы предложили схему лечения таких форм РПЖ комбинацией клиохинола (ионофора цинка (5-хлор-7-йодохинолин-8-ол), который используется для облегчения транспорта и накопления цинка в злокачественных клетках с дефицитом ZIP1 и индуцирования цитотоксических эффектов) и каберголина (агониста дофамина, который снижает секрецию ПРЛ и ослабляет его роль в прогрессировании андрогеннезависимого РПЖ). Данная комбинация представляется эффективной для стабилизации заболевания, причем политика Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разрешает применять такой режим лечения [56].

Новейшее клиническое ретроспективное исследование T. Yang и соавт. (2022), включившее 61 мужчину с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, получавшего абиратерона ацетат, со средним сроком наблюдения 19,0 мес, показало, что пациенты с более низкими исходными уровнями ПРЛ лучше реагировали на терапию абиратерона ацетатом, чем пациенты с более высокими исходными уровнями ПРЛ, о чем свидетельствуют снижение уровня простатспецифического антигена, показатели выживаемости без прогрессирования (19,6 мес против 7,9 мес) и общей выживаемости (52,8 мес против 19,2 мес) [57]. Кроме того, было показано, что исходный уровень ПРЛ был независимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования, а экспрессия рецепторов ПРЛ в ПЖ увеличивалась по мере прогрессирования заболевания [55]. Этими же авторами обнаружена экспрессия рецепторов к ПРЛ в образцах, полученных при биопсии из костных метастазов (но не в нормальной костной ткани), а также положительная корреляция уровня ПРЛ в сыворотке крови с объемом метастатического поражения костей [57].

Таким образом, сигнальная система ПРЛ играет важную роль в физиологии и патофизиологии ПЖ, поэтому, по мнению ряда исследователей, разработка и внедрение в практику фармакологических средств, блокирующих сигнальные пути ПРЛ в ПЖ, представляются новым перспективным направлением современной фармакотерапии ее заболеваний [58–60].

Заключение

К настоящему времени накоплена внушительная научная база, позволяющая утверждать, что ПРЛ является важным полифункциональным гормоном, который оказывает существенное регулирующее влияние на половую и репродуктивную системы у мужчин, а также вовлечен в патогенез воспалительных и опухолевых заболеваний ПЖ. Нарушения секреции ПРЛ в андрологической практике встречаются нередко, что делает данный гормон одной из ключевых диаг-

ностических и фармакотерапевтических мишеней при обследовании и лечении мужчин с андрологической патологией. Основные типы нарушений секреции ПРЛ в клинической практике представлены гипо- и гиперпролактинемией. И если гипопролактинемия у мужчин изучена недостаточно, то гиперпролактинемия является классическим примером избыточной секреции ПРЛ, оказывая различные негативные эффекты на тестикулярный стероидогенез, сперматогенез, либидо, эректильную и эякуляторную функции у мужчин.

Кроме того, гиперпролактинемия достоверно связана с воспалительной и опухолевой патологией ПЖ. Соответственно, знания в области физиологии и патофизиологии ПРЛ крайне важны для урологов-андрологов и врачей смежных специальностей, занимающихся проблемами мужского здоровья, поскольку они позволяют оптимизировать диагностический поиск причин андрологических нарушений и, соответственно, улучшать результаты фармакотерапии и показатели качества жизни профильных пациентов.

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

1. Philipps H.R., Yip S.H., Grattan D.R. Patterns of prolactin secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2020;502:10679. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110679
2. Rohn R.D. Galactorrhea in the adolescent. *J Adolesc Health Care* 1984;5(1):37–49. DOI: 10.1016/s0197-0070(84)80244-2
3. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A. et al. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrinology* 2017;57(2):199–213. DOI: 10.1007/s12020-017-1346-x
4. Paragliola R.M., Binart N., Salvatori R. Prolactin. In: *The Pituitary*. Ed. by S. Melmed. 5th edn. Academic Press, 2022. P. 131–172. DOI: 10.1016/B978-0-323-99899-4.00025-1
5. Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vázquez-Carrillo D.I. et al. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1001703. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001703
6. Lopez-Vicchi F., De Winne C., Brie B. et al. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *Neuroendocrinol* 2020;32(11):e12888. DOI: 10.1111/jne.12888
7. Адамьян Л.В., Ярмолинская М.И., Сулова Е.В. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике. *Проблемы репродукции* 2020;26(2):27–33. DOI: 10.17116/repro20202602127
8. Adamyan L.V., Yarmolinskaya M.I., Suslova E.V. Hyperprolactinemia syndrome: from theory to practice. *Problemy reproduktsii = Reproduction Problems* 2020;26(2):27–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202602127
9. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(6):356–65. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6
10. Pirchio R., Graziadio C., Colao A. et al. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1015520. DOI: 10.3389/fendo.2022.1015520
11. Rastrelli G., Corona G., Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16(3):233–48. DOI: 10.1007/s11154-015-9322-3
12. Al-Karagholi M.A., Kalatharan V., Ghanizada H. et al. Prolactin in headache and migraine: a systematic review of clinical studies. *Cephalalgia* 2023;43(2):3331024221136286. DOI: 10.1177/03331024221136286
13. Grattan D.R. Coordination or coincidence? The relationship between prolactin and gonadotropin secretion. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29(1):3–5. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.004
14. Clarkson J., Han S.Y., Piet R. et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(47):E10216–23. DOI: 10.1073/pnas.1713897114
15. Dabbous Z., Atkin S.L. Hyperprolactinaemia in male infertility: clinical case scenarios. *Arab J Urol* 2017;16(1):44–52. DOI: 10.1016/j.aju.2017.10.002
16. Gonzales G.F., Velasquez G., Garcia-Hjarles M. Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone. *Arch Androl* 1989;23(3):259–65. DOI: 10.3109/01485018908986849
17. Firdolas F., Ogras M.S., Ozan T. et al. *In vitro* examination of effects of hyperprolactinemia and hypoprolactinemia on seminal vesicle contractions. *Urol* 2013;81(3):557–61. DOI: 10.1016/j.urolgy.2012.11.025
18. Sengupta P., Dutta S., Karkada I.R., Chinni S.V. Endocrinopathies and male infertility. *Life (Basel)* 2021;12(1):10. DOI: 10.3390/life12010010
19. Vander B.M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
20. Ambulkar S.S., Darves-Bornoz A.L., Fantus R.J. et al. Prevalence of hyperprolactinemia and clinically apparent prolactinomas in men undergoing fertility evaluation. *Urology* 2022;159:114–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2021.03.007
21. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* 2019;8(12):2203. DOI: 10.3390/jcm8122203
22. Corona G., Isidori A.M., Aversa A. et al. Endocrinologic control of men's sexual desire and arousal/erection. *J Sex Med* 2016;13(3):317–37. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.01.007
23. Krysiaak R., Okopień B. Sexual functioning in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline or bromocriptine. *Am J Ther* 2019;26(4):e433–40. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000777
24. Fiala L., Lenz J., Sajdlova R. Effect of increased prolactin and psychosocial stress on erectile function. *Andrologia* 2021;53(4):e14009. DOI: 10.1111/and.14009
25. Xu Z.H., Pan D., Liu T.Y. et al. Effect of prolactin on penile erection: a cross-sectional study. *Asian J Androl* 2019;21(6):587–91. DOI: 10.4103/aja.aja_22_19
26. Corona G., Mannucci E., Jannini E.A. et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6(5):1457–66. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x
27. Corona G., Rastrelli G., Comeglio P. et al. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;17(6):533–45. DOI: 10.1080/17446651.2022.2144829
28. Krysiaak R., Kowalcze K., Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in men with hypoprolactinaemia secondary to over-treatment of prolactin excess: a pilot study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022;69(4):279–88. DOI: 10.1016/j.endien.2021.03.004
29. Maurya M.R., Munshi R., Zambare S. Melanocortin receptors: emerging targets for the treatment of pigmentation, inflammation, stress, weight disorders and sexual dysfunction. *Curr Drug Targets* 2023;24(2):151–6. DOI: 10.2174/1389450124666221108143006
30. Rahmani B., Ghasemi R., Dargahi L. et al. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. *Gen Comp Endocrinol* 2016;225:242–50. DOI: 10.1016/j.ygcen.2015.09.030
31. Goffin V. Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: new insights into an old challenge. *Pharmacol Ther* 2017;179:111–26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.009
32. Karayazi Atıcı Ö., Govindarajan N., Lopetegui-González I., She-manko C.S. Prolactin: a hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 2021;114:159–70. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005
33. Costello L.C., Franklin R.B. Testosterone and prolactin regulation of metabolic genes and citrate metabolism of prostate epithelial cells. *Horm Metab Res* 2002;34(8):417–24. DOI: 10.1055/s-2002-33598

33. Camargo A.C.L., Constantino F.B., Santos S.A.A. et al. Influence of postnatal prolactin modulation on the development and maturation of ventral prostate in young rats. *Reprod Fertil Dev* 2018;30(7):969–79. DOI: 10.1071/RD17343
34. López Fontana G., Rey L., Santiano F. et al. Changes in prolactin receptor location in prostate tumors. *Arch Esp Urol* 2021;74(4):419–26. PMID: 33942735.
35. La Vignera S., Condorelli R.A., Russo G.I. et al. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology* 2016;4(3):404–11. DOI: 10.1111/andr.12186
36. Loutchanwoot P., Srivilai P., Jarry H. Effects of the natural endocrine disruptor equol on the pituitary function in adult male rats. *Toxicol* 2013;304:69–75. DOI: 10.1016/j.tox.2012.11.017
37. Govindaraj V., Arya S.V., Rao A.J. Differential action of glycoprotein hormones: significance in cancer progression. *Horm Cancer* 2014;5(1):1–10. DOI: 10.1007/s12672-013-0164-8
38. Slaunwhite W.R. Jr., Sharma M. Effects of hypophysectomy and prolactin replacement therapy on prostatic response to androgen in orchietomized rats. *Biol Reprod* 1977;17(4):489–92. DOI: 10.1095/biolreprod17.4.489
39. Rui H., Purvis K. Independent control of citrate production and ornithine decarboxylase by prolactin in the lateral lobe of the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol* 1987;52(1–2):91–5. DOI: 10.1016/0303-7207(87)90101-8
40. Zanatelli M., Colleta S.J., Guerra L.H.A. et al. Prolactin promotes a partial recovery from the atrophy of both male and female gerbil prostates caused by castration. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19(1):94. DOI: 10.1186/s12958-021-00777-2
41. Constantino F.B., Camargo A.C.L., Santos S.A.A. et al. The prostate response to prolactin modulation in adult castrated rats subjected to testosterone replacement. *J Mol Histol* 2017;48(5–6):403–15. DOI: 10.1007/s10735-017-9738-z
42. Costello L.C., Franklin R.B. Testosterone, prolactin, and oncogenic regulation of the prostate gland. A new concept: testosterone-independent malignancy is the development of prolactin-dependent malignancy. *Oncol Rev* 2018;12(2):356. DOI: 10.4081/oncol.2018.356
43. Di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P. et al. Estrogens and their receptors in prostate cancer: therapeutic implications. *Front Oncol* 2018;8:2. DOI: 10.3389/fonc.2018.00002
44. Dobbs R.W., Malhotra N.R., Greenwald D.T. et al. Estrogens and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(2):185–94. DOI: 10.1038/s41391-018-0081-6
45. Van Coppenolle F., Slomianny C., Carpentier F. et al. Effects of hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgeno-dependence. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(1):E120–9. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.1.E120
46. Zhang Y., Ge S., Patel S.B. et al. Growth hormone (GH) receptor (GHR)-specific inhibition of GH-Induced signaling by soluble IGF-1 receptor (sol IGF-1R). *Mol Cell Endocrinol* 2019;492:110445. DOI: 10.1016/j.mce.2019.05.004
47. Kavarthapu R., Anbazhagan R., Dufau M.L. Crosstalk between PRLR and EGFR/HER2 signaling pathways in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4685. DOI: 10.3390/cancers13184685
48. Borcherding D.C., Hugo E.R., Fox S.R. et al. Suppression of breast cancer by small molecules that block the prolactin receptor. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2662. DOI: 10.3390/cancers13112662
49. Sackmann-Sala L., Goffin V. Prolactin-induced prostate tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol* 2015;846:221–42. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_10
50. Minami H., Ando Y., Tamura K. et al. Phase I study of LFA102 in patients with advanced breast cancer or castration-resistant prostate cancer. *Anticancer Res* 2020;40(9):5229–35. DOI: 10.21873/anticancer.14526
51. Agarwal N., Machiels J.P., Suárez C. et al. Phase I study of the prolactin receptor antagonist LFA102 in metastatic breast and castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2016;21(5):535–6. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0502
52. Carrasco-Ceballos J.M., Barrera-Hernández D., Locia-Espinosa J. et al. Involvement of the PRL-PAK1 pathway in cancer cell migration. *Cancer Diagn Progn* 2023;3(1):17–25. DOI: 10.21873/cdp.10174
53. Standing D., Dandawate P., Anant S. Prolactin receptor signaling: a novel target for cancer treatment – exploring anti-PRLR signaling strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;13:1112987. DOI: 10.3389/fendo.2022.1112987
54. Costello L.C. The suppression of prolactin is required for the treatment of advanced prostate cancer. *Oncogen (Westerville)* 2019;2(3):13. DOI: 10.35702/onc.10013
55. Porcaro A.B., Tafuri A., Sebben M. et al. Low preoperative prolactin levels predict non-organ confined prostate cancer in clinically localized disease. *Urol Int* 2019;103(4):391–9. DOI: 10.1159/000496833
56. Costello L.C., Franklin R.B. A proposed efficacious treatment with clioquinol (zinc ionophore) and cabergoline (prolactin dopamine agonist) for the treatment of terminal androgen-independent prostate cancer. Why and how? *J Clin Res Oncol* 2019;2(1): <https://asclepiusopen.com/journal-of-clinical-research-in-oncology/volume-2-issue-1/1.pdf>. PMID: 30828702.
57. Yang T., Liu Y., Chen S. et al. Serum prolactin level as a predictive factor for abiraterone response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2022;82(13):1284–92. DOI: 10.1002/pros.24402
58. Ma J., Mo Y., Tang M. et al. Bispecific antibodies: a research to clinical application. *Front Immunol* 2021;12:626616. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626616
59. Anderson M.G., Zhang Q., Rodriguez L.E. et al. ABBV-176, a PRLR antibody drug conjugate with a potent DNA damaging PBD cytotoxin and enhanced activity with PARP inhibition. *BMC Cancer* 2021;21(1):681. DOI: 10.1186/s12885-021-08403-5
60. Lemech C., Woodward N., Chan N. et al. A first-in-human, phase 1, dose-escalation study of ABBV-176, an antibodydrug conjugate targeting the prolactin receptor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2020;38(6):1815–25. DOI: 10.1007/s10637-020-00960-z

Вклад авторов

И.А. Тюзиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.А. Греков, А.В. Смирнов: сбор и обработка материала 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 автора / ORCID of author

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.

Статья поступила: 10.04.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.

Article received: 10.04.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-42-49



Перспективы перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите

Л.Е. Белый

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Контакты: Лев Евгеньевич Белый lbely@yandex.ru

Наиболее частым возбудителем хронического бактериального простатита является *Escherichia coli*, однако в последние годы в структуре микробных этиологических агентов доля других как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов растет. Происходит не только рост доли штаммов *Escherichia coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, что обеспечивает резистентность бактерий к пенициллинам, цефалоспорином различных поколений и азтреонаму, но и штаммов, продуцирующих карбапенемазы. Отмечена тенденция к повышению резистентности классических уропатогенов к фторхинолонам. Привлекательной альтернативой для лечения бактериального простатита может стать фосфомицин, что связано с его высокой биодоступностью при пероральном приеме и способностью достигать высоких концентраций в тканях предстательной железы.

В настоящем обзоре рассмотрены механизмы действия фосфомицина, особенности его фармакокинетики в предстательной железе, антимикробный спектр и возможности формирования резистентности уропатогенов к этому антибиотику. Представлены результаты клинических исследований, посвященных пероральному применению фосфомицина при хроническом бактериальном простатите.

Ключевые слова: фосфомицин, хронический бактериальный простатит, резистентность, предстательная железа, антибактериальная терапия

Для цитирования: Белый Л.Е. Перспективы перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):42–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-42-49

Prospects of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis

L.E. Belyi

Ulyanovsk State University; 42 Lyva Tolstogo St., Ulyanovsk 432017, Russia

Contacts: Lev Evgenyevich Belyi lbely@yandex.ru

The most frequent causative agent of chronic bacterial prostatitis is *Escherichia coli*, however, in recent years, the proportion of other gram-negative and gram-positive microorganisms in the structure of pathogens has been increasing. There is not only an increase in the proportion of extended-spectrum β-lactamases producing *Escherichia coli*, which ensures the resistance of bacteria to penicillins, cephalosporins and aztreonam, but also carbapenemases producing strains. The tendency of increasing resistance of uropathogens to fluoroquinolones is noted. An alternative for the treatment of bacterial prostatitis may be fosfomycin, which is due to its high bioavailability when taken orally and the ability to reach high concentrations in the prostate.

This review examines the mechanisms of action of fosfomycin, the features of its pharmacokinetics in the prostate gland, the antimicrobial spectrum and the mechanisms of resistance to fosfomycin of uropathogens. The results of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis are discussed.

Keywords: fosfomycin, chronic bacterial prostatitis, resistance, prostate gland, antibacterial therapy

For citation: Belyi L.E. Prospects of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):42–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-42-49

Введение

Общая распространенность в мире инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у мужчин составляет от 1,5 до 9 % [1]. С точки зрения лечения хронический бактериальный простатит (ХБП) является непростым вариантом ИМП из-за ограниченного выбора антибиотиков и их плохого проникновения в предстательную железу [2]. Наиболее частый возбудитель ХБП – *Escherichia coli* (*E. coli*), однако в последние годы доля других микроорганизмов, как грамотрицательных (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. и пр.), так и грамположительных (например, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)), возрастает [3, 4]. Серьезную озабоченность вызывает фактически непрекращающийся рост доли штаммов *E. coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [2]. БЛРС обеспечивают резистентность бактерий к пенициллинам, цефалоспорином различных поколений и азтреонаму, что, в свою очередь, требует назначения антибиотиков других классов, например фторхинолонов. Сегодня последние рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии при эмпирическом лечении ХБП, что обусловлено особенностями их фармакокинетики в ткани предстательной железы [5, 6]. Согласно международным клиническим рекомендациям при ХБП следует проводить курс лечения фторхинолонами продолжительностью 6–12 нед [7].

Однако поиск альтернативы становится все более актуальной и насущной задачей в связи с вызывающим тревогу ростом резистентности к фторхинолонам. В исследовании 10-летней давности уже было продемонстрировано, что обнаруженная у пациентов с ХБП *E. coli* резистентна к ципрофлоксацину в 11 % случаев, а к норфлоксацину – в 20 %. Уровень резистентности уропатогенов к фторхинолонам, превышающий критический порог в 10 %, в сочетании с продукцией БЛРС серьезно ограничивает терапевтические возможности.

Комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом достаточно широко применяется в мире для лечения ХБП, хотя очевидно, что их эффективность уступает фторхинолонам из-за худшего проникновения в предстательную железу и весьма высокой резистентности [8]. Тетрациклины, и в частности доксициклин, стоит рассматривать не более чем как лекарственные средства 2-й линии, поскольку, несмотря на достижение достаточных концентраций в предстательной железе, высокая резистентность классических уропатогенов ограничивает их применение [9]. Макролиды, такие как азитромицин или кларитромицин, рекомендованы при ХБП, вызванном *Chlamydia trachomatis* [10].

В условиях ограниченного выбора может встать вопрос о применении карбапенемов, являющихся фактически лекарственными средствами последней инстанции [11]. Использование карбапенемов должно быть максимально ограничено в связи с появлением

новых энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, и их воздействием на микробиоту кишечника [12]. М.А. Trad и соавт. сообщили о парентеральном применении эртапенема для амбулаторного лечения ХБП. Эртапенем назначался при обнаружении микробной флоры, продуцирующей БЛРС, резистентной к антибиотикам, которые обладают хорошей проникающей способностью в предстательную железу и традиционно применяются при ХБП перорально. Однако необходимость обеспечения венозного доступа амбулаторным пациентам и ограниченные данные об эффективности сужают терапевтические возможности этого класса антибиотиков [13].

Фосфомицин: механизм действия, антимикробный спектр и микробная резистентность

С учетом приведенных выше обстоятельств привлекательной альтернативой для лечения бактериального простатита может стать фосфомицин, что связано с его высокой биодоступностью при пероральном приеме и способностью достигать высоких концентраций в тканях предстательной железы [14, 15].

В настоящее время фосфомицин существует в 3 лекарственных формах, 2 из которых предназначены для приема внутрь: фосфомицина трометамол (ФТ) и фосфомицин кальция, а одна – для внутривенного введения в виде динатрия фосфомицина [16]. На фармацевтическом рынке в России доступны ФТ и динатрия фосфомицин.

Фосфомицина трометамол представляет собой растворимую соль с лучшей биодоступностью, чем фосфомицин кальция [15]. Монодозная терапия ФТ (3 г) сегодня используется в качестве одного из вариантов лечения 1-й линии острого неосложненного цистита у женщин.

Фосфомицин – бактерицидный антибиотик, действие которого реализуется благодаря тому, что фосфомицин является структурным аналогом фосфоенолпирувата. Фосфомицин препятствует первому цитоплазматическому этапу биосинтеза клеточной стенки бактерий – образованию предшественника пептидогликана – уридиндифосфат-N-ацетилмурамовой кислоты. Это происходит вследствие связывания активного центра фермента N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазы. Для проникновения фосфомицина внутрь бактериальной клетки существуют 2 параллельно функционирующих пути поглощения: транспортная система L-α-глицерофосфата и транспортная система гексозо-6-фосфата [17].

Активность фосфомицина *in vitro* оценивалась в отношении широкого спектра как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Так, в частности, фосфомицин обладает активностью в отношении *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., *Proteus*

mirabilis, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. [16]. Отсутствие перекрестной резистентности предопределяет активность фосфомицина в отношении энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью, энтеробактерий, продуцирующих БЛРС/карбапенемазу, а также бактерий, устойчивых к фторхинолонам и котримоксазолу [16, 18].

В систематическом обзоре, посвященном изучению чувствительности к фосфомицину БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, уровень восприимчивости составил 95 и 83,8 % соответственно [19]. J.A. Karlowsky и соавт. сообщили о мощной антимикробной активности фосфомицина *in vitro* в отношении штаммов *E. coli*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, в том числе продуцирующих БЛРС [20].

По мнению K. Vouilleg и соавт. [1], ФТ может быть разумной альтернативой карбапенемам у мужчин с ИМП, вызванной штаммами энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, поскольку к фосфомицину сохраняют чувствительность подавляющее большинство таких штаммов. Так, по данным M.L. Mezzatesta и соавт. [21], фосфомицин ингибировал все БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli*, а R.D. Sahni и соавт. указывают, что 81 % изолятов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, были чувствительны к фосфомицину [22].

Для подавления роста *Klebsiella* spp. и *Serratia* spp. требуются более высокие минимальные ингибирующие концентрации (МИК), чем для *E. coli* [14]. I. López-Montesinos и соавт. приводят данные о том, что чувствительность *Klebsiella* spp. к фосфомицину ниже чувствительности *E. coli* [16], однако в некоторых исследованиях показатель чувствительности *Klebsiella* spp. к фосфомицину составляет 95,2 % [23]. По данным H.Y. Liu и соавт., фосфомицин активен только в отношении 57,6 % БЛРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella* spp. [24]. M.L. Mezzatesta и соавт. сообщают о чувствительности 82 % изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу [21].

Фосфомицин сохраняет превосходную активность *in vitro* как против *E. faecalis* (97,7 %), так и против *E. faecium* (100 %) [25]. K.Z. Vardakas и соавт. сообщают о чувствительности *E. faecalis* к фосфомицину, составляющей 96,8 % [19].

Механизм действия и структура фосфомицина уникальны, однако сегодня установлено несколько механизмов, обеспечивающих устойчивость бактерий к этому антибиотику [26]. Резистентность может быть достигнута вследствие мутации фермента N-ацетилглюкозамино-3-о-енолпирувил-трансферазы, с активным центром которого, как указывалось выше, связывается фосфомицин. Такой механизм реализуется, например у *Chlamydia* spp. [27]. Существует и другой вариант формирования устойчивости, когда происходит рециркуляция пептидогликана в бактериальной

клетке, а не его синтез *de novo* из уридиндифосфат-N-ацетилмурамовой кислоты, блокируемый фосфомицином [28]. Приобретенная резистентность может возникнуть при мутации в системах поглощения, которые фосфомицин использует для проникновения внутрь бактериальной клетки. Так, у *E. coli* за поглощение фосфомицина отвечают *glpT* и *ghpT*. Мутации в этих генах приводят к потере функции транспортеров (транспортной системы глицерин-3-фосфата и транспортной системы захвата гексозофосфата) и, соответственно, к развитию резистентности к фосфомицину [29].

Обоснование перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите

При пероральном приеме ФТ быстро всасывается в кишечнике, откуда попадает в системный кровоток уже в виде свободной кислоты. Далее фосфомицин распределяется по всему организму в различных тканях и биологических жидкостях, включая почки, мочевой пузырь, предстательную железу, легкие, спинномозговую жидкость, кости, абсцессную жидкость и сердечные клапаны [30, 31].

Общеизвестно, что из-за плохого проникновения антибиотиков в паренхиму предстательной железы и вырабатываемый ею секрет антимикробная терапия ХБП представляет определенные трудности. K. Charalaboroulos и соавт. [32] указывают, что проникновение лекарственного средства через капиллярный эндотелий и эпителий предстательной железы усиливается за счет высокого градиента концентрации, высокой растворимости в липидах, низкой степени ионизации, низкого связывания с белками и небольшого размера молекулы. Капилляры микроциркуляторного русла предстательной железы не имеют традиционных фенестр между эндотелиальными клетками, через которые в других органах и тканях проходят вещества с молекулярной массой менее 1000 [9], что еще больше затрудняет транспорт антибиотиков внутрь органа.

Способность фосфомицина проникать и достигать терапевтических концентраций в паренхиме и секрете предстательной железы, вероятно, обусловлена его фармакологическими свойствами: небольшой размер молекулы и низкое связывание с белками [9, 30]. Кроме того, высокая растворимость фосфомицина в липидах способствует проникновению в богатую липидами паренхиму предстательной железы [33].

В экспериментальном исследовании L. Fan и соавт. проведена оценка эффективности применения ФТ на модели крыс с бактериальным простатитом, индуцированным *E. coli*. Было установлено, что проникновение фосфомицина в воспаленную ткань предстательной железы значительно выше, нежели в паренхиму здорового органа. Микробиологическое и гистологическое исследования образцов предстательной железы через

3, 7 и 14 дней после введения ФТ продемонстрировали снижение бактериального роста и уменьшение воспалительной реакции по сравнению с контрольной группой животных с бактериальным простатитом, не получавших антибиотик [34].

В другом экспериментальном исследовании изучалось влияние ФТ на экспрессию фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 8 в ткани предстательной железы крыс с ХБП. В случайным образом сформированных группах самцам крыс вводили в течение 7 или 14 дней низкие или высокие дозы ФТ. Было продемонстрировано, что уровни экспрессии фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 8 при ХБП были значительно выше, чем в контрольной группе, а ФТ ингибирует экспрессию обозначенных цитокинов в паренхиме предстательной железы, подавляет воспалительную реакцию, способствует восстановлению поврежденных структур предстательной железы [35].

Следует отметить, что, по данным Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST), эпидемиологические пороговые значения фосфомицина для наиболее распространенных уропатогенов варьируют от 4 мг/л для *E. coli* до 8 мг/л для *Proteus mirabilis* и 32 мг/л для *Staphylococcus aureus* [36, 37]. Именно поэтому существует мнение о нецелесообразности введения фосфомицина, если его МИК >4 мг/л, поскольку это сопряжено с риском недостижения эффективных внутривенных концентраций [1].

N.J. Rhodes и соавт. [38] изучали концентрации фосфомицина в периферической и переходной зонах предстательной железы у 26 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРП), после однократного перорального приема 3 г ФТ в качестве средства периоперационной профилактики. Концентрация фосфомицина в переходной зоне превышала 4 мг/л у 90 % пациентов с 1-го по 9-й часы с момента перорального приема. Концентрация антибиотика в периферической зоне была намного ниже и превышала 4 мг/л лишь у 70 % пациентов в интервале между 1-м и 4-м часами с момента приема лекарственного средства. Аналогичное исследование проведено V.J. Gardiner и соавт. [15]: концентрации фосфомицина в сыворотке крови, моче, в переходной и периферической зонах предстательной железы оценивали у мужчин, перенесших ТУРП по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, после однократного перорального приема 3 г ФТ в течение 17 ч после операции. Средняя концентрация фосфомицина в переходной зоне составила $8,30 \pm 6,63$ мкг/г (средний временной интервал после введения дозы – 598 ± 152 мин). Средняя концентрация в периферической зоне оказалась меньше и составила $4,42 \pm 4,10$ мкг/г (средний временной интервал после введения дозы – 608 ± 155 мин). При этом средняя концентрация фосфомицина в предстательной железе

составила $6,50 \pm 4,93$ мкг/г, и у 70 % пациентов средние концентрации фосфомицина в предстательной железе превысили пороговое значение в 4 мкг/г во время измерения, что указывает на то, что они достигли концентрации выше МИК₉₀ (≥ 4 мг/л) для *E. coli*. Только у 1 пациента средняя концентрация фосфомицина в предстательной железе была <1 мкг/г.

Современный опыт перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите

В последние годы наблюдается интерес специалистов к изучению эффективности фосфомицина в лечении ХБП. Дело в том, что кальцификации в предстательной железе, образование биопленок определяют неэффективность медикаментозной терапии, становятся причиной очередных рецидивов, сохранения симптоматики. В связи с этим возникает необходимость в продолжительных курсах антибиотикотерапии, что приводит к селекции резистентных штаммов [2]. Большинство публикаций, посвященных применению фосфомицина при ХБП, к сожалению, представляют собой описания клинических случаев.

Так, E. Denes сообщает о 67-летнем мужчине с повторяющимися на протяжении 3 лет рецидивами ХБП, вызванного *E. coli*. Пациенту был назначен ФТ в дозе 3 г ежедневно в течение недели, а затем 3 г каждые 48 ч в течение 3 мес. Достигнуто клиническое и микробиологическое выздоровление, на протяжении последующих 6 мес наблюдения рецидивы не повторялись [39].

F. Almeida и соавт. описали случай ХБП, вызванного БЛРС-продуцирующим штаммом *E. coli*, у 51-летнего мужчины. В связи с часто повторяющимися рецидивами неоднократно проводилась терапия фторхинолонами, цефалоспоридами, триметопримом с сульфаметоксазолом, назначались длительные курсы эртапенема. С целью ликвидации очагов персистенции инфекции в простатических кальцификациях выполнена ТУРП, что не остановило инфекционно-воспалительный процесс и рецидивы повторялись. В итоге пациенту была назначена длительная терапия ФТ: 3 г ежедневно в течение 10 дней, затем 3 г каждые 48 ч в течение 3 мес, далее 3 г еженедельно – 9 мес. В течение последующих 9 мес наблюдения без применения ФТ или других антибиотиков рецидивов ХБП не возникло [40].

Аналогичный случай описан M.L. Grayson и соавт.: 73-летний мужчина, страдающий сахарным диабетом, около 10 нед назад перенес биопсию предстательной железы; в анамнезе присутствовали рецидивирующие ИМП, вскоре после биопсии появились лихорадка и дизурия. В моче выявлен рост БЛРС-продуцирующего штамма *E. coli*, устойчивого к ципрофлоксацину, но чувствительного к меропенему, эртапенему и фосфомицину. Пациенту проводилась терапия меропенемом по 1 г внутривенно каждые 8 ч в течение 2 нед,

затем (амбулаторно) эртапенемом по 1 г ежедневно в течение 4 нед. Через 2 нед после завершения этого 6-недельного курса у пациента вновь произошел рецидив, а в моче была вновь обнаружена *E. coli* с тем же профилем чувствительности к антибиотикам. В условиях стационара возобновлена терапия меропенемом по 1 г каждые 8 ч, и через 2 нед терапии пациент был переведен на пероральный прием ФТ в дозе 3 г 1 раз в сутки. В итоге пациент прошел 16-недельный курс перорального приема ФТ, после чего наступило клиническое и микробиологическое выздоровление с отсутствием рецидивов в течение последующих 6 мес наблюдения [41].

Этим же коллективом авторов представлено еще одно клиническое наблюдение: 80-летний мужчина с ИМП, вызванной мультирезистентной *E. coli*, продуцирующей БЛРС, устойчивой к ципрофлоксацину, но чувствительной к фосфомицину. В прошлом имели место эпизоды ИМП на фоне стриктуры уретры. Был назначен ФТ по 3 г каждые 72 ч в течение 2 нед. Через 5 дней после прекращения терапии вновь появились дизурия и неприятный запах мочи, а в посевах мочи вновь обнаружена та же инфекция. После исключения абсцесса предстательной железы возобновлен пероральный прием ФТ в дозе 3 г 1 раз в день ежедневно. Пациент успешно завершил 12-недельную терапию фосфомицином, клинических или микробиологических признаков рецидива в течение 6 мес наблюдения не отмечено [41].

Наряду с научными публикациями, посвященными описанию отдельных клинических случаев, поиск в PubMed, Web of Science, Google Scholar позволил найти несколько клинических исследований, суммирующих результаты применения ФТ в небольших группах пациентов с ХБП.

Так, I. Los-Arcos и соавт. [42] сообщили о 15 трудно поддающихся лечению случаях ХБП (неудачи медикаментозной терапии в прошлом, резистентность к ципрофлоксацину и котримоксазолу), из которых 14 были вызваны *E. coli* (4 изолята продуцировали БЛРС), а 1 случай – *Klebsiella oxytoca*. Пациенты получали ФТ в дозе 3 г каждые 48–72 ч в течение 6 нед. Микробиологическое выздоровление было достигнуто в 8 из 15 случаев, тогда как клиническое выздоровление – в 7 из 15 случаев. Последующее наблюдение, продолжавшееся в среднем в течение 29 мес, продемонстрировало, что терапия фосфомицином оказалась неэффективной в 7 случаях. Примечательно, что рецидив ХБП наблюдался у 4 из 6 пациентов, имеющих кальцинаты в предстательной железе [42]. На необходимость более длительной терапии ХБП с применением ФТ при наличии кальциноза указывают I. Karaiskos и соавт. Специалисты приводят результаты проспективного обсервационного исследования эффективности ФТ при ХБП. Сорок четыре пациента ежедневно в течение недели получали 3 г ФТ, а затем

3 г каждые 48 ч в течение 6–12 нед лечения. У 29 (66 %) пациентов ХБП был вызван *E. coli*, у 6 – *Klebsiella* spp., у 6 – *E. faecalis*. Большинство штаммов (59 %) обладали мультирезистентностью, 23 % штаммов продуцировали БЛРС, 75 % были резистентны к фторхинолонам, но все были чувствительны к фосфомицину. У 25 пациентов лечение проводилось в течение 6 нед, тогда как у остальных 19 пациентов в связи с наличием кальцинатов в ткани предстательной железы терапия была продлена до 12 нед. Микробиологическое выздоровление было достигнуто в 86 % случаев после завершения курса лечения, и в 77 % случаев – через 6 мес наблюдения. Клиническое излечение после завершения курса ФТ имело место у 84 % пациентов и у 80 % – спустя 6 мес [43].

K. Bouiller и соавт. описали 4 эпизода острой ИМП и 17 эпизодов ХБП. В 16 из 21 случая энтеробактерии были продуцентами БЛРС, во всех случаях имела место резистентность к фторхинолонам и триметоприму/сульфаметоксазолу. При ХБП был назначен ФТ каждые 24–48 ч, средняя продолжительность курса составила 5,5 нед. Клиническое и микробиологическое выздоровление наступило в 16 из 17 случаев, что, по мнению авторов, позволяет обсуждать применение ФТ в качестве альтернативы карбапенемам [1].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, назначение ФТ при ХБП, вызванном мультирезистентными штаммами *E. coli*, приводит к клиническому выздоровлению у 50–77 % пациентов [42, 43], а эрадикация инфекции происходит более чем у половины мужчин [43]. Поскольку стандартизированные режимы дозирования ФТ для лечения ХБП сегодня отсутствуют, в разных исследованиях ФТ назначался в по-разному: от 3 г каждые 24 ч до 3 г каждые 72 ч [33, 41–43]. Увеличение суточной дозы до >3 г (например, 3 г × 2 раза в сутки) не рекомендовано из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [21, 31, 41]. По мнению G.G. Zhanel и соавт. [30], суммарно накопленный опыт позволяет полагать, что назначение ФТ в режиме 3 г каждые 24 ч в течение 1-й недели лечения с последующим переходом на 3 г каждые 48 ч является компромиссом эффективности и безопасности. Вопрос об оптимальной длительности терапии остается открытым. Сегодня есть опыт лечения ХБП пероральным ФТ в течение 6–16 нед, а большинство случаев клинического выздоровления зарегистрировано после 6–7 нед терапии.

Побочные эффекты при длительном применении фосфомицина трометамола

В целом ФТ является хорошо переносимым препаратом с побочными эффектами, чаще всего связанными с желудочно-кишечным трактом. Как правило, речь идет о самокупирующейся диарее, о которой

сообщается либо при превышении суточной дозы (>3 г), либо при длительном лечении [14]. Так, I. Los-Arcos и соавт. сообщают об отсутствии побочных эффектов у пациентов с ХБП, получавших ФТ в течение 6 нед [42], I. Karaiskos и соавт. указывают на возникновение диареи у 18 % мужчин, получавших ФТ в течение 6–12 нед [43], а K. Bouiller и соавт. отметили побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта у 6 из 21 пациента, получавших ФТ каждые 24–48 ч в среднем в течение 5,5 нед [1].

Заключение

Несмотря на то обстоятельство, что фосфомицин – старый антибиотик, открытый в 1969 г. [44], а его пероральное применение начато в 70-х годах прошлого столетия, устойчивые к этому антибиотику штаммы *E. coli* встречаются достаточно редко, что указывает на медленные темпы адаптации бактерий к этой молекуле. Возможно, это связано с тем, что применение фосфомицина никогда не было столь распространенным и масштабным, как использование других антибиотиков, например β-лактамов или фторхинолонов. Однако в исследовании A. Sorlozano и соавт. [45] установлено значительное повышение устойчивости уропатогенов к фосфомицину за 7-летний период наблюдения (с 2006 по 2012 г.), хотя в целом показатели чувствительности *E. coli* к фосфомицину составляли 95,3–100 %.

Большинство пациентов с ХБП, включенных в описанные выше исследования, получали пероральный ФТ в качестве альтернативной схемы антибактериальной терапии без стандартизированной продолжительности и дозировки. Как правило, терапия ФТ назначалась пациентам с ХБП, вызванным мультирезистентной микробной флорой, часто БЛРС-продуцирующими штаммами. Несмотря на это, в большинстве случаев было достигнуто микробиологическое и клиническое выздоровление. Примечательно, что показатели микробной эрадикации, клинического выздоровления и частоты рецидивов после проведенной терапии ФТ мало отличались от показателей эффективности традиционной терапии фторхинолонами. Рецидивы инфекции чаще всего возникали у пациентов с ХБП, осложненным наличием кальцинатов в предстательной железе. Пероральный прием фосфомицина не вызывал побочных эффектов, за исключением самокупирующейся диареи.

Таким образом, применение ФТ для лечения ХБП является перспективным направлением терапии. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования, которые могут стать определяющими для рассмотрения целесообразности использования ФТ в качестве антибиотика 1-й линии терапии у пациентов с ХБП при наличии определенных клинических показаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bouiller K., Zayet S., Lalloz P.E. et al. Efficacy and safety of oral fosfomycin-trometamol in male urinary tract infections with multidrug-resistant enterobacterales. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(2):198. DOI: 10.3390/antibiotics11020198
2. Kwan A.C.F., Beahm N.P. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(4):106106. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106
3. El-Sokkary R., Uysal S., Erdem H. et al. Profiles of multidrug-resistant organisms among patients with bacteremia in intensive care units: an international ID-IRI survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(11):2323–34. DOI: 10.1007/s10096-021-04288-1
4. Marino A., Munafò A., Zagami A. et al. Ampicillin plus ceftriaxone regimen against *Enterococcus faecalis* endocarditis: a literature review. *J Clin Med* 2021;10(19):4594. DOI: 10.3390/jcm10194594
5. Wagenlehner F.M., Pilatz A., Bschiepfer T. et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol* 2013;31(4):711–6. DOI: 10.1007/s00345-013-1055-x
6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guidelines on urological infections. European association of Urology, 2022. Available at: <https://d56bochluzqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAUGuidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Accessed: 24.11.2022.
7. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. Prostatitis expert reference group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116(4):509–25. DOI: 10.1111/bju.13101
8. Sharp V.J., Takacs E.B., Powell C.R. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82(4):397–406. PMID: 20704171.
9. Lipsky B.A., Byren I., Hoey C.T. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50(12):1641–52. DOI: 10.1086/652861
10. Perletti G., Marras E., Wagenlehner F.M., Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD009071. DOI: 10.1002/14651858.CD009071.pub2
11. Gajdács M., Ábrók M., Lázár A., Burián K. Epidemiology and antibiotic resistance profile of bacterial uropathogens in male patients: a 10-year retrospective study. *Farmacia* 2021;69(3):530–9. DOI: 10.31925/farmacia.2021.3.16
12. Bartsch S.M., McKinnell J.A., Mueller L.E. et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(1):48.e9–48.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.003
13. Trad M.A., Zhong L.H., Llorin R.M. et al. Ertapenem in outpatient parenteral antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections. *J Chemother* 2017;29(1):25–9. DOI: 10.1080/1120009X.2016.1158937
14. Marino A., Stracquadiano S., Bellanca C.M. et al. Oral fosfomycin formulation in bacterial prostatitis: new role for an old molecule-brief literature review and clinical considerations. *Infect Dis Rep* 2022;14(4):621–34. DOI: 10.3390/idr14040067
15. Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G. et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis* 2014;58(4):e101–5. DOI: 10.1093/cid/cit704

16. López-Montesinos I., Horcajada J.P. Oral and intravenous fosfomycin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2019;32 Suppl 1(Suppl 1):37–44. PMID: 31131591.
17. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):321–47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15
18. Reeves D.S. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(6):853–8. DOI: 10.1093/jac/34.6.853
19. Vardakas K.Z., Legakis N.J., Triarides N., Falagas M.E. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(4):269–85. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001
20. Karlowsky J.A., Denisuk A.J., Lagacé-Wiens P.R. et al. *In Vitro* activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(2):1252–6. DOI: 10.1128/AAC.02399-13
21. Mezzatesta M.L., La Rosa G., Maugeri G. et al. *In vitro* activity of fosfomycin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(6):763–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020
22. Sahni R.D., Balaji V., Varghese R. et al. Evaluation of fosfomycin activity against uropathogens in a fosfomycin-naive population in South India: a prospective study. *Future Microbiol* 2013;8(5):675–80. DOI: 10.2217/fmb.13.31
23. Lee S.Y., Park Y.J., Yu J.K. et al. Prevalence of acquired fosfomycin resistance among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Korea and IS26-composite transposon surrounding fosA3. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2843–7. DOI: 10.1093/jac/dks319
24. Liu H.Y., Lin H.C., Lin Y.C. et al. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(5):364–8. DOI: 10.1016/j.jmii.2010.08.012
25. Butcu M., Akcay S.S., Inan A.S. et al. *In vitro* susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *J Infect Chemother* 2011;17(4):575–8. DOI: 10.1007/s10156-011-0212-7
26. Karageorgopoulos D.E., Wang R., Yu X.H., Falagas M.E. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(2):255–68. DOI: 10.1093/jac/dkr466
27. McCoy A.J., Sandlin R.C., Maurelli A.T. *In vitro* and *in vivo* functional activity of *Chlamydia MurA*, a UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase involved in peptidoglycan synthesis and fosfomycin resistance. *J Bacteriol* 2003;185(4):1218–28. DOI: 10.1128/JB.185.4.1218-1228.2003
28. Gisin J., Schneider A., Nägele B. et al. A cell wall recycling shortcut that bypasses peptidoglycan de novo biosynthesis. *Nat Chem Biol* 2013;9(8):491–3. DOI: 10.1038/nchembio.1289
29. Xu S., Fu Z., Zhou Y. et al. Mutations of the transporter proteins GlpT and UhpT confer fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* 2017;8:914. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00914
30. Zhanel G.G., Zhanel M.A., Karlowsky J.A. Oral fosfomycin for the treatment of acute and chronic bacterial prostatitis caused by multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018;2018:1404813. DOI: 10.1155/2018/1404813
31. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011;15(11):e732–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.07.007
32. Charalabopoulos K., Karachalios G., Baltogiannis D. et al. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;49(6):269–79. DOI: 10.1159/000074526
33. Cunha B.A., Gran A., Raza M. Persistent extended-spectrum β -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(4):427–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019
34. Fan L., Shang X., Zhu J. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies and prostatic tissue distribution of fosfomycin trometamol in bacterial prostatitis or normal rats. *Andrologia* 2018;50(6):e13021. DOI: 10.1111/and.13021
35. Cai W.W., Mo D.S., Fan M. et al. [Fosfomycin trometamol inhibits the expressions of TNF- α , IL-8 and IL-6 in the prostate tissue of rats with chronic bacterial prostatitis (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018;24(6):491–8. PMID: 30173452.
36. EUCAST. MIC distributions for Fosfomycin, 2022-11-24. Available at: https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=100&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50. (accessed on November 24, 2022).
37. Tosto F., Marino A., Moscatt V. et al. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* prosthetic vascular graft infection after a Fontan procedure in an adult patient: a case report. *World Acad Sci J* 2022;4(3):19. DOI: 10.3892/wasj.2022.154
38. Rhodes N.J., Gardiner B.J., Neely M.N. et al. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2068–73. DOI: 10.1093/jac/dkv067
39. Denes E. Prolonged course of Fosfomycin-Trometamol for chronic prostatitis: an unknown good option. *Scand J Urol* 2021;55(4):344–5. DOI: 10.1080/21681805.2021.1933170
40. Almeida F., Santos Silva A., Silva Pinto A., Sarmiento A. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomycin-A case report. *IDCases*. 2019;15:e00493. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00493
41. Grayson M.L., Macesic N., Trevillyan J. et al. Fosfomycin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1141–3. DOI: 10.1093/cid/civ436
42. Los-Arcos I., Pigrau C., Rodríguez-Pardo D. et al. Long-term fosfomycin-trometamol oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60(3):1854–8. DOI: 10.1128/AAC.02611-15
43. Karaïskos I., Galani L., Sakka V. et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1430–7. DOI: 10.1093/jac/dkz015
44. Hendlin D., Stapley E.O., Jackson M. et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science* 1969;166(3901):122–3. DOI: 10.1126/science.166.3901.122
45. Sorlozano A., Jimenez-Pacheco A., de Dios Luna Del Castillo J. et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42(10):1033–8. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.06.013



ORCID автора / ORCID of author

Л.Е. Белый / L.E. Belyi: <https://orcid.org/0000-0003-0908-1321>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

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

Статья поступила: 10.12.2022. **Принята к публикации:** 22.06.2023.
Article received: 10.12.2022. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-50-55



Связь ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и мужской фертильности: обзор литературы

Н.П. Наумов¹, П.А. Щеплев², В.В. Ипатенков², Я.А. Столетов¹, А.В. Коньшев¹, Д.С. Базунов¹

¹ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская областная больница»; Россия, 142611 Орехово-Зуево, ул. Барышниковая, 13;

²Профессиональная ассоциация андрологов России; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Контакты: Никита Петрович Наумов naumovuro@mail.ru

Цель данного обзора литературы – оценить роль ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии не только эректильной дисфункции, но и мужского бесплодия.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа оказывают положительное влияние на секреторную функцию клеток Лейдига и Сертоли, биохимическую среду в семявыносящих протоках, сократительную способность белочной оболочки яичка и секреторную функцию предстательной железы. В нескольких исследованиях продемонстрирован положительный эффект от приема силденафила в отношении количественной и качественной подвижности сперматозоидов. Кроме того, некоторые исследования показывают, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа положительно воздействуют на способность сперматозоидов подвергаться капацитации.

Отечественный препарат «Вилдегра» – единственный препарат силденафила с пролонгированным действием, при равной эффективности обладает лучшей переносимостью по сравнению с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: силденафил, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, мужское бесплодие, эректильная дисфункция, Вилдегра

Для цитирования: Наумов Н.П., Щеплев П.А., Ипатенков В.В. и др. Связь ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и мужской фертильности: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):50–5. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-50-55

The relationship of phosphodiesterase 5 inhibitors and male fertility: literature review

N.P. Naumov¹, P.A. Shcheplev², V.V. Ipatenkov², Ya.A. Stoletov¹, A.V. Konyshev¹, D.S. Bazunov¹

¹Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13 Baryshnikova St., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region 142600, Russia;

²Professional Association of Andrologists of Russia; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Nikita Petrovich Naumov naumovuro@mail.ru

The purpose of this literature review is to assess the role of phosphodiesterase 5 inhibitors not only in the treatment of erectile dysfunction, but also in the treatment of male infertility.

Phosphodiesterase 5 inhibitors has a positive effect on the secretory function of Leydig and Sertoli cells, the biochemical environment in the vas deferens, the contractility of the testicular protein membrane and the secretory function of the prostate gland. In several studies, the effect of taking sildenafil positively affected the quantitative and qualitative motility of spermatozoa. In addition, some studies show that phosphodiesterase 5 inhibitors has a positive effect on the ability of spermatozoa to undergo capacitation.

The “Vildeggra” is the only sildenafil in a prolonged release form, with equal effectiveness, it has better tolerability compared to the original.

Keywords: sildenafil, phosphodiesterase 5 inhibitors, male infertility, erectile dysfunction, Vildeggra

For citation: Naumov N.P., Shcheplev P.A., Ipatenkov V.V. et al. The relationship of phosphodiesterase 5 inhibitors and male fertility: literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):50–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-50-55

Введение

Эректильная дисфункция наблюдается с различной частотой у мужчин и может быть связана с тенденцией к позднему отцовству, наличием дополнительных заболеваний, которые отрицательно влияют на сексуальную функцию (например, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, метаболического синдрома и др.).

Доказано, что ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа служат основным средством лечения эректильной дисфункции. Как с научной, так и с практической точек зрения представляется важным выяснить, могут ли ингибиторы ФДЭ-5 при монотерапии оказывать положительный эффект не только в отношении эректильной дисфункции, но и в отношении мужского бесплодия.

При этом первый вопрос, имеющий большое клиническое значение, заключается в том, не вредна ли для репродуктивной системы терапия ингибиторами ФДЭ-5 у бесплодных мужчин с эректильной дисфункцией. И второй вопрос состоит в том, может ли терапия ингибиторами ФДЭ-5 у мужчин с эректильной дисфункцией или без нее служить дополнительным средством для улучшения параметров эякулята.

Основной целью данного обзора литературы явилось получение ответов на вышеуказанные вопросы.

Локализация фосфодиэстераз в мужских половых органах

Фосфодиэстеразы были обнаружены в гладкомышечных и миофибробластных клетках семенных канальцев, а также придатков яичка и эфферентных протоков быка и крысы [1–5]. Эти клетки могут сокращаться, тем самым ускоряя созревание сперматозоидов за счет транспортировки неподвижных сперматозоидов яичка к хвостовой части придатка яичка. Однако отсутствует описание того, как гены ФДЭ распределяются в придатке яичка и яичке. Исследования экспрессии ФДЭ в яичках в основном связаны с изучением ФДЭ-1С, -4А, -4С, -7В и -8А, которые гидролизуют циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), в то время как ФДЭ-3 играет важную роль в сократительной способности придатка яичка [6]. Как минимум 4 гена, кодирующие различные изоформы ФДЭ, были обнаружены в тестикулярных соматических и зародышевых клетках [7]. Экспериментальные данные показывают, что ФДЭ-1 и ФДЭ-2 в основном экспрессируются в зародышевых клетках, тогда как ФДЭ-3 и ФДЭ-4 присутствуют в клетках Сертоли [8, 9]. Три мРНК ФДЭ-3 были обнаружены в клетках Сертоли крыс. Также было продемонстрировано, что ФДЭ клеток Сертоли может быть ферментом, специфичным для семенников, поскольку его циклическая ДНК гибридизуется только с мРНК в клетках Сертоли и яичках [7, 8]. Кроме того, в семенниках человека были обнаружены транскрипты ФДЭ-10А.

Фосфодиэстераза типа 10А также присутствует в сперматозоидах и семенниках человека и крысы [10–13]. Хотя точная функция ФДЭ-10А в сперматогенезе остается неясной, исследования на грызунах показывают, что она не влияет на способность сперматозоидов к оплодотворению [12]. Однако роль ФДЭ-11 в регуляции сперматогенеза имеет решающее клиническое значение [14, 15].

Потенциально новые показания к применению ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа

В последние десятилетия показания к применению ингибиторов ФДЭ-5 расширились. Их действие изучалось при патологиях полового члена, не связанных с патофизиологией в сексуальной медицине. Кроме того, ингибиторы ФДЭ-5 использовались для лечения невропатий или приапизма с хорошими результатами [16–19].

Несмотря на то что ряд методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как интрацитоплазматические инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и внутриматочная инсеминация, широко доступны, значительная часть мужчин по-прежнему не имеет детей. Для бесплодных мужчин с гипогонадизмом не проводились плацебо-контролируемые исследования с целью подтверждения эффективности препарата. В настоящее время клинические рекомендации строго ограничивают медикаментозное лечение пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Доказано, что некоторые ингибиторы ФДЭ-5 (например, силденафил) могут играть положительную роль при мужском бесплодии, поскольку они эффективны в поддержании очагового сперматогенеза в яичках у мужчин с необструктивной азооспермией и улучшении качества эякулята.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и показатели эякулята

Испытания *in vivo*. В большинстве исследований, оценивающих влияние ингибиторов ФДЭ-5 на параметры эякулята, использовались неселективные ингибиторы ФДЭ-5. В связи с продемонстрированным положительным влиянием ингибиторов ФДЭ-5 на подвижность сперматозоидов было сделано предположение о наличии корреляции между внутриклеточными уровнями цАМФ/гуанозинмонофосфата и подвижностью сперматозоидов [20, 21].

Неселективные ингибиторы ФДЭ, такие как кофеин, теофиллин и пентоксифиллин [22, 23], улучшают подвижность сперматозоидов, что было показано в нескольких исследованиях, проведенных в 1970-х годах [24–27]. Пентоксифиллин также широко используется в программах ВРТ [22, 28–35]. Пентоксифиллин увеличивает подвижность сперматозоидов у пациентов с астенозооспермией

in vitro, однако неясно, приводит ли его пероральный прием к улучшению способности сперматозоидов к оплодотворению [32]. Другим полезным эффектом пентоксифиллина является снижение уровней активных форм кислорода, которые, как известно, отрицательно влияют на фрагментацию ДНК сперматозоидов [36, 37].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 20 здоровых мужчин, рандомизированно выбранных для получения однократной дозы силденафила (50 мг), было выявлено значительное увеличение числа быстроподвижных сперматозоидов.

Авторы открытого пилотного исследования, в котором оценивалось действие силденафила, принимаемого в дозе 50 мг перорально, на сексуально здоровых мужчин, участвующих в программе внутриматочной искусственной инсеминации [38], пришли к выводу, что силденафил не влияет на подвижность сперматозоидов, концентрацию или общее количество эякулированных сперматозоидов. Однако было обнаружено, что силденафил помогает уменьшить беспокойство мужчин, вызванное их участием в программах ВРТ, что соответствует результатам предыдущего исследования, проведенного теми же исследователями [39].

В другом исследовании было отмечено, что применение силденафила может быть полезным в случаях верифицированной эректильной дисфункции во время циклов ВРТ [40]. Результаты исследования показали, что когда для ВРТ требуются многочисленные образцы спермы, прием силденафила снижает психологическое напряжение при сборе спермы.

Влияние силденафила на качество спермы было тщательно исследовано в лаборатории [41]. Продемонстрировано, что силденафил усиливает секрецию предстательной железы, что приводит к значительному увеличению подвижности сперматозоидов после приема силденафила. Известно, что инфекции предстательной железы могут негативно влиять на секреторную функцию добавочных половых желез. Несмотря на то что семенная плазма включает биохимические компоненты, необходимые для оплодотворения, секреция предстательной железы помогает создать биохимическую среду, которая способствует подвижности и транспорту сперматозоидов [42]. Исследования в лаборатории [41] показали, что силденафил повышает функцию секреции предстательной железы, подвижность сперматозоидов и общее количество сперматозоидов.

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучалось влияние однократной дозы силденафила (50 мг) на образцы спермы, полученные через 1–2 ч после медикаментозного лечения у 18 молодых мужчин с бесплодием [43]. Значительное увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов наблюдалось после лечения силденафилом по сравнению с исходным уровнем, что объясняется мгновенным влиянием препарата на митохондрии сперматозоидов.

Испытания *in vitro*. При исследовании сперматозоидов, полученных у фертильных и бесплодных мужчин, не было обнаружено значительного влияния различных доз силденафила на выживаемость и показатели подвижности сперматозоидов [44].

Наличие ФДЭ-5 в сперматозоидах человека и способность силденафила улучшать функции сперматозоидов оценивались в другом исследовании [45]. Было показано, что силденафил усиливает подвижность сперматозоидов в яичках за счет повышения внутриклеточного уровня цАМФ. Кроме того, предполагалось, что силденафил ингибирует дополнительные ФДЭ, отличные от ФДЭ-5. В другом исследовании, посвященном оценке влияния силденафила на подвижность сперматозоидов [46], сперматозоиды обрабатывали этим фармацевтическим агентом в разном диапазоне концентраций. Существенное улучшение показателей подвижности сперматозоидов наблюдалось через 4 ч после воздействия силденафила в дозе 0,4 нмоль/л, но показатели значительно снижались при гораздо более высоких дозах – 40 нмоль/л. При дозированном ингибировании ФДЭ-5 отмечалось стимулирующее влияние на подвижность сперматозоидов [46]. Напротив, широкое ингибирование ФДЭ-5, по-видимому, связано со снижением подвижности сперматозоидов.

Исходя из вышесказанного, силденафил, вероятно, оказывает дозозависимое влияние на подвижность сперматозоидов. Низкие дозы ингибиторов ФДЭ-5, по-видимому, обладают стимулирующим действием, но высокие дозы могут иметь противоположный эффект.

Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на капациацию и акросомную реакцию

В некоторых исследованиях было показано, что силденафил усиливает капациацию отмытых сперматозоидов в различных концентрациях [45]. В новом исследовании, оценивающем действие силденафила на акросомальный ответ при различных концентрациях препарата в диапазоне от 0 до 40 нмоль/л, было продемонстрировано, что силденафил влияет на акросомальный ответ, увеличивая долю акросомно-реагирующих сперматозоидов примерно на 50 % по сравнению с образцами контрольной группы [46].

В другом исследовании изучали влияние силденафила на акросомальный ответ и подвижность сперматозоидов, обработанных силденафилом [47]. Силденафил значительно увеличивал долю сперматозоидов, у которых наблюдались акросомальные реакции после капациации. Поскольку действие силденафила на индукцию акросомальных реакций прекапацированных сперматозоидов является спорным, можно рекомендовать применение силденафила *in vitro* с осторожностью в качестве индуктора подвижности сперматозоидов в программах ВРТ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и лечение мужского бесплодия

Если проанализировать клинические рекомендации в отношении мужского бесплодия [48], становится очевидным, что для бесплодных мужчин, у которых нет гипогонадотропного гипогонадизма, нет строгих клинических рекомендаций. Недавно Европейская ассоциация урологов добавила в клинические рекомендации такие препараты, как кломифен, тамоксифен и антиоксиданты, в качестве фармацевтических агентов для лечения мужского бесплодия.

С учетом сложившейся ситуации необходимо провести ряд слепых рандомизированных контролируемых исследований для оценки роли силденафила в качестве вспомогательного средства при лечении мужского бесплодия. Несколько исследований, ранее обсуждавшихся в настоящем обзоре, уже подчеркивают клиническую роль силденафила в улучшении концентрации сперматозоидов, а также в повышении подвижности сперматозоидов у мужчин с олигоастенозооспермией. Интересен тот факт, что некоторые из уже опубликованных исследований, подтверждающих терапевтическую роль ингибиторов ФДЭ-5, представляют собой рандомизированные контролируемые исследования, проведенные в разных независимых лабораториях [15].

Следует отметить, что давно доказанная положительная роль силденафила в лечении эректильной дисфункции представляет большой интерес с точки зрения изучения возможного эффекта ингибиторов ФДЭ-5 при лечении бесплодных мужчин с олигоастенозооспермией и эректильной дисфункцией. Общеизвестно, что параметры стандартной спермограммы могут быть не связаны с исходами ВРТ. Тем не менее в ряде исследований, упомянутых в данном обзоре, отмечены положительные эффекты некоторых ингибиторов ФДЭ-5 в функциональных тестах, которые, как известно, имеют высокие коэффициенты корреляции с конечной способностью спермы к оплодотворению, т. е. с положительным исходом ВРТ. Соответственно, необходимы дополнительные слепые рандомизированные контролируемые исследования для оценки роли силденафила в лечении мужского бесплодия с необструктивной азооспермией и эректильной дисфункцией.

Сегодня для лечения пациентов с эректильной дисфункцией и мужским бесплодием или без него можно использовать препарат «Вилдегра» производства ООО «Озон» (Россия). «Вилдегра» — единственный препарат силденафила с пролонгированной формой выпуска: его действие сохраняется до 13 ч после приема. Согласно данным рандомизированного открытого плацебо-контролируемого клинического исследования, данный препарат обладает лучшей переносимостью по сравнению с аналогами. Длительное действие «Вилдегры» достигается за счет постепенного высвобождения силденафила из таблетки. Это возможно благодаря специальному

матриксу — гипромеллозе, которая регулирует поступление действующего вещества в организм. Для повышения приверженности пациентов к лечению есть широкий выбор дозировок и фасовок препарата «Вилдегра».

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа для применения в методах обработки спермы в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ингибиторы ФДЭ-5 положительно влияют на подвижность сперматозоидов, это может иметь значение в программах ЭКО при подготовке образцов отмытой спермы для инсеминации ооцитов. Подвижность сперматозоидов после обработки спермы является важным фактором, влияющим на исход ЭКО. Кроме того, в программах ВРТ, использующих методы ICSI для лечения астенозооспермии, идентификация даже ограниченного числа подвижных сперматозоидов (при помощи использования *in vitro* ингибиторов ФДЭ-5) позволит эмбриологам быть уверенными в том, что именно живой (а не мертвый неподвижный) сперматозоид вводится в ооцит.

Необходимы дополнительные исследования для оценки возможной роли ингибиторов ФДЭ-5 в повышении подвижности тестикулярных сперматозоидов, полученных с помощью методов тестикулярной экстракции (testicular sperm extraction, TESE). Это имеет большое клиническое значение, поскольку эмбриологи часто сталкиваются с трудностями распознавания живых тестикулярных сперматозоидов для их обработки для методов ICSI после тестикулярной экстракции (TESE). Последняя клиническая задача приобретает еще большую значимость в определенной субпопуляции мужчин с тяжелыми первичными эндокринными и экзокринными повреждениями яичек, такими как синдром Клайнфельтера. Кроме того, большое клиническое значение будут иметь слепые рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие роль ингибиторов ФДЭ-5 в улучшении подвижности тестикулярных криоконсервированных сперматозоидов.

Заключение

Ингибиторы ФДЭ-5 могут оказывать положительное влияние на некоторые параметры спермы. Кроме того, положительное действие ингибиторов ФДЭ-5 на сократительную способность белочной оболочки и прохождение сперматозоидов через придатки яичка, в свою очередь, может положительно влиять на процесс созревания сперматозоидов, который важен для способности сперматозоидов усиливать подвижность в женских половых путях. Ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, стимулируют секреторную функцию клеток Сертоли и Лейдига. «Вилдегра» может быть препаратом выбора для решения данной проблемы. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять терапевтическое воздействие ингибиторов ФДЭ-5 на тестикулярную и эпидидимальную дисфункцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Djøseland O., Gordeladze J.O., Høglo S. et al. Evidence for androgen-dependent phosphodiesterase activity in rat seminal vesicle and epididymis. *Int J Androl* 1980;3(1–6):363–6. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1980.tb00125.x
2. Benau D., Szabo E.I., Terner C. Endogenous inhibitors of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-phosphodiesterase in rat epididymis. *Biol Reprod* 1986;35(4):799–805. DOI: 10.1095/biolreprod35.4.799
3. Razzaboni B., Terner C. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-phosphodiesterases in epididymis and prostate of castrate and of aged rats. *Mech Ageing Dev* 1988;43(1):61–9. DOI: 10.1016/0047-6374(88)90097-8
4. Setchell B., Breed W. Anatomy, vasculature, and innervation of the male reproductive tract. In: Knobil and Neill's *Physiology of Reproduction*. Ed. by J.D. Neill. 3rd edn. Elsevier, 2006. P. 771–825.
5. Zhang C., Yeh S., Chen Y.T. et al. Oligozoospermia with normal fertility in male mice lacking the androgen receptor in testis peritubular myoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(47):17718–123. DOI: 10.1073/pnas.0608556103
6. Mewe M., Bauer C.K., Müller D., Middendorff R. Regulation of spontaneous contractile activity in the bovine epididymal duct by cyclic guanosine 5'-monophosphate-dependent pathways. *Endocrinology* 2006;147(4):2051–62. DOI: 10.1210/en.2005-1324
7. Swinnen J.V., Joseph D.R., Conti M. Molecular cloning of rat homologues of the *Drosophila melanogaster dunce* cAMP phosphodiesterase: evidence for a family of genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(14):5325–9. DOI: 10.1073/pnas.86.14.5325
8. Geremia R., Rossi P., Pezzotti R., Conti M. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in developing rat testis identification of somatic and germ-cell forms. *Mol Cell Endocrinol* 1982;28(1):37–53. DOI: 10.1016/0303-7207(82)90039-9
9. Morena A.R., Boitani C., de Grossi S. et al. Stage and cell-specific expression of the adenosine 3',5' monophosphate-phosphodiesterase genes in the rat seminiferous epithelium. *Endocrinology* 1995;136(2):687–95. DOI: 10.1210/endo.136.2.7835302
10. Fujishige K., Kotera J., Michibata H. et al. Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A). *J Biol Chem* 1999;274(26):18438–45. DOI: 10.1074/jbc.274.26.18438
11. Soderling S.H., Bayuga S.J., Beavo J.A. Cloning and characterization of a cAMP-specific cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(15):8991–6. DOI: 10.1073/pnas.95.15.8991
12. Siuciak J.A., McCarthy S.A., Chapin D.S. et al. Genetic deletion of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: evidence for altered striatal function. *Neuropharmacology* 2006;51(2):374–85. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.01.012
13. Baxendale R.W., Fraser L.R. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation. *Mol Reprod Dev* 2005;71(4):495–508. DOI: 10.1002/mrd.20265
14. Francis S.H. Phosphodiesterase 11 (PDE11): is it a player in human testicular function? *Int J Impot Res* 2005;17(5):467–8. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901377
15. Wayman C., Phillips S., Lunny C. et al. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. *Int J Impot Res* 2005;17(3):216–23. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901307
16. Tzortzis V., Mitrakas L., Gravas S. et al. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors alleviate recurrent priapism complicating thalassemia intermedia: a case report. *J Sex Med* 2009;6(7):2068–71. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01285.x
17. Georgiadis G., Zisis I.E., Docea A.O. et al. Current concepts on the reno-protective effects of phosphodiesterase 5 inhibitors in acute kidney injury: systematic search and review. *J Clin Med* 2020;9(5):1284. DOI: 10.3390/jcm9051284
18. Iordache A.M., Buga A.M., Albulescu D. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors ameliorate structural kidney damage in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Food Chem Toxicol* 2020;143:111535. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111535
19. Mamoulakis C., Tsarouhas K., Fragkiadoulaki I. et al. Contrast-induced nephropathy: basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther* 2017;180:99–112. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.009
20. Fisch J.D., Behr B., Conti M. Enhancement of motility and acrosome reaction in human spermatozoa: differential activation by type-specific phosphodiesterase inhibitors. *Hum Reprod* 1998;13(5):1248–54. DOI: 10.1093/humrep/13.5.1248
21. Sikka S.C., Hellstrom W.J. The application of pentoxifylline in the stimulation of sperm motion in men undergoing electroejaculation. *J Androl* 1991;12(3):165–70.
22. Tesarik J., Thébault A., Testart J. Effect of pentoxifylline on sperm movement characteristics in normozoospermic and asthenozoospermic specimens. *Hum Reprod* 1992;7(9):1257–63. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137837
23. Tournaye H., Devroey P., Camus M. et al. Use of pentoxifylline in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 1995;10(suppl 1):72–9. DOI: 10.1093/humrep/10.suppl_1.72
24. Haesungcharern A., Chulavatnatol M. Stimulation of human spermatozoal motility by caffeine. *Fertil Steril* 1973;24(9):662–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)39909-5
25. Schill W.B. Caffeine- and kallikrein-induced stimulation of human sperm motility: a comparative study. *Andrologia* 2009;7(3):229–36. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1975.tb00933.x
26. De Turner E.A., Aparicio N.J., Turner D., Schwarzstein L. Effect of two phosphodiesterase inhibitors, cyclic adenosine 3':5'-monophosphate, and a β -blocking agent on human sperm motility. *Fertil Steril* 1978;29(3):328–31. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)43161-4
27. Schill W.B., Pritsch W., Preissler G. Effect of caffeine and kallikrein on cryo-preserved human spermatozoa. *Int J Fertil* 1979;24(1):27–32.
28. Marrama P., Baraghini G.F., Carani C. et al. Further studies on the effects of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligo-asthenozoospermia. *Andrologia* 2009;17(6):612–6. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1985.tb01728.x
29. Yovich J.M., Edirisinghe W.R., Cummins J.M., Yovich J.L. Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril* 1990;53(4):715–22. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)53470-0
30. Shen M., Chiang P.H., Yang R.C. et al. Pentoxifylline stimulates human sperm motility both *in vitro* and after oral therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(6):711–4. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb05600.x
31. Fuse H., Sakamoto M., Ohta S., Katayama T. Effect of pentoxifylline on sperm motion. *Arch Androl* 1993;31(1):9–15. DOI: 10.3109/01485019308988374
32. Pang S.C., Chan P.J., Lu A. Effects of pentoxifylline on sperm motility and hyperactivation in normozoospermic and normokinetic semen. *Fertil Steril* 1993;60(2):336–43. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)56108-1
33. Tasdemir M., Tasdemir I., Kodama H., Tanaka T. Andrology: Pentoxifylline-enhanced acrosome reaction correlates with fertilization *in vitro*. *Hum Reprod* 1993;8(12):2102–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137990
34. Yunes R., Fernández P., Doncel G.F., Acosta A.A. Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibition increases tyrosine phosphorylation and hyper motility in normal and pathological human spermatozoa. *Biocell* 2005;29(3):287–93.
35. Wang C., Chan C.W., Wong K.K., Yeung K.K. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone,

- pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40(3):358–65. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)47300-0
36. Lopes S., Jurisicova A., Sun J.G., Casper R.F. Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13(4):896–900. DOI: 10.1093/humrep/13.4.896
37. Twigg J., Fulton N., Gomez E. et al. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998;13(6):1429–36. DOI: 10.1093/humrep/13.6.1429
38. Jannini E.A., Lombardo F., Salacone P. et al. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. *Fertil Steril* 2004;81(3):705–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.032
39. Lenzi A., Lombardo F., Salacone P. et al. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2003;26(3 Suppl):72–6.
40. Du Plessis S.S., de Jongh P.S., Franken D.R. Effect of acute *in vivo* sildenafil citrate and *in vitro* 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function. *Fertil Steril* 2004;81(4):1026–33. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.054
41. Dimitriadis F., Giannakis D., Pardalidis N. et al. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl* 2008;10(1):115–33. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00373.x
42. Sofikitis N.V., Miyagawa I. Endocrinological, biophysical, and biochemical parameters of semen collected via masturbation versus sexual intercourse. *J Androl* 1993;14(5):366–73.
43. Pomara G., Morelli G., Canale D. et al. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. *Fertil Steril* 2007;88(4):860–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.019
44. Burger M., Sikka S.C., Bivalacqua T.J. et al. The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men. *Int J Impot Res* 2000;12(4):229–34. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900551
45. Lefèvre L., De Lamirande E., Gagnon C. The cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor, sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction. *J Androl* 2000;21(6):929–37.
46. Cuadra D.L., Chan P.J., Patton W.C. et al. Type 5 phosphodiesterase regulation of human sperm motility. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1013–5. DOI: 10.1067/mob.2000.105435
47. Glenn D.R.J., McVicar C.M., McClure N., Lewis S.E. Sildenafil citrate improves sperm motility but causes a premature acrosome reaction *in vitro*. *Fertil Steril* 2007;87(5):1064–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.017
48. Salonia A., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health – 2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol* 2021;80(3):333–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007

Вклад авторов

Н.П. Наумов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Щеплев: разработка дизайна исследования;

В.В. Ипатенков, Я.А. Столетов, А.В. Конышев, Д.С. Базунов: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

N.P. Naumov: research design development, review of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Shcheplev: research design development;

V.V. Ipatenkov, Ya.A. Stoletov, A.V. Konyshev, D.S. Bazunov: review of publications on the topic of the article, research design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.П. Наумов / N.P. Naumov: <https://orcid.org/0000-0003-1854-368X>

П.А. Щеплев / P.A. Shcheplev: <https://orcid.org/0000-0002-6082-1703>

В.В. Ипатенков / V.V. Ipatenkov: <https://orcid.org/0000-0002-9367-6047>

А.В. Конышев / A.V. Konyshev: <https://orcid.org/0000-0002-7866-3168>

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.

Может ли оценка уровня антимюллера гормона в семенной плазме и сыворотке крови быть полезной в диагностике мужского бесплодия? (Обзор литературы)

А.И. Рыжков^{1,2}, С.Ю. Соколова², И.С. Шорманов¹

¹ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²ООО «Мать и дитя Ярославль»; Россия, 150062 Ярославль, ул. 5-я Яковлевская, 17

Контакты: Рыжков Алексей Игоревич 1129682@gmail.com

Введение. Антимюллеров гормон (АМГ) секретируется у мужчин клетками Сертоли и играет важную роль в развитии мужских половых органов. Высокая экспрессия АМГ в период эмбрионального развития способствует регрессии мюллеровых (парамезонефрических) протоков, при отсутствии АМГ мюллеровы протоки развиваются в женские внутренние половые органы. Клиническая ценность определения АМГ в сыворотке крови и семенной плазме во взрослом возрасте остается спорной. Предполагается, что АМГ как маркер функционального состояния клеток Сертоли может быть полезен в диагностике мужского бесплодия.

Цель исследования – определение клинической ценности измерения уровня АМГ в сыворотке крови и семенной плазме в диагностике мужского бесплодия посредством изучения текущей доказательной базы мировой литературы.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций, посвященных изучению роли определения уровня АМГ в диагностике мужского бесплодия, в международной базе данных PubMed, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar. Ограничений в отношении статуса и периода публикации не устанавливали.

Результаты и заключение. Результаты проведенного анализа указывают на отсутствие значимой взаимосвязи между параметрами эякулята и сывороточной концентрацией АМГ, что не позволяет использовать данный показатель для оценки мужской фертильности. Определение уровня сывороточного АМГ не имеет какой-либо ценности для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии, прогнозирования результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий и предсказания результатов биопсии яичка в общей популяции пациентов с необструктивной азооспермией. Вероятно, показатель сывороточного АМГ может быть полезен для прогнозирования результатов биопсии яичка у пациентов с синдромом Клайнфельтера и идиопатической необструктивной азооспермией.

Клиническое применение измерения уровня АМГ в семенной плазме ограничено высокой вариативностью данного показателя, вероятно обусловленной зависимостью от объема эякулята и воздействия протеолитических ферментов спермы. Данный показатель может быть полезен для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии. При обструктивной азооспермии АМГ не определяется в семенной плазме, но неопределяемые концентрации АМГ могут наблюдаться также у пациентов с необструктивной азооспермией, что снижает дифференциальную ценность данного показателя. Перспективным направлением является использование показателя концентрации АМГ в семенной плазме для прогнозирования восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, мужское бесплодие, мужская фертильность

Для цитирования: Рыжков А.И., Соколова С.Ю., Шорманов И.С. Может ли оценка уровня антимюллера гормона в семенной плазме и сыворотке крови быть полезной в диагностике мужского бесплодия? (Обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):56–65. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-56-65

Can evaluation of seminal plasma and serum anti-Müllerian hormone be useful in the diagnosis of male infertility? (Literature review)

A.I. Ryzhkov^{1, 2}, S.Yu. Sokolova², I.S. Shormanov¹

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

²“Mother and Child Yaroslavl”, LLC; 17 5th Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia

Contacts: Aleksey Igorevich Ryzhkov 1129682@gmail.com

Background. Anti-Müllerian hormone (AMH) is secreted in men by Sertoli cells and plays an important role in the development of the male reproductive organs. High expression of AMH during embryonic development contributes to the regression of the Müllerian (paramesonephric) ducts; in the absence of AMH, the Müllerian ducts develop into the female internal genital organs. In adulthood, the clinical value of measuring AMH in serum and seminal plasma remains controversial. It is assumed that AMH, as a marker of the functional state of Sertoli cells, can be useful in the diagnosis of male infertility.

Aim. To determine the clinical value of measuring serum and seminal plasma AMH levels in the diagnosis of male infertility by examining the current evidence base in the world literature.

Materials and methods. A search was made for publications devoted to the study of the role of AMH in the diagnosis of male infertility in the international database PubMed, in the scientific electronic library eLIBRARY.RU and in the Google Scholar search engine. There were no restrictions regarding the status and period of publication.

Results and conclusion. The results of the analysis indicate the absence of a significant relationship between the parameters of the ejaculate and the serum concentration of AMH, which does not allow using this indicator to assess male fertility. Serum AMH is of no value in the differential diagnosis of obstructive and non-obstructive azoospermia, the prediction of assisted reproductive technologies outcomes, and the prediction of testicular biopsy outcomes in the general non-obstructive azoospermia patient population. It is likely that serum AMH may be useful in predicting testicular biopsy results in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic non-obstructive azoospermia.

The clinical application of measuring the level of AMH in seminal plasma is limited by the high variability of this indicator, probably due to the dependence on the volume of the ejaculate and exposure to semen proteolytic enzymes. This indicator may be useful for the differential diagnosis of obstructive and non-obstructive azoospermia. In obstructive azoospermia, AMH is not detected in seminal plasma, but undetectable AMH concentrations can also be observed in patients with non-obstructive azoospermia, which reduces the differential value of this indicator. A promising direction is the use of AMH concentration in seminal plasma to predict the recovery of sperm motility after cryopreservation.

Keywords: anti-Müllerian hormone, male infertility, male fertility

For citation: Ryzhkov A.I., Sokolova S.Yu., Shormanov I.S. Can evaluation of seminal plasma and serum anti-Müllerian hormone be useful in the diagnosis of male infertility? (Literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):56–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-56–65.

Введение

Антимюллеров гормон (АМГ) секретируется у мужчин клетками Сертоли и играет важную роль в развитии мужских половых органов [1]. Высокая экспрессия АМГ в период эмбрионального развития способствует регрессии мюллеровых (парамезонефрических) протоков, при отсутствии АМГ мюллеровы протоки развиваются в женские внутренние половые органы [2].

Сывороточный уровень АМГ у мужчин демонстрирует максимальные значения в периоде младенчества, по прошествии которого снижается и остается на достаточно высоком стабильном уровне до наступления пубертата. В период пубертата концентрация АМГ падает до относительно низких значений (3–4 % от уровня в младенчестве) [3, 4]. В зрелом возрасте сывороточная концентрация АМГ примерно одинакова у обоих полов и имеет тенденцию к снижению с увеличением возраста [4–6].

Во взрослом возрасте АМГ у мужчин преимущественно секретируется апикальной частью клеток Сертоли и высвобождается в просвет семенного канальца, что приводит к примерно в 10 раз более высоким концентрациям АМГ в семенной плазме, чем в сыворотке крови [7, 8].

Выработка АМГ в клетках Сертоли активируется фолликулостимулирующим гормоном и подавляется интратестикулярным тестостероном, количество рецепторов к которому увеличивается по мере созревания клеток Сертоли [9, 10]. У мужчин с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом в результате отсутствия пубертатного созревания клеток Сертоли и интратестикулярного тестостерона сывороточные уровни АМГ близки к препубертатным. В то же время у пациентов с вторичным гипогонадизмом уровни АМГ выше, чем у здоровых мужчин, но существенно ниже препубертатного уровня. Терапия гонадотропинами в обоих

случаях приводит к снижению сывороточной концентрации АМГ [11].

Физиологическая роль АМГ у взрослых мужчин остается не совсем ясной. Рецепторы к АМГ 2-го типа были недавно обнаружены в гонадотропных клетках гипофиза. Предполагается, что у взрослых мужчин АМГ, как и ингибин В, участвует в регуляции работы гипофизарно-гонадной оси по механизму обратной связи, снижая секрецию фолликулостимулирующего гормона путем модулирования активности гонадотропных клеток гипофиза [12]. Также установлено, что сывороточный уровень АМГ положительно коррелирует с соотношением общий тестостерон/эстрадиол, что может указывать на то, что АМГ снижает активность ароматазы [13].

Рецепторы к АМГ 2-го типа экспрессируются в сперматозоидах человека, преимущественно в средней части. Инкубация сперматозоидов в среде с рекомбинантным АМГ человека приводила к значительному увеличению количества подвижных сперматозоидов, а добавление антител к человеческому АМГ нивелировало данный эффект [14].

В детском возрасте определение концентрации сывороточного уровня АМГ используется в клинической практике для диагностики синдрома персистирующих мюллеровых протоков [15], синдрома МакКьюна—Олбрайта—Брайтцева [16], дифференциальной диагностики крипторхизма и анорхии [7], задержки полового развития и врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [17].

Клиническая ценность определения АМГ в сыворотке крови и семенной плазме во взрослом возрасте остается спорной. Предполагается, что АМГ как маркер функционального состояния клеток Сертоли может быть полезен в диагностике мужского бесплодия [10, 18].

Цель исследования — определение клинической ценности измерения уровня АМГ в сыворотке крови и семенной плазме в диагностике мужского бесплодия посредством изучения текущей доказательной базы мировой литературы.

Материалы и методы

Проведен поиск публикаций, посвященных изучению роли АМГ в диагностике мужского бесплодия, в международной базе данных PubMed, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar. Ограничений в отношении статута и периода публикации не устанавливали.

Результаты

Роль определения антимюллерова гормона в оценке мужской фертильности. Сывороточная концентрация АМГ признана наиболее важным биомаркером овариального резерва у женщин [19]. В связи с этим предполагалось, что уровень АМГ может также выступать индикатором репродуктивного потенциала мужчин. Действительно, ряд исследований показали, что сывороточная концентрация АМГ у фертильных мужчин выше, чем у мужчин с бесплодием [20, 21]. Однако исследования, в которых оценивалась взаимосвязь сывороточного АМГ с параметрами эякулята, продемонстрировали неоднозначные результаты.

При сравнении концентрации сывороточного АМГ у мужчин с нормозооспермией, олигозооспермией и азооспермией (табл. 1) в 2 исследованиях не было выявлено достоверных различий [22, 23], в 1 исследовании сывороточный уровень АМГ был достоверно ниже у мужчин с азооспермией, чем у мужчин с олигозооспермией и нормозооспермией [24].

Таблица 1. Результаты сравнения уровня сывороточного антимюллерова гормона (нг/мл) у мужчин с нормозооспермией, олигозооспермией и азооспермией

Table 1. Results of comparing of serum anti-Mullerian hormone level (ng/ml) in men with normozoospermia, oligozoospermia and azoospermia

Авторы, год Authors, year	Нормозооспермия Normozoospermia	Олигозооспермия Oligozoospermia	Азооспермия Azoospermia
S. El-Halawaty и соавт., 2011 [22] S. El-Halawaty et al., 2011 [22]	4,91 ± 3,67 (n = 22)	2,53 ± 2,09 (n = 14)	4,69 ± 4,17 (n = 44)
S.S. Al-Chalabi и соавт., 2012 [24] S.S. Al-Chalabi et al., 2012 [24]	3,03 ± 0,48 (n = 25)	2,58 ± 1,23 (n = 28)	0,544 ± 0,80^{a, b} (n = 47)
F. Tüttelmann и соавт., 2009 [23] F. Tüttelmann et al., 2009 [23]	6,3 (1,8–26,8) (n = 108)	4,9 (1,3–18,4) (n = 60)	—

^aПоказатели достоверно отличаются от показателей мужчин с нормозооспермией, $p = 0,001$; ^bпоказатели достоверно отличаются от показателей мужчин с олигозооспермией, $p = 0,001$.

^aSignificantly different from men with normozoospermia, $p = 0.001$; ^bsignificantly different from men with oligozoospermia, $p = 0.001$.

Примечание. Здесь и в табл. 2–7 жирным шрифтом выделены данные исследований, в которых выявлены статистически значимые различия исследуемых показателей.

Note. Here and in tables 2–7: the data of studies in which statistically significant differences in the studied indicators were revealed are highlighted in bold.

Таблица 2. Результаты исследования взаимосвязи между уровнем сывороточного антимюллерова гормона и параметрами эякулята
Table 2. Results of the study of relationship between serum anti-Mullerian hormone level and ejaculate parameters

Автор, год Author, year	Число участников, <i>n</i> Number of participants, <i>n</i>	Концентрация сперматозоидов (млн/мл) Sperm concentration (million/ml)	Объем эякулята (мл) Ejaculate volume (ml)	Прогрессивная подвижность сперматозоидов (%) Progressive sperm motility (%)	Морфологически нормальные формы (%) Morphologically normal forms (%)
S. El-Halawaty и соавт., 2011 [22] S. El-Halawaty et al., 2011 [22]	77	$r = 0,03$	—	—	—
M. Appasamy и соавт., 2007 [26] M. Appasamy et al., 2007 [26]	129	$r = 0,46^a$	$r = 0,30^b$	—	—
J.M. Andersen и соавт., 2016 [25] J.M. Andersen et al., 2016 [25]	126	$B = 0,179$	—	$B = 0,047$	$B = 0,006$
H. Benderradji и соавт., 2022 [12] H. Benderradji et al., 2022 [12]	578	$r = 0,10^c$	—	$r = -0,10^c$	—

^a $p < 0,02$; ^b $p < 0,05$; ^c $p = 0,01$.

Примечание. Здесь и в табл. 4: r – коэффициент корреляции; B – коэффициент регрессии.

Note. Here and in table 4: r – correlation coefficient; B – regression coefficient.

Корреляционный и регрессионный анализ (табл. 2) не выявили взаимосвязи между уровнем сывороточного АМГ и различными параметрами эякулята в 2 исследованиях [22, 25]. В 1 исследовании определена очень слабая корреляция сывороточного АМГ с концентрацией сперматозоидов (положительная) и прогрессивной подвижностью сперматозоидов (отрицательная) [12]. Еще 1 исследование показало умеренную положительную корреляцию уровня сывороточного АМГ с концентрацией сперматозоидов и объемом эякулята [26].

В самом крупном из опубликованных на сегодняшний день исследований L. Aksglaede и соавт. оценивалась взаимосвязь сывороточного уровня АМГ с параметрами эякулята у 960 мужчин. Участников исследования распределили в 4 группы в соответствии с квартилем уровня сывороточного АМГ. Авторы не нашли значимых различий в параметрах спермы между группами, за исключением достоверной тенденции ($p = 0,011$) к снижению количества морфологически нормальных сперматозоидов с увеличением концентрации АМГ [13].

В исследованиях, оценивающих взаимосвязь концентрации АМГ в семенной плазме с параметрами эякулята, также не выявлено единой закономерности. При этом отмечена значительно бóльшая вариативность данного показателя в сравнении с сывороточной концентрацией АМГ. Уровни АМГ в семенной плазме фертильных доноров варьируют в интервале от 3 до 340 пмоль/л [8]. В некоторых исследованиях у фертильных мужчин с нормальными параметрами эякулята наблюдались неопределяемые концентрации АМГ в семенной плазме [8, 25]. Предполагается, что вариативность уровня АМГ в семенной плазме связана с воздействием содер-

жащихся там протеолитических ферментов, а также зависит от объема эякулята [8, 25, 27].

Сравнение среднего уровня АМГ в семенной плазме у мужчин с бесплодием ($17,54 \pm 5$ нг/мл, $n = 12$) и фертильных мужчин ($10,2 \pm 4$ нг/мл, $n = 13$) не выявило существенных различий [20]. Оценка концентрации АМГ в семенной плазме у мужчин с нормозооспермией и олигозооспермией (табл. 3) показала достоверно более высокие концентрации у мужчин с нормозооспермией в одном исследовании и не выявила никаких различий в другом [28, 29].

Исследование взаимосвязи концентрации АМГ в семенной плазме с параметрами эякулята (табл. 4) продемонстрировало ее умеренную положительную корреляцию с концентрацией, общим количеством и общей подвижностью сперматозоидов и отрицательную корреляцию с количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов [28, 30]. Наиболее крупное из представленных исследований J.M. Andersen и соавт. выявило положительную ассоциацию концентрации АМГ в семенной плазме с прогрессивной подвижностью сперматозоидов, концентрацией и общим количеством сперматозоидов [25].

Как можно видеть в табл. 4, сывороточная концентрация АМГ не имеет значимой корреляции с параметрами эякулята и, следовательно, не может быть использована для оценки мужской фертильности. Концентрация АМГ в семенной плазме демонстрирует корреляцию с рядом параметров эякулята, но полученные данные скорее способствуют пониманию физиологической роли АМГ и вряд ли могут быть использованы в клинической практике для оценки мужской фертильности.

Таблица 3. Результаты оценки уровня антимюллера гормона в семенной плазме у мужчин с нормозооспермией и олигозооспермией
Table 3. Results of evaluation of anti-Mullerian hormone level in seminal plasma in men with normozoospermia, oligozoospermia

Автор, год Author, year	Нормозооспермия Normozoospermia	Олигозооспермия Oligozoospermia	Достоверность различий между группами p-value
M. Fujisawa и соавт., 2002 [28] M. Fujisawa et al., 2002 [28]	249,0 ± 167,7 пмоль/л / pmol/L (n = 10)	149,3 ± 254,0 пмоль/л / pmol/L (n = 39)	p < 0,05
S.F. Nery и соавт., 2014 [29] S.F. Nery et al., 2014 [29]	0,76 (0,24–10,92) нг/мл / ng/ml (n = 53)	1,70 (0,23–27,90) нг/мл / ng/ml (n = 23)	p > 0,05

Таблица 4. Результаты исследования корреляции между уровнем антимюллера гормона в семенной плазме и параметрами эякулята
Table 4. Results of the study of correlation between anti-Mullerian hormone level in seminal plasma and ejaculate parameters

Автор, год Author, year	Число участников, n Number of participants, n	Концентрация сперматозоидов (млн/мл) Sperm concentration (million/ml)	Общее количество сперматозоидов (млн) Total sperm count (million)	Прогрессивная подвижность сперматозоидов (%) Progressive sperm motility (%)	Общая подвижность сперматозоидов (%) Total sperm motility (%)	Морфологически нормальные формы (%) Morphologically normal forms (%)
M. Fujisawa и соавт., 2002 [28] M. Fujisawa et al., 2002 [28]	49	r = 0,339^a	–	–	–	–
T. Mostafa и соавт., 2007 [30] T. Mostafa et al. 2007 [30]	31	–	r = 0,483^b	–	r = 0,419^c	r = –0,413^d
J.M. Andersen и соавт., 2016 [25] J.M. Andersen et al., 2016 [25]	126	B = 0,177^b	B = 0,212^e	B = 6,246^e	–	B = 0,241

^ap = 0,0350; ^bp = 0,007; ^cp = 0,021; ^dp = 0,023; ^ep = 0,001.

Дифференциальная диагностика обструктивной и необструктивной форм азооспермии. Продукция АМГ осуществляется у мужчин исключительно клетками Сертоли, что позволяет рассматривать уровень АМГ в семенной плазме как дифференциальный критерий для обструктивной и необструктивной форм азооспермии. У пациентов с обструктивной азооспермией АМГ не должен определяться в семенной плазме.

Исследование P. Fénel и соавт. подтверждает данное предположение. АМГ не определялся в семенной плазме у всех пациентов (n = 9) с обструктивной азооспермией (после вазэктомии). При этом неопределяемые концентрации АМГ обнаружены также у 14 из 23 пациентов с необструктивной азооспермией и у нескольких фертильных пациентов [8]. T. Mostafa и соавт. также не выявили АМГ в семенной плазме ни у одного из 13 пациентов с обструктивной азооспермией и у 17 из 40 пациентов с необструктивной азооспермией [30].

Исследование E. Duvilla и соавт. показало отсутствие статистически значимых различий в концентрации

АМГ в семенной плазме у мужчин с обструктивной и необструктивной азооспермией. Средний уровень АМГ в семенной плазме мужчин с обструктивной азооспермией продемонстрировал очень низкое значение – 1,82 ± 2,25 пмоль/л, при этом авторы не сообщают, у какого количества пациентов уровень АМГ был неопределяемым, и не высказывают предположений об источниках АМГ в семенной плазме у пациентов с подтвержденной обструкцией семявыносящих путей [31].

Представленные данные говорят о том, что у пациентов с обструктивной азооспермией наблюдаются неопределяемые концентрации АМГ в семенной плазме, но АМГ в семенной плазме может не определяться и при необструктивной азооспермии, что снижает ценность данного параметра для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии.

Сывороточный уровень АМГ, как было показано ранее, не является точным маркером состояния сперматогенеза. Тем не менее в 2 исследованиях (табл. 5) было показано, что концентрация АМГ у пациентов

Таблица 5. Результаты сравнения уровня антимюллера гормона в сыворотке крови у пациентов с обструктивной и необструктивной азооспермией
Table 5. Results of comparing of serum anti-Mullerian hormone level in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia

Автор, год Author, year	Обструктивная азооспермия Obstructive azoospermia	Необструктивная азооспермия Non-obstructive azoospermia	Достоверность различий p-value
S. Muttukrishna и соавт., 2007 [32] S. Muttukrishna et al., 2007 [32]	6,4 (3,1–16,7) нг/мл / ng/ml (n = 14)	6 (1,1–10,4) нг/мл / ng/ml (n = 17)	p < 0,05
I. Plotton и соавт., 2011 [33] I. Plotton et al., 2011 [33]	48,6 (23,2–91,7) пмоль/л / pmol/L (n = 13)	28,7 (3,0–88,3) пмоль/л / pmol/L (n = 36)	p = 0,0108

с обструктивной азооспермией выше, чем у пациентов с необструктивной азооспермией [32, 33]. Диапазоны значений сывороточного АМГ существенно перекрываются между группами, что не позволяет использовать сывороточную концентрацию АМГ для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии.

Прогнозирование получения сперматозоидов при биопсии яичка у пациентов с необструктивной азооспермией.

На сегодняшний день продолжаются поиски клинических или лабораторных показателей, с высокой точностью предсказывающих получение сперматозоидов во время биопсии яичка у пациентов с необструктивной азооспермией. АМГ как показатель, отражающий функциональное состояние клеток Сертоли, также рассматривался в качестве кандидата на эту роль.

В исследовании D.G. Goulis и соавт. было показано, что концентрация АМГ в сыворотке крови не может предсказать получение сперматозоидов во время тонкоигольной аспирации [21]. Сравнение уровня сывороточного АМГ у пациентов с необструктивной азооспермией и положительным и отрицательным результатом биопсии (табл. 6) не выявило достоверных различий между группами в исследовании M. Isikoglu и соавт. [27].

В исследовании H. Benderradji и соавт. приняли участие 155 мужчин с азооспермией различной этиологии, подвергнутые биопсии яичка. Достоверные различия в концентрации сывороточного АМГ между пациентами с положительным и отрицательными результатами биопсии отмечены только в подгруппе пациентов с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера (см. табл. 6). Сывороточная концентрация АМГ

Таблица 6. Результаты сравнения уровня сывороточного антимюллера гормона у пациентов с необструктивной азооспермией при положительном и отрицательном результате биопсии яичка
Table 6. Results of comparing of serum anti-Mullerian hormone level in patients with non-obstructive azoospermia with positive and negative testicular biopsy results

Автор, год Author, year	Тип НОА NOA type	Вид биопсии Type of biopsy	Сперматозоиды обнаружены Sperm presence	Сперматозоиды не обнаружены Sperm absence	Достоверность различий p-value
M. Isikoglu и соавт., 2006 [27] M. Isikoglu et al., 2006 [27]	Не уточняется Not specified	TESA → TESE	77,49 (45,21–138,29) пмоль/л / pmol/L (n = 13)	62,0 (5,69–177,2) пмоль/л / pmol/L (n = 11)	p = 0,4
C. Deng и соавт., 2023 [34] C. Deng et al., 2023 [34]	Идиопатическая НОА Idiopathic NOA	microTESE	2,36 (0,65–4,80) нг/мл / ng/ml (n = 51)	3,87 (2,05–7,73) нг/мл / ng/ml (n = 117)	p = 0,007
M. Alfano и соавт., 2017 [35] M. Alfano et al., 2017 [35]	Идиопатическая НОА Idiopathic NOA	microTESE	2,0 (1,09–2,91) нг/мл / ng/ml (n = 23)	6 (4–9,43) нг/мл / ng/ml (n = 24)	p < 0,001
H. Benderradji и соавт., 2021 [36] H. Benderradji et al., 2021 [36]	Синдром Клайнфельтера Klinefelter syndrome	TESE	8 (3–13) пмоль/л / pmol/L (n = 6)	1,7 (0,8–4,7) пмоль/л / pmol/L (n = 13)	p = 0,01

Примечание. НОА – необструктивная азооспермия; TESA – аспирация сперматозоидов из яичка; TESE – экстракция сперматозоидов из яичка; microTESE – экстракция сперматозоидов из яичка с использованием микрохирургической техники.
Note. NOA – non-obstructive azoospermia; TESA – testicular sperm aspiration; TESE – testicular sperm extraction; microTESE – microdissection testicular sperm extraction.

Таблица 7. Результаты исследований уровня антимюллера гормона (пмоль/л) в семенной плазме у пациентов с необструктивной азооспермией при положительном и отрицательном результате биопсии яичка

Table 7. Results of the study of anti-Mullerian hormone level (pmol/L) in seminal plasma in patients with non-obstructive azoospermia with positive and negative testicular biopsy results

Автор, год Author, year	Тип НОА NOA type	Вид биопсии яичка Type of biopsy	Сперматозоиды обнаружены Sperm presence	Сперматозоиды не обнаружены Sperm absence	Достоверность различий между группами p-value
Е. Duvilla и соавт., 2008 [31] E. Duvilla et al., 2008 [31]	НОА различной этиологии NOA of various etiologies	TESE	8,64 ± 20,96 (n = 11)	4,52 ± 4,7 (n = 15)	p = 0,9433
V. Mitchell и соавт., 2010 [37] V. Mitchell et al., 2010 [37]	НОА различной этиологии NOA of various etiologies	TESE	6,71 ± 17,10 (n = 60)	16,12 ± 46,92 (n = 79)	p = 0,14
T. Mostafa и соавт., 2007 [30] T. Mostafa et al., 2007 [30]	НОА различной этиологии NOA of various etiologies	TESE	23,2 ± 20,6 (n = 19)	14,2 ± 13,5 (n = 21)	p > 0,14

Примечание. НОА – необструктивная азооспермия; TESE – экстракция сперматозоидов из яичка.

Note. NOA – non-obstructive azoospermia; TESE – testicular sperm extraction.

была достоверно выше у пациентов с положительным результатом биопсии, а уровень АМГ в сыворотке крови ниже 2,5 пмоль/л предсказывал отрицательные результаты биопсии со 100 % чувствительностью и 76,9 % специфичностью [36].

В исследовании М. Alfano и соавт. при обследовании мужчин с идиопатической необструктивной азооспермией выявлена обратная закономерность. У пациентов с отрицательным результатом биопсии (microTESE) уровень сывороточного АМГ был выше, чем у пациентов с положительным результатом биопсии. Значение АМГ <4,62 нг/мл показало высокую предсказательную способность (93 %) в отношении получения сперматозоидов во время биопсии яичка [35].

В исследовании С. Deng и соавт. данная взаимосвязь подтверждена на значительно большей по объему выборке. Сравнение групп пациентов с уровнем АМГ ниже или равном и выше нижней границы референсного интервала (2,04 нг/мл) продемонстрировало, что показатель извлечения сперматозоидов из яичка составил 44,2 % у пациентов с сывороточным АМГ ≤2,04 нг/мл и 24,1 % – у пациентов с АМГ >2,04 нг/мл (p = 0,001). Прогностическая ценность АМГ в отношении показателя извлечения сперматозоидов во время биопсии была ниже, чем у ингибина В, поэтому авторы предложили использовать соотношение «ингибин В/АМГ», которое показало лучшую чувствительность (86,3 %) и специфичность (53,8 %) в предсказании обнаружения сперматозоидов во время биопсии, чем АМГ и ингибин В по отдельности [34].

Авторы предлагают 2 возможных объяснения наличия высоких концентраций АМГ у мужчин с отрица-

тельным результатом биопсии. Первое из них – концентрация АМГ в сыворотке крови повышается по мере увеличения количества семенных канальцев с гистологическим поражением по типу Сертоли-клеточного синдрома, на что, по мнению авторов, указывают высокая гетерогенность гистологических изменений в разных областях яичка у пациентов с положительным результатом биопсии и однотипный характер гистологической картины (Сертоли-клеточный синдром) у большинства пациентов с отрицательным результатом биопсии. Второй возможный механизм – снижение чувствительности клеток Сертоли к воздействию интра-тестикулярного тестостерона у пациентов с идиопатической необструктивной азооспермией и отрицательным результатом биопсии, что увеличивает продукцию АМГ. Авторы называют это «регрессией клеток Сертоли к препубертатному состоянию» [35].

Хотя ранее исследование Р. Fénelich и соавт. показало, что при неопределяемом уровне АМГ в семенной плазме у пациентов с необструктивной азооспермией в 11 из 14 случаев сперматозоиды не были обнаружены во время биопсии яичка (TESE) и, напротив, при определяемых концентрациях АМГ (10–68,5 пмоль/л) сперматозоиды были обнаружены в 7 из 9 случаев [8]. Последующие 3 исследования не обнаружили достоверных различий концентрации АМГ в семенной плазме у пациентов с необструктивной азооспермией с положительным и отрицательным результатами биопсии (табл. 7).

Согласно представленным данным (см. табл. 7), ни концентрация сывороточного АМГ, ни уровень АМГ в семенной плазме не позволяют предсказывать результаты биопсии в общей когорте пациентов

с необструктивной азооспермией. Вероятно, сывороточный уровень АМГ может быть ценным в предсказании результатов биопсии в отдельных группах пациентов, таких как пациенты с синдромом Клайнфельтера и идиопатической необструктивной азооспермией.

Прогнозирование результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий. L. El-Halawaty и соавт. оценили влияние сывороточного АМГ на результаты протокола экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (процент оплодотворения и количество эмбрионов, наступление клинической беременности) у 33 мужчин и не обнаружили какой-либо достоверной взаимосвязи [22].

Прогнозирование восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации. S.F. Nery и соавт. показали, что концентрация АМГ в семенной плазме может быть использована для прогнозирования восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации, но только у пациентов с астенозооспермией. При концентрации АМГ в семенной плазме $\geq 0,84$ нг/мл 83 % сперматозоидов восстанавливали подвижность, а при концентрации АМН $< 0,84$ нг/мл – только 27 % [29].

Заключение

Результаты проведенного анализа указывают на отсутствие значимой взаимосвязи между параметрами эякулята и сывороточной концентрацией АМГ,

что не позволяет использовать данный показатель для оценки мужской фертильности. Уровень сывороточного АМГ не имеет какой-либо ценности для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии, прогнозирования результатов вспомогательных репродуктивных технологий и предсказания результатов биопсии яичка в общей популяции пациентов с необструктивной азооспермией. Вероятно, уровень сывороточного АМГ может быть полезен для прогнозирования результатов биопсии яичка у пациентов с синдромом Клайнфельтера и идиопатической необструктивной азооспермией.

Клиническое применение измерения уровня АМГ в семенной плазме ограничено высокой вариативностью данного показателя, вероятно обусловленной зависимостью от объема эякулята и воздействия протеолитических ферментов спермы. Данный показатель может быть полезен для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии. При обструктивной азооспермии АМГ не определяется в семенной плазме, но неопределяемые концентрации АМГ могут наблюдаться также у пациентов с необструктивной азооспермией, что снижает дифференциальную ценность данного показателя. Перспективным направлением является использование данных о концентрации АМГ в семенной плазме для прогнозирования восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tran D., Muesy-Dessole N., Josso N. Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 1977;269(5627):411–2. DOI: 10.1038/269411a0
2. Josso N., Lamarre I., Picard J.Y. et al. Anti-müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev* 1993;33(2):91–9. DOI: 10.1016/0378-3782(93)90204-8
3. Скриганюк А.А., Харламова А.Н. Антимюллеров гормон. *Universum: медицина и фармакология* 2019;1(56). Доступно по: https://7universum.com/ru/med/archive/item/7020/Skriganyuk_A.A.,_Kharlamova_A.N._Anti-Mullerian_hormone. *Universum: meditsina i farmakologiya = Universum: Medicine and Pharmacology* 2019;1(56). (In Russ.). Available at: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/7020/>
4. Aksglaede L., Sørensen K., Boas M. et al. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5357–64. DOI: 10.1210/jc.2010-1207
5. Chong Y.H., Dennis N.A., Connolly M.J. et al. Elderly men have low levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B, but with high interpersonal variation: a cross-sectional study of the sertoli cell hormones in 615 community-dwelling men. *PLoS One* 2013;8(8):e70967. DOI: 10.1371/journal.pone.0070967
6. Ramezani Tehrani F., Mansournia M.A., Solaymani-Dodaran M. et al. Serum variations of anti-müllerian hormone and total testosterone with aging in healthy adult Iranian men: a population-based study. *2017;12(7):e0179634*. DOI: 10.1371/journal.pone.0179634
7. Kolon T.F., Herndon C.D., Baker L.A. et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):337–45. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.005
8. Fénelich P., Rey R., Poggioli S. et al. Anti-Müllerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14(8):2020–4. DOI: 10.1093/humrep/14.8.2020
9. Sinisi A.A., Esposito D., Maione L. et al. Seminal anti-Müllerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 2008;23(5):1029–34. DOI: 10.1093/humrep/den046
10. Xu H.Y., Zhang H.X., Xiao Z. et al. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility. *Asian J Androl* 2019;21(2):109–14. DOI: 10.4103/aja.aja_83_18
11. Young J., Rey R., Couzinet B. et al. Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2696–9. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5972
12. Benderradji H., Barbotin A.L., Leroy-Billiard M. et al. Defining reference ranges for serum anti-Müllerian hormone on a large cohort of normozoospermic adult men highlights new potential physiological functions of AMH on FSH secretion and sperm motility. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(7):1878–87. DOI: 10.1210/clinem/dgac218
13. Aksglaede L., Olesen I.A., Carlsen E. et al. Serum concentration of anti-Müllerian hormone is not associated with semen quality. *Andrology* 2018;6(2):286–92. DOI: 10.1111/andr.12456

14. Siow Y., Fallat M.E., Amin F.A., Belker A.M. Müllerian inhibiting substance improves longevity of motility and viability of fresh and cryopreserved sperm. *J Androl* 1998;19(5):568–72. PMID: 9796616.
15. Rey R.A., Grinspon R.P. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):221–38. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.013
16. Völkl T.M., Dörr H.G. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 2):551–9. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.s2.551
17. Edelsztein N.Y., Grinspon R.P., Scheingart H.F., Rey R.A. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:20. DOI: 10.1186/s13633-016-0038-2
18. Stévant I., Kühne F., Greenfield A. et al. Dissecting cell lineage specification and sex fate determination in gonadal somatic cells using single-cell transcriptomics. *Cell Rep* 2019;26(12):3272–83. e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.069
19. Xu H., Zhang M., Zhang H. et al. Clinical applications of serum anti-Müllerian hormone measurements in both males and females: an update. *Innovation (Camb)* 2021;2(1):100091. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100091
20. Al-Qahtani A., Muttukrishna S., Appasamy M. et al. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):267–73. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02336.x
21. Goulis D.G., Iliadou P. K., Tsamatis C. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels differentiate control from subfertile men but not men with different causes of subfertility. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(3):158–60. DOI: 10.1080/09513590701672314
22. El-Halawaty S., Azab H., Said T. et al. Assessment of male serum anti-Müllerian hormone as a marker of spermatogenesis and ICSI outcome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(6):401–5. DOI: 10.3109/09513590.2010.495433
23. Tüttelmann F., Dykstra N., Themmen A.P. et al. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertil Steril* 2009;91(5):1812–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.118
24. Al-Chalabi S.S., Al-Wattar Y.T., Algalili I.M. Anti-Müllerian hormone is a significant marker for male infertility. *Tikret J Pharm Sci* 2012;8(1):1–5. Available at: <https://www.iasj.net/iasj/download/6c40eab0268cfb9d>
25. Andersen J.M., Herning H., Witczak O., Haugen T.B. Anti-Müllerian hormone in seminal plasma and serum: association with sperm count and sperm motility. *Hum Reprod* 2016;31(8):1662–7. DOI: 10.1093/humrep/dew121
26. Appasamy M., Muttukrishna S., Pizzey A. et al. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online* 2007;14(2):159–65. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60783-3
27. Isikoglu M., Ozgur K., Oehninger S. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels do not predict the efficiency of testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(5):256–60. DOI: 10.1080/09513590600624366
28. Fujisawa M., Yamasaki T., Okada H., Kamidono S. et al. The significance of anti-Müllerian hormone concentration in seminal plasma for spermatogenesis. *Hum Reprod* 2002;17(4):968–70. DOI: 10.1093/humrep/17.4.968
29. Nery S.F., Vieira M.A.F., Dela Cruz C. et al. Seminal plasma concentrations of Anti-Müllerian hormone and inhibin B predict motile sperm recovery from cryopreserved semen in asthenozoospermic men: a prospective cohort study. *Andrology* 2014;2(6):918–23. DOI: 10.1111/andr.278
30. Mostafa T., Amer M.K., Abdel-Malak G. et al. Seminal plasma anti-Müllerian hormone level correlates with semen parameters but does not predict success of testicular sperm extraction (TESE). *Asian J Androl* 2007;9(2):265–70. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00252.x
31. Duvilla E., Lejeune H., Trombert-Paviot B. et al. Significance of inhibin B and anti-Müllerian hormone in seminal plasma: a preliminary study. *Fertil Steril* 2008;89(2):444–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.032
32. Muttukrishna S., Yusoff H., Naidu M. et al. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis. *Fertil Steril* 2007;88(2):516–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.110
33. Plotton I., Garby L., Morel Y., Lejeune H. Decrease of anti-Müllerian hormone in genetic spermatogenic failure. *Andrologia* 2012;44(5):349–54. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2010.01092.x
34. Deng C., Liu D., Zhao L. et al. Inhibin B-to-anti-Müllerian hormone ratio as noninvasive predictors of positive sperm retrieval in idiopathic non-obstructive azoospermia. *J Clin Med* 2023;12(2):500. DOI: 10.3390/jcm12020500
35. Alfano M., Ventimiglia E., Locatelli I. et al. Anti-Müllerian hormone-to-testosterone ratio is predictive of positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Sci Rep* 2017;7(1):17638. DOI: 10.1038/s41598-017-17420-z
36. Benderradj H., Prasivoravong J., Marcellini F. et al. Contribution of serum anti-Müllerian hormone in the management of azoospermia and the prediction of testicular sperm retrieval outcomes: a study of 155 adult men. *Basic Clin Androl* 2021;31(1):15. DOI: 10.1186/s12610-021-00133-9
37. Mitchell V., Boitrelle F., Pigny P. et al. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men. *Fertil Steril* 2010;94(6):2147–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.046

Вклад авторов

А.И. Рыжков: разработка концепции и дизайна исследования, анализ релевантных научных публикаций по теме статьи;
С.Ю. Соколова: поиск данных по теме исследования, написание текста статьи;
И.С. Шорманов: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contribution

A.I. Ryzhkov: development of the concept and design of the study, analysis of relevant scientific publications on the topic of the article;
S.Yu. Sokolova: search for data on the research topic, article writing;
I.S. Shormanov: development of the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Рыжков / A.I. Ryzhkov: <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>
С.Ю. Соколова / S.Yu. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>
И.С. Шорманов / I.S. Shormanov: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>



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.

Оценка функционального состояния почек до и после резекции по поводу односторонней опухоли с помощью математической обработки данных компьютерной томографии с контрастированием

А.В. Проскура^{1,2}, Ю.Г. Аляев¹, В.В. Борисов³, Д.В. Бутнару¹, Л.М. Рапопорт¹, Е.С. Сирота⁴, А.Ю. Суворов⁵, Д.Н. Фиев^{1,2,4}, Е.В. Шпоть^{1,2}, Е.А. Безруков^{1,2}, М.Э. Еникеев^{1,2}, Г.Н. Акопян¹, Д.О. Королев¹, А.А. Воробьев^{1,2}, М.М. Черненький⁴, И.М. Черненький⁴, Х.М. Исмаилов¹, З.С. Шомукимова¹

¹Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

²Университетская клиническая больница № 2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1;

³Российское общество урологов; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

⁴Центр нейросетевых технологий Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

⁵Центр анализа сложных систем Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Дмитрий Олегович Королев korolevdmityo@gmail.com

Введение. По данным работ отечественных и зарубежных авторов, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием может быть использована для оценки суммарной и отдельной функции почек. В клинике урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) успешно применяется метод математического анализа данных МСКТ с контрастированием в оценке отдельной функции почек.

Цель исследования – оценить влияние пережатия основной почечной артерии при резекции почки по поводу односторонней опухоли почки на динамику суммарных и отдельных функциональных почечных показателей.

Материалы и методы. В исследование были включены 33 пациента обоего пола, которым по поводу одностороннего образования почки выполнена ее резекция на фоне пережатия основной почечной артерии. До и через 3–6 мес после оперативного вмешательства с целью оценки отдельной почечной функции выполняли математический анализ данных МСКТ почек с контрастированием (определяли такие показатели, как трехмерная (3D) скорость клубочковой фильтрации (СКФ), 3D-перфузия, 3D-объем функционирующей паренхимы почек). Помимо этого, исследовали динамику суммарной скорости клубочковой фильтрации, основанной на применении расчетной формулы, а также суммарный 3D-объем почек и показатель динамики уровня креатинина крови.

Результаты. Не было получено значимой динамики как для общих функциональных почечных показателей (уровень креатинина, суммарная СКФ, суммарный объем функционирующей паренхимы почек), так и для отдельной 3D-СКФ. Отмечались значимые различия в динамике для таких отдельных функциональных почечных показателей, как 3D-перфузия и объем функционирующей паренхимы почек.

Выводы. Полученные результаты позволяют судить о хороших резервных и компенсаторных возможностях почек после их резекции по поводу опухоли. Подтверждением того, что не прооперированная почка берет на себя функцию другой, служит то, что происходит увеличение ее перфузии и объема функционирующей паренхимы в послеоперационном периоде. Данный процесс может расцениваться и как перераспределение функциональных нагрузок между почками, что является адаптационным механизмом в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: опухоль почки, функция, компьютерная томография, клубочковая фильтрация

Для цитирования: Проскура А.В., Аляев Ю.Г., Борисов В.В. и др. Оценка функционального состояния почек до и после резекции по поводу односторонней опухоли с помощью математической обработки данных компьютерной томографии с контрастированием. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):66–74. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-66-74

Assessment of the kidney functional state prior and after partial nephrectomy for a unilateral tumor using mathematical processing of computed tomography data with contrast enhancement

A.V. Proskura^{1,2}, Yu.G. Alyaev¹, V.V. Borisov³, D.V. Butaru¹, L.M. Rapoport¹, E.S. Sirota⁴, A.Yu. Suvorov⁵, D.N. Fiev^{1,2,4}, E.V. Shpot^{1,2}, E.A. Bezrukov^{1,2}, M.E. Enikeev^{1,2}, G.N. Akopyan¹, D.O. Korolev¹, A.A. Vorobiev¹, M.M. Chernenkiy⁴, I.M. Chernenkiy⁴, Kh.M. Ismailov¹, Z.S. Shomukimova¹

¹Institute of Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

²University Clinical Hospital No. 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 1 Pogodinskaya St., Moscow 119435, Russia;

³Russian Association of Urology; Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁴Center for Neural Network Technologies of the Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁵Center for Analysis of Complex Systems of the Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Dmitry Olegovich Korolev korolevdmitry@gmail.com

Background. According to the contemporary data available contrast-enhanced computed tomography can be used to assess total and split kidney function. The Urology Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) utilizes mathematical processing of computed tomography data for the assessment of split kidney function.

Aim. To evaluate the effect of main renal artery clamping (warm ischemia time) during partial nephrectomy for a unilateral tumor on the kidney function.

Materials and methods. 33 patients of both sexes who underwent partial nephrectomy for unilateral kidney tumor were enrolled in the study. Prior to and 3–6 months after the surgery, 3D glomerular filtration rate (GFR), 3D perfusion, 3D volume of the renal parenchyma were evaluated by mathematical processing of computed tomography data with contrast enhancement. As well as that the dynamics of the total GFR (CKD-EPI equation) and total volume of the kidneys were assessed.

Results. No significant changes were registered for both general functional renal parameters (creatinine level, total GFR, total volume of functioning renal parenchyma) and split 3D GFR. There were significant differences in 3D perfusion and kidney parenchyma volume prior and after partial nephrectomy.

Conclusion. The results of the research highlight good reserve capacity the kidneys after partial nephrectomy with main renal artery clamping. The evidence that the non-operated kidney takes over the function of the resected kidney is based on the fact that there is an increase in its perfusion and volume of the kidney in the postoperative period. This state can also be regarded as a redistribution of functional loads between the kidneys, which is an adaptive mechanism in the postoperative period.

Keywords: kidney tumor, renal function, computed tomography, glomerular filtration

For citation: Proskura A.V., Alyaev Yu.G., Borisov V.V. et al. Assessment of the kidney functional state prior and after partial nephrectomy for a unilateral tumor using mathematical processing of computed tomography data with contrast enhancement. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):66–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-66-74

Введение

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов при локализованных опухолях почки (сT1–2) может быть предложено проведение органосохраняющей операции (нефронсберегающей операции (НСО)) [1, 2], что обуславливает возрастающий интерес к ее применению [3, 4]. В отличие

от радикальной нефрэктомии НСО позволяет сохранить функционирующую паренхиму почки, предотвратить развитие терминальной стадии хронической болезни почек и, как результат, сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся по патологическому кругу в рамках кардиоренального синдрома [2, 5–10, 11]. Онкологические результаты НСО сопоставимы с тако-



выми при радикальной нефрэктомии [12, 13]. В некоторых работах показано, что объем почечной паренхимы, установленный по данным компьютерной томографии (КТ), может коррелировать с послеоперационным уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14–18]. Примечательно, что большое количество работ, посвященных анализу возможности использования мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием для отдельной оценки функции почек как исследования, позволяющего одновременно получить информацию об анатомии и о функции органа, появилось именно в трансплантологии [19, 20]. Согласно клиническим рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), СКФ можно рассчитывать по одной из формул, например СКД-ЕРІ [21]. После того как получена информация о суммарной функции обеих почек, необходимо выполнять МСКТ с контрастированием для оценки анатомии почек и выявления возможных аномалий. Вслед за работами в трансплантологии в урологии и онкологии появились исследования, которые также побуждали к поиску единого неинвазивного метода отдельной оценки функции почек [21–30].

В литературе встречается достаточное число работ, посвященных сравнению объема почки, рассчитанного по данным МСКТ с контрастированием, с ее функцией, – так называемой волюметрии [31–34]. Как известно, МСКТ с контрастированием выполняется многим урологическим пациентам в рамках диагностического поиска. В ряде работ подчеркивается крайне важное значение определения отдельной функции почек у пациентов с односторонними новообразованиями, поскольку эти данные необходимы для планирования почечно-заместительной терапии в случае возникновения почечной недостаточности, обусловленной необходимостью выполнения нефрэктомии на фоне предсуществующего снижения функции почки или ишемических и реперфузионных повреждений, а также количества сохраненной паренхимы после органосохраняющего оперативного лечения.

Таким образом, обзор современных методов оценки суммарной и отдельной функции почек дает представление о достоинствах и недостатках каждого из них, а обобщение опыта предыдущих работ показывает, что МСКТ с контрастированием вполне может быть использована для оценки отдельной функции почек. Так, в клинике урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) успешно применяется метод математического анализа данных МСКТ с контрастированием для оценки отдельной функции почек. На данную методику получен патент на изобретение «Способ исследования функции почек при мультиспиральной компьютерной томографии» (№ RU2673384C1 от 19.06.2017). В соот-

ветствии с результатами проведенного исследования при использовании метода математического анализа данных КТ результаты оценки функции почки были сопоставимы с таковыми при динамической нефросцинтиграфии ($p < 0,001$) [35], что говорит о безопасности и эффективности данного метода, а также о возможности его внедрения в практику.

В данной работе, используя возможности разработанной нами инновационной методики, мы попытались оценить в динамике отдельную почечную функцию у пациентов с образованиями паренхимы почки после НСО.

Материалы и методы

Представлены предварительные результаты проспективного исследования в рамках протокола «Оценка объема функционирующей паренхимы и отдельной функции почек у пациентов с опухолью до и после резекции», которое проводится в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Работа одобрена локальным этическим комитетом 18.02.2021 и зарегистрирована на <https://clinicaltrials.gov> (№ NCT04798963).

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст >18 лет (оба пола);
- установленный диагноз односторонней опухоли почки стадии T1–T3aN0M0;
- наличие данных КТ почек с контрастным усилением, выполненной по требуемому протоколу.

Критерии невключения в исследование:

- возраст <18 лет или степень анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) >3;
- единственная функционирующая почка;
- двухсторонние и множественные опухоли почек;
- наличие сопутствующей системной патологии (сахарного диабета, артериальной гипертензии, системной красной волчанки), а также заболеваний почек (гломерулонефриты), которые могут изменить состояние почечной паренхимы до контрольного обследования;
- обструктивная нефропатия;
- системный прием нефротропных и нефротоксических препаратов;
- беременность.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- селективное (неполное) пережатие почечного кровотока;
- отсутствие пережатия почечного кровотока на момент резекции органа;
- выполнение повторной КТ не по заданному протоколу;
- нефрэктомия;

- отсутствие злокачественной опухоли почки при гистологическом исследовании.

Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось полное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, необходимое для проведения запланированной НСО по поводу одностороннего образования паренхимы почки. На основании данных МСКТ почек с контрастированием больным выполнялось предоперационное виртуальное планирование предстоящей НСО [35–37]. Кроме того, предварительное трехмерное (3D) моделирование использовалось в дальнейшем для оценки раздельного объема функционирующей паренхимы (ОФП) и раздельной функции почек, СКФ и перфузии почек с помощью математического анализа полученных 3D-данных. Помимо математического анализа данных 3D-моделирования с оценкой функциональных почечных показателей в работе оценена динамика суммарного СКФ по формуле СКД-ЕРІ, а также креатинина. Динамика показателей раздельной почечной функции (3D-СКФ, 3D-перфузия, 3D-ОФП каждой почки, суммарный ОФП почек) оценивалась в сравнении между пораженной и непораженной опухолью почки. Необходимо отметить, что если такие показатели, как перфузия, суммарный и раздельный ОФП, являлись показателями, относящимися к работе всей почки в целом, то 3D-СКФ – расчетный показатель, отражающий работу 1 см³ паренхимы почки [35, 38].

Статистическая обработка данных проведена с помощью языка программирования R v4.2. Для количественных показателей определяли характер распределения (с помощью теста Шапиро–Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиану, межквартильный размах, минимальное и максимальное значения. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводился на основании t-теста Уэлча (2 группы), для не нормально распределенных количественных признаков – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона, в случае его неприменимости – с помощью точного теста Фишера. Для оценки влияния факта поражения на распределение показателей перфузии и фильтрации в динамике использованы смешанные линейные регрессионные модели. Сравнения post-hoc проведены с поправкой по методу Тьюки или Шидака. Уровень значимости при проведении сравнительного и регрессионного анализа соответствует 0,05.

Результаты

Общая характеристика данных пациентов. В основу представленной работы положен анализ динамики функциональных почечных показателей у 33 пациентов обо-

пола (14 (42,4 %) мужчин и 19 (57,6 %) женщин) до и через 3–6 мес после НСО в наблюдениях с односторонними образованиями паренхимы почки на фоне пережатия основной почечной артерии на момент ее резекции. Большинству пациентов (30 (90,9 %) человек) выполнена лапароскопическая резекция почки, одному (3,0 %) – робот-ассистированная и двум (6,1 %) – открытая резекция почки по поводу опухоли. У 20 (60,6 %) пациентов опухоль локализовалась в левой почке, у 13 (39,4 %) – в правой. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 13,2$ года. Индекс коморбидности Чарлсона в группе составил $3,7 \pm 1,0$.

Осложнений в ближайшем и в отдаленном послеоперационном периоде не было ни у одного больного. Одному пациенту потребовалось дренирование верхних мочевых путей на стороне операции ввиду того, что во время резекции на небольшом участке были вскрыты мочевые пути. Индекс R.E.N.A.L. в исследуемой группе в среднем составил $7,8 \pm 1,3$ (минимальное значение в группе – 5,0, максимальное – 10,0), что говорит о средней степени сложности выполнявшегося органосохраняющего вмешательства.

Время тепловой ишемии почки при резекции в среднем составило $16,8 \pm 6,5$ мин (минимальное значение в группе – 5,0 мин, максимальное – 30,0 мин). Медиана объема кровопотери в группе наблюдения составила 100,0 [20,0; 150,0] мл (минимальное значение – 20 мл, максимальное – 600 мл). У всех прооперированных пациентов морфологически верифицирован почечно-клеточный рак. У большинства пациентов (27 (81,8 %) человек) установлен светлоклеточный почечно-клеточный рак, у 3 (9,1 %) пациентов – папиллярный почечно-клеточный рак, еще у 3 (9,1 %) – хромобластный почечно-клеточный рак.

Динамика функциональных почечных показателей.

В таблице представлена динамика функциональных почечных показателей у 33 пациентов с односторонней опухолью почки до и через 3–6 мес после ее резекции.

По результатам проведенного анализа не получено значимой динамики через 3–6 мес после НСО по поводу односторонней опухоли почки для таких суммарных функциональных почечных показателей, как уровень креатинина и СКФ (см. таблицу), а также для раздельной 3D-СКФ (показатели со стороны здоровой и пораженной опухолью почки статистически значимо между собой не различались при завершении наблюдения ($p = 0,960$)). При этом различия в динамике были значимы для таких раздельных функциональных почечных показателей как 3D-перфузия почек (рис. 1), общий ОФП почек (рис. 2) и раздельный ОФП каждой почки (рис. 3).

Отмечалось значимое снижение общего (суммарного) ОФП почек через 3–6 мес после НСО. При этом на стороне без поражения опухолью в этот же период наблюдалась незначимая тенденция к возрастанию

Динамика функциональных почечных показателей у пациентов с односторонней опухолью почки (n = 33)
Dynamics of functional renal characteristic in patients with one-sided kidney tumor (n = 33)

Показатель Parameter	Перед операцией Before surgery	После операции After surgery	p
Суммарная СКФ, мл/мин Total GFR, ml/min	79,0 ± 19,5 (64,7–95,5)	81,9 ± 20,6 (70,5–91,4)	0,382
Суммарный ОФП почек, см ³ Total RPV, cm ³	315,4 ± 83,0 (270,8–357,0)	303,2 ± 82,4 (245,0–360,7)	0,0015
Уровень креатинина, мкмоль/л Creatinine volume, μmol/l	83,3 ± 18,8 (71,3–90,0)	82,4 ± 15,4 (70,9–89,0)	0,333
ОФП почки с опухолью, см ³ RPV of kidney with tumor, cm ³	154,5 ± 42,6 (124,0–181,0)	135,9 ± 42,0 (103,0–164,5)	0,0000095
ОФП почки без опухоли, см ³ RPV of kidney without tumor, cm ³	160,8 ± 42,6 (137,3–179,0)	167,2 ± 45,0 (141,5–197,0)	0,251
3D-СКФ в почке с опухолью* 3D GFR in kidney with tumor*	0,632 ± 0,254 (0,44–0,838)	0,598 ± 0,22 (0,43–0,64)	0,620
3D-СКФ в почке без опухоли* 3D GFR in kidney without tumor*	0,629 ± 0,24 (0,47–0,81)	0,614 ± 0,215 (0,45–0,687)	0,953
3D-перфузия почки с опухолью 3D perfusion in kidney with tumor	48,0 ± 3,7 (45,9–49,8)	43,1 ± 5,8 (39,7–47,2)	0,0003
3D-перфузия почки без опухоли 3D perfusion in kidney without tumor	51,9 ± 3,7 (50,1–54,0)	56,8 ± 5,8 (52,8–60,3)	0,0003

*Единица измерения – процент контрастного вещества, профильтровавшийся в секунду; норма – 0,55 %/с.

*Unit of measurement is the percentage of contrast agent filtered in a second; normal value is 0.55 %/s.

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОФП – объем функционирующей паренхимы; 3D – трехмерный.
Note. GFR – glomerular filtration rate; RPV – renal parenchymal volume; 3D – three-dimensional.

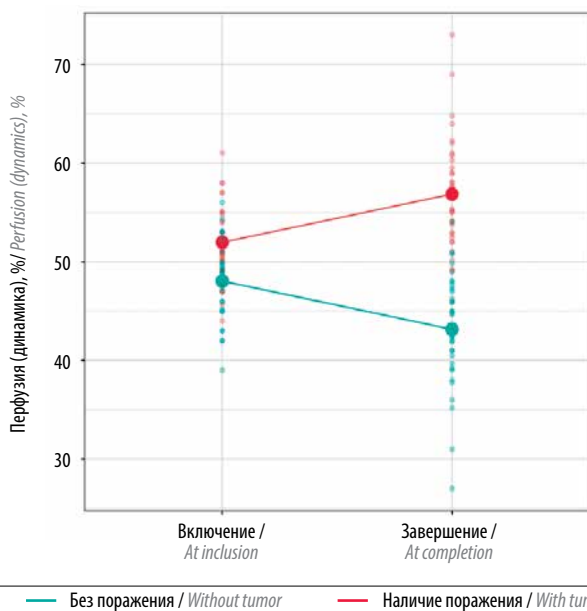


Рис. 1. Динамика 3D-перфузии почек с поражением опухолью и без такового

Fig. 1. 3D perfusion dynamics in kidneys with and without tumors

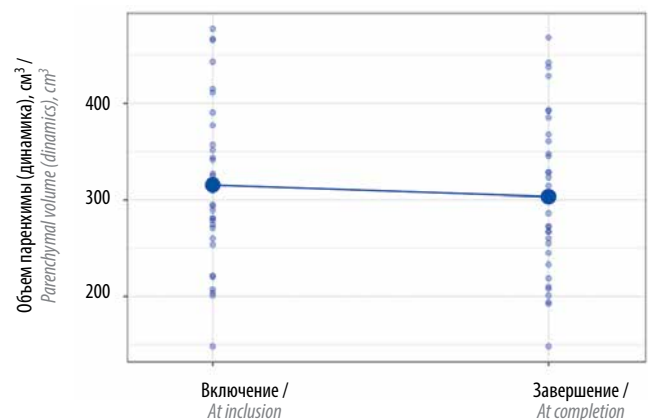


Рис. 2. Динамика общего объема функционирующей паренхимы почек

Fig. 2. Dynamics of total renal parenchymal volume

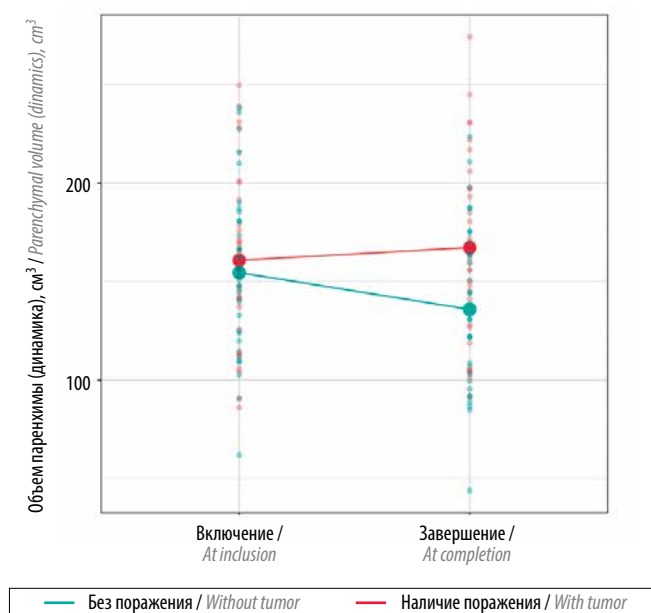


Рис. 3. Динамика объема функционирующей паренхимы почки с поражением опухолью и без такового

Fig. 3. Dynamics of renal parenchymal volume in kidneys with and without tumors

ОФП почки (+6,39 см³), тогда как в почке, пораженной опухолью, после операции отмечалось значимое снижение данного показателя (–18,6 см³) (см. таблицу). Более того, значимой оказалась разница между изменением на стороне поражения и на стороне без поражения – фиксировалось снижение, которое составило в среднем –24,9 [–35,5; –14,4] см³ ОФП ($p < 0,001$). Наблюдалась существенная динамика и по показателям перфузии, которая коснулась обеих сторон (см. таблицу). На стороне поражения перфузия снижалась, и к концу наблюдения снижение составило –9,77 [–13,12; –6,38]. При этом регистрировалось значимое различие между показателями перфузии пораженной и непораженной опухолью почек в конце наблюдения, т. е. через 3–6 мес ($p < 0,001$).

Обсуждение

Выбор хирургической тактики в пользу НСО при опухоли почки уже многие годы признан как отечественными [39–41], так и зарубежными специалистами [1, 2, 12, 13] ввиду одинаковых с радикальной нефрэктомией онкологических результатов. Более того, НСО позволяет сохранить орган и в функциональном отношении, соответственно, эта категория пациентов имеет преимущество перед больными с единственной почкой. При этом основным критерием оценки функциональных результатов НСО, по данным доступной мировой и отечественной литературы [41–43], является динамика суммарной СКФ, рассчитанной по раз-

работанным формулам (СКД-EPI, MDRD, формула Кокрофта–Голта). Совершенно очевидно, что данный показатель не позволяет судить о функциональном состоянии каждой почки в отдельности и, что особенно важно, получать информацию о состоянии прооперированной почки. Это обстоятельство побудило нас запланировать данную работу, в которой использовался разработанный нами инновационный метод, позволяющий оценивать раздельную функцию почек.

Согласно полученным нами результатам, показатели, отвечающие за суммарную функцию почек (уровень креатинина, суммарная СКФ), и раздельная 3D-СКФ через 3–6 мес после операции не претерпели значимой динамики (см. таблицу), что совпадает с данными отечественных и зарубежных исследователей [44–47]. Однако данные литературы, как правило, говорят о «выравнивании» почечной функции только через год после операции, тогда как через 6 мес большинство исследователей наблюдали снижение суммарной СКФ. На данном этапе схожие данные мы получили для суммарного ОФП почек, который имел значимую отрицательную динамику через 3–6 мес наблюдения у этой группы пациентов. Тем не менее мы установили, что такие показатели, как ОФП каждой из почек (как пораженной опухолью, т. е. прооперированной, так и здоровой), имели разную динамику. Со стороны НСО отмечалось значимое уменьшение ОФП почки через 3–6 мес после операции ($p = 0,000095$), т. е. имелась отрицательная динамика, тогда как со стороны здоровой почки наблюдалось хоть и незначимое ($p = 0,251$), но увеличение ОФП. Более того, показатели ОФП обеих почек значимо различались между собой в конце наблюдения ($p < 0,001$).

Схожая, но более значимая тенденция наблюдалась и для показателя 3D-перфузии в отношении каждой почки. На прооперированной стороне отмечалось значимое уменьшение, а на непрооперированной – увеличение перфузии почки. Так же как и динамика раздельного ОФП почек, через 3–6 мес наблюдения показатели 3D-перфузии обеих почек значимо различались между собой ($p < 0,001$). Выявленная тенденция как в отношении оценки динамики раздельного ОФП почек, так и 3D-перфузии, на наш взгляд, является, по сути, компенсаторной реакцией, которая заключается в раскрытии функциональных резервов непрооперированной почки, необходимых для поддержания гомеостаза в организме и обеспечения всех почечных процессов на уровне до оперативного вмешательства. Другими словами, в отдаленном послеоперационном периоде компенсаторное перераспределение функциональных нагрузок между почками, по всей видимости, является адаптационным механизмом, длительность которого будет раскрыта в процессе наших дальнейших исследований и наблюдений.

Выводы

1. Отсутствие значимой динамики уровня креатинина крови, суммарной СКФ, отдельной 3D-СКФ после НСО может свидетельствовать о достаточных резервных возможностях данного парного органа.
2. Отмечается значимое уменьшение общего ОФП почек через 3–6 мес после НСО, что соответствует общемировым данным (исследователи отмечают снижение уровня суммарной СКФ) об отрицательной

функциональной почечной динамике в этот послеоперационный период.

3. Увеличение перфузии в непрооперированной почке, по всей видимости, является признаком перераспределения функциональных нагрузок между почками и может рассматриваться как адаптационный механизм в их работе.
4. Через 3–6 мес после НСО происходит перераспределение ОФП в сторону здоровой почки, которая, вероятно, берет на себя функцию прооперированной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004
2. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
3. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M.C. et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012;62(6):1097–117. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.028
4. Liss M.A., Wang S., Palazzi K. et al. Evaluation of national trends in the utilization of partial nephrectomy in relation to the publication of the American Urologic Association guidelines for the management of clinical T1 renal masses. *BMC Urol* 2014;14:101. DOI: 10.1186/1471-2490-14-101
5. Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163(2):442–5. PMID: 10647650.
6. Capitanio U., Terrone C., Antonelli A. et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* 2015;67(4):683–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.027
7. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M.C. et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012;61(5):972–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.039
8. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188(1):51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006
9. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery *versus* radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2):372–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.044
10. Kim C.S., Bae E.H., Ma S.K. et al. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol* 2014;15:181. DOI: 10.1186/1471-2369-15-181
11. McCallum W., Testani J.M. Updates in cardiorenal syndrome. *Med Clin North Am* 2023;107(4):763–80. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.011
12. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51(6):1606–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.013
13. Antonelli A., Ficarra V., Bertini R. et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int* 2012;109(7):1013–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10431.x
14. Gong I.H., Hwang J., Choi D.K. et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol* 2012;187(1):344–9. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.005
15. Jeon H.G., Gong I.H., Hwang J.H. et al. Prognostic significance of preoperative kidney volume for predicting renal function in renal cell carcinoma patients receiving a radical or partial nephrectomy. *BJU Int* 2012;109(10):1468–73. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10531.x
16. Tobert C.M., Boelkins B., Culver S. et al. Surgeon assessment of renal preservation with partial nephrectomy provides information comparable to measurement of volume preservation with 3D image analysis. *J Urol* 2014;191(5):1218–24. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.003
17. Eum S.H., Lee H., Ko E.J. et al. Comparison of CT volumetry *versus* nuclear renography for predicting remaining kidney function after uninephrectomy in living kidney donors. *Sci Rep* 2022;12(1):5144. DOI: 10.1038/s41598-022-09187-9
18. Hori Y., Obinata D., Funakoshi D. et al. Preoperative CT volumetry of estimated residual kidney for prediction of postoperative chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Clin Exp Nephrol* 2021;25(3):315–21. DOI: 10.1007/s10157-020-01984-8
19. Yanishi M., Kinoshita H., Yoshida T. et al. Comparison of renal scintigraphy and computed tomographic renal volumetry for determining split renal function and estimating post-transplant renal function. *Transplant Proc* 2015;47(9):2700–2. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.07.037
20. Almeida M., Pereira P.R., Ramos M. et al. CT volumetry performs better than nuclear renography in predicting estimated renal function one year after living donation. *Int Urol Nephrol* 2023;55(3):553–62. DOI: 10.1007/s11255-022-03441-9
21. You S., Ma X., Zhang C. et al. Determination of single-kidney glomerular filtration rate (GFR) with CT urography *versus* renal dynamic imaging Gates method. *Eur Radiol* 2018;28(3):1077–84. DOI: 10.1007/s00330-017-5061-z
22. Diez A., Powelson J., Sundaram C.P. et al. Correlation between CT-based measured renal volumes and nuclear-renography-based split renal function in living kidney donors. Clinical diagnostic utility and practice patterns. *Clin Transplant* 2014;28(6):675–82. DOI: 10.1111/ctr.12365
23. Nilsson H., Wadström J., Andersson L.G. et al. Measuring split renal function in renal donors: can computed tomography replace renography? *Acta Radiol* 2004;45(4):474–80. DOI: 10.1080/02841850410005282
24. Tsushima Y., Blomley M.J., Okabe K. et al. Determination of glomerular filtration rate per unit renal volume using computerized tomography: correlation with conventional measures of total and divided renal function. *J Urol* 2001;165(2):382–5. DOI: 10.1097/00005392-200102000-00007

25. Hackstein N., Buch T., Rau W.S. et al. Split renal function measured by triphasic helical CT. *Eur J Radiol* 2007;61(2):303–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.09.001
26. Helck A., Schonermarck U., Habicht A. et al. Determination of split renal function using dynamic CT-angiography: preliminary results. *PloS One* 2014;9(3):e91774. DOI: 10.1371/journal.pone.0091774
27. Summerlin A.L., Lockhart M.E., Strang A.M. et al. Determination of split renal function by 3D reconstruction of CT angiograms: a comparison with gamma camera renography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(5):1552–8. DOI: 10.2214/AJR.07.4023
28. Hua L., Sebben R., Olakkengil S. et al. Correlation between computed tomography volumetry and nuclear medicine split renal function in live kidney donation: a single-centre experience. *ANZ J Surg* 2020;90(7–8):1347–51. DOI: 10.1111/ans.16087
29. Shi W., Liang X., Wu N. et al. Assessment of split renal function using a combination of contrast-enhanced CT and serum creatinine values for glomerular filtration rate estimation. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(1):142–7. DOI: 10.2214/AJR.19.22125
30. Lal H., Yadav P., Kaul A. et al. Role of computed tomography in estimation of residual renal function at one year after donor nephrectomy: comparison with nuclear scintigraphy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32(4):993–8. DOI: 10.4103/1319-2442.338312
31. Patankar K., Low R.S., Blakeway D., Ferrari P. Comparison of computer tomographic volumetry versus nuclear split renal function to determine residual renal function after living kidney donation. *Acta Radiol* 2014;55(6):753–60. DOI: 10.1177/0284185113504195
32. Barbas A.S., Li Y., Zair M. et al. CT volumetry is superior to nuclear renography for prediction of residual kidney function in living donors. *Clin Transplant* 2016;30(9):1028–35. DOI: 10.1111/ctr.12784
33. Mitsui Y., Sadahira T., Araki M. et al. The assessment of renal cortex and parenchymal volume using automated CT volumetry for predicting renal function after donor nephrectomy. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(2):453–58. DOI: 10.1007/s10157-017-1454-1
34. Houbois C., Haneder S., Merkt M. et al. Can computed tomography volumetry of the renal cortex replace MAG3-scintigraphy in all patients for determining split renal function? *Eur J Radiol* 2018;103:105–11. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.04.016
35. Fiev D., Proskura A., Khokhlachev S. et al. A prospective study of novel mathematical analysis of the contrast-enhanced computed tomography vs renal scintigraphy in renal function evaluation. *Eur J Radiol* 2020;130:109169. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109169
36. Фиев Д.Н. Виртуальное моделирование для выбора метода лечения и планирования операций при хирургических заболеваниях почек. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. Fiev D.N. Virtual modeling for choosing a treatment method and planning operations for surgical kidney diseases. Dis. ... of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2015. (In Russ.).
37. Сирота Е.С. Компьютер-ассистированные операции при заболеваниях почек. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. Computer-assisted operations for kidney diseases. Dis. ... of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2018. (In Russ.).
38. Проскура А.В. Оценка функции почки с помощью трехмерной виртуальной обработки данных МСКТ с контрастированием. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. Proskura A.V. Evaluation of kidney function using three-dimensional virtual processing of MSCT data with contrast. Dis. ... of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2020. (In Russ.).
39. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Борисенков М.Б. и др. Сравнительная оценка выживаемости пациентов с раком почки после эндовидеохирургической радикальной нефрэктомии и резекции почки. *Онкоурология* 2013;9(2):21–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-21-25 Popov S.V., Huseynov R.G., Borisenkov M.B. et al. Comparative survival evaluation in patients with kidney cancer after endovideosurgical radical nephrectomy and renal resection. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(2):21–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-21-25
40. Ракул С.А., Поздняков К.В., Елоев Р.А. Отдаленные онкологические результаты хирургического лечения локализованных опухолей почек. *Онкоурология* 2021;17(4):27–37. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-27-37 Rakul S.A., Pozdnyakov K.V., Eloev R.A. Long-term oncological results of surgical treatment of localized renal tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):27–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-27-37
41. Котов С.В., Неменов А.А., Юсуфов А.Г. и др. Сравнение периперитонеальных и ранних функциональных результатов лапароскопической резекции почки с опухолью при стадии cT1aN0M0 и cT1b–T2aN0M0. *Онкоурология* 2021;17(4):38–46. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-38-46 Kotov S.V., Nemenov A.A., Yusufov A.G. et al. Comparison of perioperative and short-term functional outcomes of laparoscopic partial nephrectomy in patients with cT1aN0M0 and cT1b–T2aN0M0 tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-38-46
42. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. *Онкоурология* 2014;10(3):22–30. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-22-30 Volkova M.I., Skvortsov I.Y., Klimov A.V. et al. Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(3):22–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-22-30
43. Larcher A., Wallis C.J.D., Pavan N. et al. Outcomes of minimally invasive partial nephrectomy among very elderly patients: report from the RESURGE collaborative international database. *Cent European J Urol* 2020;73(3):273–9. DOI: 10.5173/cej.2020.0179
44. Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R. et al. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur Urol* 2012;62(1):130–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.001
45. Pansadoro A., Cochetti G., D’amico F. et al. Retroperitoneal laparoscopic renal tumour enucleation with local hypotension on demand. *World J Urol* 2015;33(3):427–32. DOI: 10.1007/s00345-014-1325-2
46. Rod X., Peyronnet B., Seisen T. et al. Impact of ischaemia time on renal function after partial nephrectomy: a systematic review. *BJU Int* 2016;118(5):692–705. DOI: 10.1111/bju.13580
47. Jiang Y.L., Peng C.X., Wang H.Z., Qian L.J. Comparison of the long-term follow-up and perioperative outcomes of partial nephrectomy and radical nephrectomy for 4 cm to 7 cm renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2019;19(1):48. DOI: 10.1186/s12894-019-0480-6



Вклад авторов

А.В. Проскура, Д.Н. Фиев, В.В. Борисов, Е.С. Сирота: разработка дизайна исследования, интерпретация результатов исследования, разработка дизайна статьи;

Ю.Г. Аляев, Д.В. Бутнару, Л.М. Рапорт: разработка дизайна исследования, менторство в оформлении, наборе пациентов, интерпретация полученных данных, написание текста статьи;

А.Ю. Суворов: статистический анализ полученных данных;

Е.В. Шпот, Е.А. Безруков, М.Э. Еникеев, Г.Н. Акопян, Д.О. Королев, А.А. Воробьев: выполнение хирургического пособия пациентам, написание текста статьи;

М.М. Черненький, И.М. Черненький: расчет функциональных почечных показателей на основе постпроцессингового 3D-анализа результатов мультиспиральной компьютерной томографии почек с контрастированием;

Х.М. Исмаилов, З.С. Шомукимова: обследование и лечение пациентов по заданным методикам, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.V. Proskura, D.N. Fiev, V.V. Borisov, E.S. Sirota: research design development, interpretation of research results, article design development;

Yu.G. Alyaev, D.V. Butnaru, L.M. Rapoport: research design development, mentoring in the registration, recruitment of patients, interpretation of the data obtained, article writing;

A.Yu. Suvorov: statistical analysis of the data obtained;

E.V. Shpot, E.A. Bezrukov, M.E. Enikeev, G.N. Akopyan, D.O. Korolev, A.A. Vorobiev: performing a surgical operation, article writing;

M.M. Chernenkiy, I.M. Chernenkiy: calculation of functional renal parameters based on postprocessing 3D analysis of the results of multispiral computed tomography of the kidneys with contrast;

Kh.M. Ismailov, Z.S. Shomukimova: examination and treatment of patients according to specified methods, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Проскура / A.V. Proskura: <https://orcid.org/0000-0003-0441-4799>

Ю.Г. Аляев / Yu.G. Alyaev: <https://orcid.org/0000-0002-2937-0983>

Д.В. Бутнару / D.V. Butnaru: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

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

Е.С. Сирота / E.S. Sirota: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>

А.Ю. Суворов / A.Yu. Suvorov: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Д.Н. Фиев / D.N. Fiev: <https://orcid.org/0000-0002-0401-8780>

Е.В. Шпот / E.V. Shpot: <https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>

Е.А. Безруков / E.A. Bezrukov: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

М.Э. Еникеев / M.E. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

Г.Н. Акопян / G.N. Akopyan: <https://orcid.org/0000-0002-1583-6121>

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

М.М. Черненький / M.M. Chernenkiy: <https://orcid.org/0000-0002-4001-5317>

И.М. Черненький / I.M. Chernenkiy: <https://orcid.org/0000-0001-5968-9883>

Х.М. Исмаилов / Kh.M. Ismailov: <https://orcid.org/0000-0003-0548-190X>

З.С. Шомукимова / Z.S. Shomukimova: <https://orcid.org/0009-0009-7685-0902>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 04-21 от 18.02.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Protocol No. 04-21 of 18.02.2021). All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-75-81



Липидомный анализ семенной плазмы в диагностике мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле

С.И. Гамидов^{1, 2}, Т.В. Шатылко¹, Т.Б. Бицоев², А.Х. Тамбиев², А.О. Токарева¹, В.В. Чаговец¹, Н.Л. Стародубцева¹, В.Е. Франкевич¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Тимур Борисович Бицоев 6646362@mail.ru

Введение. Примерно 50 % случаев бесплодия в браке приходятся на мужской фактор. Одной из самых частых причин мужского бесплодия является варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения семенного канатика, или варикоцеле. Однако тот факт, что лишь в 10–45 % случаев лечения варикоцеле путем микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии наступает самостоятельная беременность в паре, говорит о необходимости поиска диагностического маркера, позволяющего прогнозировать успешность хирургического лечения варикоцеле до операции.

Цель исследования – изучить особенности липидного профиля семенной плазмы пациентов с варикоцеле и оценить возможность использования липидомного анализа семенной плазмы при отборе мужчин с варикоцеле для хирургического лечения.

Материалы и методы. Пятидесяти трем пациентам в возрасте от 18 до 44 лет с варикоцеле и нарушениями параметров спермограммы, состоящих в бесплодном браке, была выполнена микрохирургическая варикоцелэктомия по Мармару врачами одного отделения. В контрольную группу вошли 24 здоровых мужчины без варикоцеле, с нормозооспермией и установленной фертильностью. В качестве материала для исследования использовали семенную плазму мужчин, в которой определяли липидный состав методом масс-спектрометрии.

Результаты. При сравнении липидных профилей семенной плазмы мужчин из группы контроля и группы с варикоцеле, а также липидных профилей семенной плазмы, полученной до и после операции, статистически значимых различий обнаружено не было. При сравнении липидных профилей сданной до микрохирургической варикоцелэктомии семенной плазмы пациентов, у которых был достигнут ($n = 15$) и не был достигнут ($n = 16$) эффект после операции, было обнаружено статистически значимое различие уровня HexCer-NDS d20:0/18:0 в режиме положительных ионов и 8 липидов в режиме отрицательных ионов. Данные липиды относятся преимущественно к окисленным фосфолипидам, кардиолипинам и фосфатидилэтаноламинам.

Заключение. Липидом семенной плазмы пациентов, у которых был достигнут эффект после перенесенной операции по поводу варикоцеле, имеет статистически значимое различие с липидным профилем семенной плазмы тех пациентов, у которых эффекта достигнуто не было.

Ключевые слова: липидомный анализ, липидомика, липидный профиль, варикоцеле, спермограмма, мужское бесплодие

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б. и др. Липидомный анализ семенной плазмы в диагностике мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):75–81. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-75-81

Lipidomic analysis of seminal plasma in work-up of varicocele-associated male infertility

S.I. Gamidov^{1, 2}, T.V. Shatyloko¹, T.B. Bitsoev², A.Kh. Tambiev², A.O. Tokareva¹, V.V. Chagovets¹, N.L. Starodubtseva¹, V.E. Frankevich¹

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

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

Contacts: Timur Borisovich Bitsoev 6646362@mail.ru

Background. Approximately 50 % of cases of infertility in couples are attributable to male factor. One of the most common causes of male infertility is varicose dilation of pampiniform plexus veins in spermatic cord, or varicocele. However, the fact that only in 10–45 % of cases microsurgical subinguinal varicocelectomy leads to a spontaneous pregnancy in a couple urges further search for a diagnostic marker which would be able to predict the success of surgical treatment of varicocele preoperatively.

Aim. To study the features of lipid profile of seminal plasma in patients with varicocele and to evaluate the possibility of using lipidomic analysis of seminal plasma for patient selection prior to surgical treatment for varicocele.

Materials and methods. Fifty three patients from infertile couples with varicocele and altered seminal parameters aged 18 to 44 years underwent microsurgical varicocelectomy as described by Marmar. All patients were treated in one department. The control group included 24 healthy normozoospermic men without varicocele who had proven fertility. The material for the study was the seminal plasma of men, lipid composition of which was determined by mass spectrometry.

Results. No significant differences were found in lipid profiles of seminal plasma from men in control group and varicocele group, as well as in lipid profiles of seminal plasma obtained before and after surgery in same patients. Comparison of lipid profiles of seminal plasma provided by patients before microsurgical varicocelectomy, who had clinical effect ($n = 15$) and who did not have clinical effect ($n = 16$), revealed differences in level of HexCer-NDS d20:0/18:0 in the positive ion test and in levels of 8 other lipids in the negative ion test. These lipids are related to the oxidation of phospholipids, cardiolipins and phosphatidylethanolamines.

Conclusion. The lipid profile of seminal plasma of patients who had clinical response to varicocele surgery is significantly different from the lipid profile of seminal plasma of non-responder patients.

Keywords: lipid analysis, lipidomics, lipid profile, varicocele, semen analysis, male infertility

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Bitsoev T.B. et al. Lipidomic analysis of seminal plasma in work-up of varicocele-associated male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-75-81

Введение

Бесплодие – серьезная социальная проблема во всем мире, которая встречается у 15 % супружеских пар. Примерно 50 % случаев бесплодия в браке приходятся на мужской фактор [1], который связан с множеством различных заболеваний и состояний. Одной из самых частых причин мужского бесплодия является варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения семенного канатика, или варикоцеле [2]. Однако лишь в 10–45 % случаев лечения варикоцеле путем микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии наступает самостоятельная беременность в паре [3, 4], что говорит о необходимости поиска диагностического маркера, позволяющего прогнозировать успешность хирургического лечения варикоцеле до операции. В настоящее время помимо стандартной спермограммы и все чаще используемых расширенных лабораторных тестов, таких как количественное определение активных форм кислорода и антиоксидантов в сперме [5, 6], оценка фрагментации ДНК сперматозоидов [7], большое внимание уделяется изучению молекулярного состава эякулята. Такие направления, как геномика, протеомика и метаболомика, считают перспективными в плане улучшения диагностики мужского бесплодия, в том числе при варикоцеле [8]. Наименее освоенным в рамках данной нозологии на сегодняшний день остается изучение продуктов кле-

точного метаболизма (метаболомика), в частности липидного профиля (липидома) эякулята [8]. Вместе с тем известно, что фосфолипиды семенной плазмы играют важную роль в поддержании подвижности сперматозоидов [9]. Липиды клеточной мембраны сперматозоидов обеспечивают ее гибкость и текучесть, что важно для подвижности сперматозоидов, акросомной реакции и слияния сперматозоидов с яйцеклетками [10].

Цель данного исследования – изучить особенности липидного профиля семенной плазмы пациентов с варикоцеле и оценить возможность использования липидомного анализа семенной плазмы при отборе мужчин с варикоцеле для хирургического лечения.

Материалы и методы

Обследованы 53 пациента в возрасте от 18 до 44 лет с варикоцеле и нарушениями параметров спермограммы, состоящих в бесплодном браке. В контрольную группу вошли 24 здоровых мужчины без варикоцеле, с нормозооспермией, являющиеся донорами спермы либо имеющие факт наступления беременности в браке в течение последнего года. В качестве материала для исследования использовали семенную плазму мужчин, обратившихся в отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с января

2019 г. по февраль 2021 г. Всем пациентам диагноз варикоцеле был выставлен по данным ультразвукового исследования с доплерографией. Кроме того, пациенты прошли лабораторное обследование в рамках диагностики мужского фактора бесплодия: определение уровня гормонов крови (тестостерона, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, пролактина), стандартный анализ спермограммы с оценкой подвижности, концентрации и морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера. У всех пациентов наблюдалось отклонение хотя бы по одному из основных параметров спермограммы. Всем пациентам с варикоцеле была выполнена микрохирургическая варикоцелэктомия по Мармару врачами одного отделения, через 3–6 мес после которой повторно проводился анализ спермограммы. Критериями эффективности операции считали наступление беременности в паре через 2–7 мес после операции либо повышение общего количества подвижных сперматозоидов как минимум на 50 % от исходного.

Достаточность объема выборки определяли с помощью следующей формулы:

$$N = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2,$$

где N – объем выборки, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно, d – разность групповых средних значений, SD – среднее квадратическое отклонение. Уровень значимости выбрали равным 0,05 и мощность критерия – 0,8. При этих условиях $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 2,8$. Метод масс-спектрометрии с электрораспылением позволяет получать результат с относительным среднее квадратическим отклонением порядка 10 %. Величину отношения d/SD в данном исследовании выбрали равной 1,3. Отсюда размер выборки (N) должен быть не меньше 10 человек в каждой группе.

Сбор и подготовка образцов. Для исследования липидного состава эякулят разделяли на сперматозоиды и семенную плазму центрифугированием в течение 15 мин при 1000 G и комнатной температуре. Надосадочная жидкость повторно центрифугировалась в течение 10 мин при 13 000 G и 4 °C. Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча. К 40 мкл плазмы добавляли 480 мкл смеси хлороформ-метанол (2:1, об./об.), смесь перемешивали в течение 10 мин, добавляли 150 мкл воды, перемешивали еще в течение 10 мин и центрифугировали при 13 000 G в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Органический нижний слой, содержащий липиды, отбирали и высушивали в потоке азота, затем повторно растворяли в смеси ацетонитрил-2-пропанола (1:1, об./об.) для последующего масс-спектрометрического анализа.

Масс-спектрометрический анализ экстрактов липидов. Липидные экстракты и образцы контроля качества анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия). Детектирование осуществлялось на масс-анализаторе Maxis Impact qTOF, снабженном источником ионов с электрораспылительной ионизацией (Bruker Daltonics, Германия). Масс-спектры получали в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z 400–1700 со следующими настройками в режиме положительных ионов: напряжение на капилляре – 4,1 кВ, давление распыляющего газа – 0,7 бар, скорость потока осушающего газа – 6 л/мин, температура осушающего газа – 200 °C; в режиме отрицательных ионов: напряжение на капилляре – 3,0 кВ, давление распыляющего газа – 0,7 бар, скорость потока осушающего газа – 6 л/мин, температура осушающего газа – 200 °C.

Идентификация липидов. Липиды идентифицировали с использованием R-скрипта LipidMatch [11] по точной массе и по характерным тандемным масс-спектрам.

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R [12], и программу RStudio [13]. Перед исследованием данные были нормированы на медианные значения соответствующих пиков в образцах контроля качества. При сравнении липидных профилей семенной плазмы и клинических параметров пациентов, у которых впоследствии наступило и не наступило улучшение показателей спермограммы, использовали непарный тест Манна–Уитни. При сравнении липидных профилей семенной плазмы до и после операции использовали тест Уилкоксона. Для описания количественных данных использовали медиану (Me) и квартили Q_1 и Q_3 . Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

С целью оценки возможности прогнозирования результата операции по уровню липидов семенной плазмы были разработаны модели логистической регрессии. В качестве независимых переменных в моделях рассматривали уровни липидов. В качестве зависимой переменной выступала принадлежность пациента к группе с тем или иным исходом. Для полученных моделей были определены критерий Вальда, 95 % доверительный интервал, отношение шансов и его доверительный интервал. Качество разработанных моделей определяли путем построения ROC-кривой, вычисления площади под ROC-кривой, а также расчета чувствительности и специфичности.

Результаты

При сравнении липидных профилей семенной плазмы мужчин из группы контроля и группы с варикоцеле, а также липидных профилей семенной плазмы, полученной до и после операции, статистически значимых

различий обнаружено не было. При сравнении липидных профилей сланной до микрохирургической варикоцелэктомии семенной плазмы пациентов, у которых был достигнут ($n = 15$) и не был достигнут ($n = 16$) клинико-лабораторный эффект после операции, было обнаружено статистически значимое различие уровня HexCer-NDS d20:0/18:0 в режиме положительных ионов (табл. 1)

и 8 липидов в режиме отрицательных ионов (табл. 2). Выявленные липиды относятся преимущественно к окисленным фосфолипидам, кардиолипинам, фосфатидилэтаноламинам. На основе соединений со статистически значимой разницей в уровнях была построена модель логистической регрессии и выполнен ROC-анализ разработанной модели (табл. 3–4, см. рисунок).

Таблица 1. Уровни липидов в режиме положительных ионов со статистически значимой разницей между пациентами, у которых наступило улучшение спермограммы после операции и у которых улучшения спермограммы не было, $Me (Q_1; Q_3)$

Table 1. Lipid levels in the positive ion regimen with a statistically significant difference between patients who had an improvement in spermogram after surgery and those who did not, $Me (Q_1; Q_3)$

Липиды Lipids	Нет улучшений No improvements	Есть улучшения There are improvements	P
HexCer-NDS d20:0/18:0	$5,44 \times 10^4 (3,84 \times 10^4; 7,08 \times 10^4)$	$4,3 \times 10^4 (2,92 \times 10^4; 4,92 \times 10^4)$	0,03

Таблица 2. Уровни липидов в режиме отрицательных ионов со статистически значимой разницей между пациентами, у которых наступило улучшение спермограммы после операции и у которых улучшения спермограммы не было, $Me (Q_1; Q_3)$

Table 2. Lipid levels in the negative ion regimen with a statistically significant difference between patients who had an improvement in spermogram after surgery and who had no improvement in spermogram, $Me (Q_1; Q_3)$

Липиды Lipids	Нет улучшений No improvements	Есть улучшения There are improvements	P
CL 16:0_18:0_18:1_18:1	$7,65 \times 10^4 (4,19 \times 10^4; 1,55 \times 10^5)$	$3,65 \times 10^4 (3 \times 10^4; 5,89 \times 10^4)$	0,02
CL 16:0_20:1_20:1_20:2	$1,83 \times 10^5 (1,22 \times 10^5; 2,11 \times 10^5)$	$1,39 \times 10^5 (9,99 \times 10^4; 1,56 \times 10^5)$	0,03
ОхРС 16:0_12:0(СНО)	$6,56 \times 10^4 (5,1 \times 10^4; 8,14 \times 10^4)$	$5,16 \times 10^4 (4,29 \times 10^4; 5,79 \times 10^4)$	0,03
ОхРЕ 18:1_20:3(10)	$3,9 \times 10^5 (3,04 \times 10^5; 4,99 \times 10^5)$	$3,24 \times 10^5 (2,36 \times 10^5; 3,51 \times 10^5)$	0,03
ОхРЕ 22:5_18:1(ООО)	$2,89 \times 10^5 (2,2 \times 10^5; 3,86 \times 10^5)$	$1,71 \times 10^5 (1,04 \times 10^5; 2,61 \times 10^5)$	0,02
РЕ 18:0_20:1	$1,61 \times 10^5 (1,28 \times 10^5; 1,89 \times 10^5)$	$1,05 \times 10^5 (9,79 \times 10^4; 1,56 \times 10^5)$	0,05
PS 18:0_22:5	$3,71 \times 10^5 (2,02 \times 10^5; 4,61 \times 10^5)$	$2,12 \times 10^5 (1,82 \times 10^5; 2,77 \times 10^5)$	0,02
PS 18:1_20:0	$4,89 \times 10^5 (3,81 \times 10^5; 6,47 \times 10^5)$	$3 \times 10^5 (2,42 \times 10^5; 4,05 \times 10^5)$	0,02

Таблица 3. Соединения, использовавшиеся для построения модели для прогнозирования результата операции, их коэффициенты β , стандартные отклонения, доверительный интервал (ДИ), критерий Вальда и вероятность равенства коэффициента 0 (P)

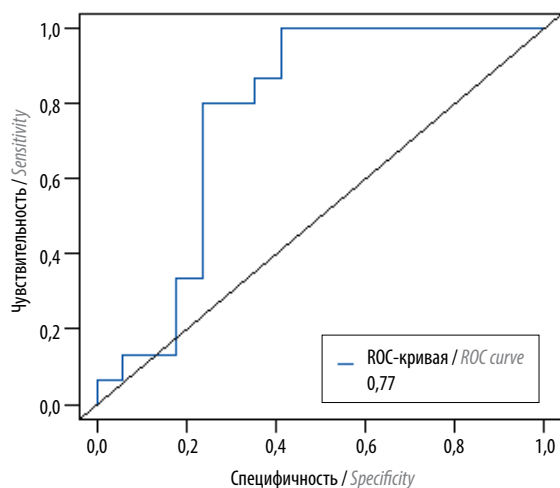
Table 3. Compounds used to build a model for predicting the outcome of the operation, their coefficients β , standard deviations, confidence interval (CI), Wald's criteria and the probability of coefficient 0 (P)

Переменная Variable	Коэффициент β β coefficient	Стандартное отклонение β (95% ДИ) Standard deviation β (95% CI)	Критерий Вальда Wald's criterion	P
Свободный член Free member	4,06	1,5 (1,51; 7,55)	2,71	0,007
CL 16:0_18:0_18:1_18:1	$-2,51 \times 10^{-5}$	$1,31 \times 10^{-5} (-5,87 \times 10^5; -5,67 \times 10^6)$	-1,92	0,05
PS 18:0_22:5	$-9,13 \times 10^6$	$3,99 \times 10^6 (-1,84 \times 10^{-5}; -2,31 \times 10^6)$	-2,29	0,02

Таблица 4. Параметры модели для прогнозирования результата операции по уровням липидов в семенной плазме
Table 4. Parameters of the model for predicting the result of surgery by lipid levels in seminal plasma

Липиды, вошедшие в модель логистической регрессии Lipids included in the logistic regression model	AUC (95 % ДИ) AUC (95 % CI)	Чувствительность (95 % ДИ) Sensitivity (95 % CI)	Специфичность (95 % ДИ) Specificity (95 % CI)
CL 16:0_18:0_18:1_18:1, PS 18:0_22:5	0,77 (0,54; 0,81)	0,83 (0,53; 1)	0,63 (0,44; 1)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.



ROC-кривая, построенная в ходе кросс-валидации моделей для прогнозирования результата операции в режиме положительных ионов. На рисунке приведено значение площади под операционной кривой
The ROC curve constructed during the cross-validation of models for predicting the result of the operation in the positive ion mode. The figure shows the value of the area under the operating curve

Обсуждение

Исследования, посвященные анализу липидома эякулята, немногочисленны. В основном они проводились в целях повышения эффективности животноводства путем улучшения методов искусственного осеменения [14, 15]. Поскольку до 50 % сперматозоидов погибают во время процедур замораживания и оттаивания [16], были предприняты попытки определить причины неэффективной криоконсервации [17]. При изучении различий сперматозоидов на молекулярном уровне большой интерес представляют жирные кислоты, поскольку они отвечают за обеспечение клеток энергией [18]. Насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, помимо холестерина и белков, являются жизненно важными компонентами мембраны сперматозоидов и необходимы для успешного оплодотворения [19]. В 2016 г. была выполнена работа, в которой изучался липидом жирных кислот в сперме мужчин и его связь

с такими состояниями, как нормозооспермия, олигоастенотератозооспермия, астенозооспермия и варикоцеле [20]. В этой работе было выявлено, что жирнокислотный состав липидов заметно различается в указанных 4 группах пациентов. В целом у всех пациентов стеариновая кислота семенной жидкости имела отрицательную корреляцию ($r = -0,53$), а докозагексаеновая кислота – положительную корреляцию ($r = 0,65$) с подвижностью сперматозоидов. В группе пациентов с варикоцеле отмечены значительно более высокие уровни элаидиновой кислоты (C18:1n-9t), чем у мужчин с нормозооспермией без варикоцеле.

Другое исследование показало, что состав насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в эякуляте зависит от подвижности сперматозоидов: так, в образцах спермы пациентов с астенозооспермией были выявлены более низкие уровни полиненасыщенных жирных кислот и более высокие уровни насыщенных жирных кислот по сравнению с образцами пациентов с нормозооспермией [21]. Также наблюдалось значительно более высокое соотношение «сульфат холестерина/семиолипид» в эякуляте пациентов с олигоастенозооспермией по сравнению с образцами с нормальными значениями подвижности и количества сперматозоидов [22]. В нашем недавнем исследовании [23] проводился сравнительный анализ липидомных профилей семенной плазмы здоровых мужчин с нормозооспермией и пациентов с остановкой созревания сперматозоидов. Результаты исследования показали, что пациенты с необструктивной азооспермией могут иметь уникальные липидомные характеристики семенной плазмы, в частности по дифференциально экспрессируемым липидам из класса гексозилцерамидов, сфингомиелинов и фосфатидилхолинов – простых эфиров и окисленных липидов.

Липиды, идентифицированные в данном исследовании как дифференциально экспрессируемые, являются важными компонентами для функционирования митохондриальной мембраны [24, 25]. Так, например, известно, что кардиолипиды являются уникальными фосфолипидами, которые локализуются и синтезируются во внутренней митохондриальной мембране [26]. Кардиолипиды играют центральную роль во многих

реакциях и процессах, вовлеченных в функцию и динамику митохондрий [27]. Более того, кардиолипиды играют важную роль в морфологии, поддержании стабильности, динамике митохондриальных мембран, в митохондриальном биогенезе и импорте белка, в митофагии и на различных митохондриальных стадиях апоптотического процесса [28]. Фосфатидилэтаноламины – вторые по распространенности фосфолипиды в клетках млекопитающих [29]. Фосфатидилэтаноламины составляют около 15–25 % от общего количества липидов в клетках млекопитающих; в значительных количествах они содержатся во внутреннем слое мембран и во внутренней митохондриальной мембране. Фосфатидилэтаноламины участвуют в сворачивании определенных мембранных белков, они необходимы для активности некоторых респираторных комплексов и играют ключевую роль в инициации аутофагии [30]. Дефицит фосфатидилэтаноламина в митохондриях млекопитающих нарушает окислительное фосфорилирование и изменяет морфологию митохондрий [24]. Таким образом, отклонения в содержании, составе и уровне окисления данных липидов могут отрицательно влиять на функцию

и динамику митохондрий, что может иметь важные последствия при различных патофизиологических ситуациях и заболеваниях, в том числе играть роль в развитии мужского фактора бесплодия.

Заключение

Несмотря на то что сравнительный анализ липидного состава семенной плазмы репродуктивно здоровых мужчин без варикоцеле и бесплодных мужчин с варикоцеле не позволяет выявить специфические маркеры, отражающие негативное влияние варикоцеле на репродуктивную функцию мужчин, липидом семенной плазмы пациентов, у которых был достигнут клиничко-лабораторный эффект после микрохирургической варикоцелэктомии, имеет явные отличия от липидного профиля семенной плазмы пациентов с отсутствием такового эффекта, а именно по окисленным фосфолипидам, кардиолипидам и фосфатидилэтаноламинам. Соответственно, семенная плазма служит источником биологических маркеров для прогнозирования успешного хирургического лечения варикоцеле в плане восстановления репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlin A., Raicu F., Gatta V. et al. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):734–45. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60677-3
2. Brugh V.M. 3rd, Matschke H.M., Lipshultz L.I. Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(3):689–707. DOI: 10.1016/s0889-8529(03)00047-1
3. Котов С.В., Ирищан М.М., Бадаквa Г.В. Результаты применения комплекса ББЕСТФертил у пациентов после микрохирургической подпаховой варикоцелэктомии (операции Мармара). *Урология* 2022;1:50–4. DOI: 10.18565/urology.2022.1.50-54
Kotov S.V., Iritsyan M.M., Badakva G.V. Results of using the BESTFertil preparation in patients after microsurgical sub-groin varicocele (Marmara's operation). *Urologia = Urology* 2022;1:50–4. DOI: 10.18565/urology.2022.1.50-54
4. Diegido P., Jhaveri J.K., Ghannam S. et al. Review of current varicocele techniques and their outcomes. *BJU Int* 2011;108(7):1157–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09959.x
5. Agarwal A., Roychoudhury S., Bjugstad K.B., Cho C.L. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? *Ther Adv Urol* 2016;8(5):302–18. DOI: 10.1177/1756287216652779
6. Корнеев И.А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы. *Урология* 2022;1:102–8. DOI: 10.18565/urology.2022.1.102-108
Korneev I.A. Male infertility with oxidative stress: ways to solve the problem. *Urologia = Urology* 2022;1:102–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2022.1.102-108
7. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. Measurement of DNA fragmentation in spermatozoa by TUNEL assay using bench top flow cytometer. In: *Andrological evaluation of male infertility*. Ed. by A. Agarwal, S. Gupta, R. Sharma. Springer, Cham, 2016. P. 181–203. DOI: 10.1007/978-3-319-26797-5_24
8. Kovac J.R., Pastuszak A.W., Lamb D.J. The use of genomics, proteomics, and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility. *Fertil Steril* 2013;99(4):998–1007. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.111
9. Тулаганов К.А., Садриддинов Х.Н., Ибрагимов В.К. Фертильность мужчин и биохимический состав спермоплазмы. *Андрология и генитальная хирургия* 2009;10(2):94.
Tulaganov K.A., Sadriddinov Kh.N., Ibragimov U.K. Fertility of men and the biochemical composition of spermatozoa. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2009;10(2):94. (In Russ.).
10. Lenzi A., Picardo M., Gandini L., Dondero F. Lipids of the sperm plasma membrane: from polyunsaturated fatty acids considered as markers of sperm function to possible scavenger therapy. *Hum Reprod Update* 1996;2(3):246–56. DOI: 10.1093/humupd/2.3.246
11. Koelmel J.P., Kroeger N.M., Ulmer C.Z. et al. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untarged high-resolution tandem mass spectrometry data. *BMC Bioinformatics* 2017;18(1):331. DOI: 10.1186/s12859-017-1744-3
12. Team R.C. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.r-project.org/>
13. Team R.C. RStudio: Integrated Development for R. Available at: <http://www.rstudio.com/>
14. Poulos A., Voglmayr J.K., White I.G. Phospholipid changes in spermatozoa during passage through the genital tract of the bull. *Biochim Biophys Acta* 1973;306(2):194–202. DOI: 10.1016/0005-2760(73)90225-7
15. Parks J.E., Graham J.K. Effects of cryopreservation procedures on sperm membranes. *Theriogenology* 1992;38(2):209–22. DOI: 10.1016/0093-691x(92)90231-f
16. Watson P.F. The causes of reduced fertility with cryopreserved semen. *Anim Reprod Sci* 2000;60–61:481–92. DOI: 10.1016/s0378-4320(00)00099-3

17. Evans H.C., Dinh T.T.N., Ugur M.R. et al. Lipidomic markers of sperm cryotolerance in cattle. *Sci Rep* 2020;10(1):20192. DOI: 10.1038/s41598-020-77089-9
18. Amaral A., Castillo J., Estanyol J.M. et al. Human sperm tail proteome suggests new endogenous metabolic pathways. *Mol Cell Proteomics* 2013;12(2):330–42. DOI: 10.1074/mcp.M112.020552
19. Esmaeili V., Shahverdi A.H., Moghadasian M.H., Alizadeh A.R. Dietary fatty acids affect semen quality: a review. *Andrology* 2015;3(3):450–61. DOI: 10.1111/andr.12024
20. Zerbinati C., Caponecchia L., Rago R. et al. Fatty acids profiling reveals potential candidate markers of semen quality. *Andrology* 2016;4(6):1094–101. DOI: 10.1111/andr.12236
21. Tavilani H., Doosti M., Nourmohammadi I. et al. Lipid composition of spermatozoa in normozoospermic and asthenozoospermic males. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77(1):45–50. DOI: 10.1016/j.plefa.2007.07.001
22. Lopalco P., Vitale R., Cho Y.S. et al. Alteration of cholesterol sulfate/seminolipid ratio in semen lipid profile of men with oligoasthenozoospermia. *Front Physiol* 2019;10:1344. DOI: 10.3389/fphys.2019.01344
23. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х. и др. Липидный профиль семенной плазмы при необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов. *Вестник урологии* 2021;9(4):30–9. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-30-39
24. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Tambiev A.K. et al. Lipidomic profile of seminal plasma in non-obstructive azoospermia with sperm maturation arrest. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(4):30–9. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-30-39
25. Tasseva G., Bai H.D., Davidescu M. et al. Phosphatidylethanolamine deficiency in Mammalian mitochondria impairs oxidative phosphorylation and alters mitochondrial morphology. *J Biol Chem* 2013;288(6):4158–73. DOI: 10.1074/jbc.M112.434183
26. Jiang F., Ryan M.T., Schlame M. et al. Absence of cardiolipin in the *crd1* null mutant results in decreased mitochondrial membrane potential and reduced mitochondrial function. *J Biol Chem* 2000;275(29):22387–94. DOI: 10.1074/jbc.M909868199
27. Horvath S.E., Daum G. Lipids of mitochondria. *Prog Lipid Res* 2013;52(4):590–614. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.07.002
28. Mejia E.M., Hatch G.M. Mitochondrial phospholipids: role in mitochondrial function. *J Bioenerg Biomembr* 2016;48(2):99–112. DOI: 10.1007/s10863-015-9601-4
29. Ren M., Phoon C.K., Schlame M. Metabolism and function of mitochondrial cardiolipin. *Prog Lipid Res* 2014;55:1–16. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.04.001
30. Vance J.E. Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells. *Traffic* 2015;16(1):1–18. DOI: 10.1111/tra.12230
31. Bogdanov M., Dowhan W. Lipid-assisted protein folding. *J Biol Chem* 1999;274(52):36827–30. DOI: 10.1074/jbc.274.52.36827

Вклад авторов

С.И. Гамидов: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование текста статьи;
Т.В. Шатылко: доработка текста статьи, формулировка итоговых выводов;
Т.Б. Бицоев: сбор и интерпретация данных, обзор публикаций по теме исследования, написание исходного текста статьи;
А.Х. Тамбиев: сбор данных, обзор публикаций по теме исследования;
А.О. Токарева: статистическая обработка и интерпретация данных;
В.В. Чаговец: работа с биологическим материалом, получение данных для анализа;
Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич: разработка концепции и дизайна исследования, работа с биологическим материалом, получение данных для анализа.

Authors' contribution

S.I. Gamidov: development of the concept and design of the study, scientific editing of the article;
T.V. Shatylo: revision of the article, formulation of final conclusions;
T.B. Bitsoev: data obtaining and interpretation, review of publications on the research topic, article writing;
A.Kh. Tambiev: data obtaining, review of publications on the research topic;
A.O. Tokareva: statistical processing and interpretation of data;
V.V. Chagovets: working with biological material, obtaining data for analysis;
N.L. Starodubtseva, V.E. Frankevich: development of the concept and design of the study, work with biological material, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>
Т.В. Шатылко / T.V. Shatylo: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>
Т.Б. Бицоев / T.B. Bitsoev: <https://orcid.org/0000-0002-9690-6338>
А.Х. Тамбиев / A.Kh. Tambiev: <https://orcid.org/0000-0001-8151-0077>
А.О. Токарева / A.O. Tokareva: <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>
В.В. Чаговец / V.V. Chagovets: <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>
Н.Л. Стародубцева / N.L. Starodubtseva: <https://orcid.org/0000-0001-6650-5915>
В.Е. Франкевич / V.E. Frankevich: <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 08-21 от 19.05.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Protocol No. 08-21 of 05.19.2021). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.02.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.
Article received: 10.02.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

Ретроградная сагиттальная уретрография в диагностике стриктур уретры: взгляд под другим углом

Л.М. Синельников, В.В. Протошак, П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, П.О. Кислицын, Е.И. Проскуревич, Т.Н. Гасанбеков, Д.А. Галюк

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Лев Маркович Синельников sinelurolog@mail.ru

Введение. Основным методом диагностики стриктуры уретры (СУ) на протяжении более чем 100 лет является ретроградная уретрография (РУ). Однако недостатком методики является высокая вероятность неверной оценки протяженности СУ вследствие проекционных искажений ее размеров, что влечет за собой ошибки при выборе метода оперативного лечения.

Цель исследования – повысить качество предоперационной диагностики и эффективность лечения больных со СУ путем внедрения в клиническую практику метода ретроградной сагиттальной уретрографии (PCY).

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ описаний уретрограмм, которые были даны врачом-рентгенологом и врачом-урологом до операции, с данными о протяженности стриктуры из протокола операции у 2 групп больных. Первая группа – 154 пациента, перенесшие оперативное лечение по поводу СУ в период с 2017 по 2021 г., которым в качестве метода диагностики выполнялась PCY (укладка 90°). Вторую группу составили 142 пациента с аналогичной патологией, прооперированные в клинике в период с 2012 по 2016 г., которым выполняли РУ по традиционной методике (укладка 45°). Расхождение между значениями протяженности стриктуры в описании рентгенограмм и интраоперационными данными в 5 мм и более оценивалось как дефект диагностики (т. е. несоответствие). Проведена сравнительная оценка эффективности лечения в данных группах.

Результаты. Описания уретрограмм врачом-рентгенологом в 1-й группе (PCY) соответствовали интраоперационным данным в 87,6 % случаев, в то время как во 2-й группе (РУ) правильные заключения были даны в 45,7 % случаев ($\chi^2 = 59,15, p < 0,001$). Описания уретрограмм врачом-урологом перед операцией в 1-й группе пациентов оказались верными в 95,4 % случаев, во 2-й группе – в 62,0 % ($\chi^2 = 49,11, p < 0,001$). Общая эффективность оперативного лечения в 1-й группе оказалась выше (91,6 %) по сравнению со 2-й группой – 82,4 % ($\chi^2 = 5,54, p < 0,01$).

Заключение. Применение нового способа выполнения РУ позволило значимо повысить точность определения протяженности СУ и эффективность лечения у больных 1-й группы. Предложенный метод уретрографии может быть рекомендован как базовый в диагностике сужений передней уретры у мужчин.

Ключевые слова: стриктура уретры, уретрография, сужение мочеиспускательного канала, травма уретры, уретропластика

Для цитирования: Синельников Л.М., Протошак В.В., Бабкин П.А. и др. Ретроградная сагиттальная уретрография в диагностике стриктур уретры: взгляд под другим углом. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):82–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-82-88

Retrograde sagittal urethrography in diagnostics of urethral stricture disease: shifting the focus

L.M. Sinelnikov, V.V. Protoshchak, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, P.O. Kislitsyn, E.I. Proskurevich, T.N. Gasanbekov, D.A. Galyuk

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia

Contacts: Lev Markovich Sinelnikov sinelurolog@mail.ru

Background. For over a century retrograde urethrography (RUG) has offered the key method to diagnose urethral stricture (US). The disadvantage of the technique, however, is a potential high risk to underestimate the stricture length due to distorted visualization and eventual flawed surgical planning.

Aim. To consider retrograde sagittal urethrography (RSU) and how it contributes to enhancing US preoperative diagnostics and treatment efficacy in clinical practice.

Materials and methods. We compared the protocols of pre-op urethrograms performed by a radiologist and a urologist to surgery protocols for both patient groups. Group 1 included 154 patients who underwent US surgical treatment from 2017 to 2021 after using RSU as a diagnostic method (positioning 90°). Group 2 comprised 142 patients presented with identical disease who received surgery between 2012 to 2016 in our hospital after RUG using traditional technique (positioning 45°). Discrepancies of 5 mm and over in stricture length measurements between radiography protocols and intraoperative data were considered a diagnostic flaw (i.e. inconsistency). Treatment efficacy was compared across both groups.

Results. In 87.6 % of cases in Group 1 (RSU) protocols provided by a radiologist matched intraoperative data *versus* 45.7 % of cases receiving accurate protocol data in Group 2 (RUG) ($\chi^2 = 59.15, p < 0.001$). Urethrogram protocols prepared by a urologist pre-operatively were accurate in 95.4 % of cases in Group 1 *versus* 62.0 % in Group 2 ($\chi^2 = 49.11, p < 0.001$). The overall efficiency of surgery was higher in Group 1 (91.6 %), than in Group 2 (82.4 %) ($\chi^2 = 5.54, p < 0.01$).

Conclusion. RSU is an innovative technique that allows to significantly improve the accuracy of urethral stricture length measurement, resulting in greater treatment efficiency in Group 1 of patients. The proposed urethrographic technique can be recommended as a basic diagnostic procedure for anterior US in men.

Keywords: urethral stricture, urethrography, urethral narrowing, urethral trauma, urethroplasty

For citation: Sinelnikov L.M., Protoshchak V.V., Babkin P.A. et al. Retrograde sagittal urethrography in diagnostics of urethral strictures: shifting the focus. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):82–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-82-88

Введение

Стриктура уретры (СУ) – распространенная урологическая патология. Заболеваемость составляет 229–627 случаев на 100 тыс. мужчин. Затраты на лечение больных со СУ являются серьезным бременем для системы здравоохранения любой страны. Так, например, в США они ежегодно составляют около 200 млн долл. [1]. Вопросы лечения сужений мочеиспускательного канала относятся к наиболее сложным и актуальным разделам оперативной урологии [2]. Следует также отметить, что среди практикующих урологов укоренилось мнение, что хирургия уретры – одна из самых «неблагодарных» областей в урологии из-за большого количества рецидивов, возникающих после операций. Во многом это является следствием ошибок, допущенных при диагностике заболевания, и неверно выбранной оперативной методики [3, 4]. Определение протяженности стриктуры наравне с оценкой этиологии, локализации и степени сужения мочеиспускательного канала является важным фактором, влияющим на планирование оперативного лечения [2].

Базовым методом диагностики при заболеваниях и повреждениях уретры на протяжении многих лет остается ретроградная уретрография (РУ), что подтверждается современными рекомендациями Европейской ассоциации урологов по стриктурам уретры [5]. Несмотря на данные, свидетельствующие о высокой чувствительности (75–100 %) и специфичности (71–95 %) этого метода диагностики, а также более чем 100-летний опыт его применения, следует признать, что эти

обстоятельства не сократили количество ошибок в интерпретации уретрограмм практикующими урологами и врачами лучевой диагностики [3, 4, 6–8].

Таким образом, неверное представление о протяженности стриктуры, полученное врачом при анализе данных РУ, может стать причиной ошибки при выборе метода операции и, следовательно, высокого риска возникновения рецидива заболевания. Поэтому представляется очевидным, что совершенствование методов визуализации мочеиспускательного канала является актуальной задачей современной урологии.

Цель исследования – повысить качество предоперационной диагностики и эффективность лечения больных со СУ путем внедрения в клиническую практику метода ретроградной сагиттальной уретрографии (РСУ).

Материалы и методы

В своем классическом варианте РУ выполняется с использованием так называемой трехчетвертной укладки пациента. При этом пациент располагается на рентгеновском столе так, чтобы фронтальная плоскость таза пациента находилась под углом 45° к горизонтальной плоскости. Подлежащая нижняя конечность пациента сгибается под углом в тазобедренном и коленном суставах. Другая нижняя конечность максимально отводится кзади. Уретра заполняется рентгеноконтрастным веществом, и выполняется снимок. Также обязательным при выполнении РУ считается снимок в прямой проекции в положении пациента на спине [7].



В 2014 г. в нашей клинике разработан и внедрен в практику метод РСУ (патент № RU2592683 от 27.07.2016) [9]. Основным его отличием от традиционной РУ является укладка больного. Пациент располагается на рентгеновском столе в положении на боку (фронтальная плоскость таза расположена под углом 90° к плоскости стола). Контрольным признаком правильности укладки может служить совпадение теней головок бедренных костей, которые хорошо видны при рентгеноскопии. Положение конечностей и введение контрастного вещества аналогично классической РУ. Второе отличие данного метода от традиционной РУ заключается в том, что мы не выполняем дополнительное исследование в прямой проекции, так как сагиттальное изображение уретры значительно более информативно и его достаточно для качественной диагностики и оперативного планирования.

С целью анализа и сравнения диагностической ценности 2 вариантов выполнения РУ нами было проведено исследование, в которое были включены 296 пациентов, находившихся на лечении в нашей клинике с диагнозом СУ. В зависимости от примененного метода диагностики пациенты были распределены в 2 группы. Первую группу составили 154 пациента, впоследствии прооперированные по поводу СУ в период с 2017 по 2021 г., которым в качестве метода диагностики применялась РСУ. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 142 больных, получавших лечение по поводу той же патологии в период с 2012 по 2016 г. Пациентам 2-й группы выполнялась РУ по традиционной методике. При выполнении РСУ и РУ клинически значимых осложнений мы не наблюдали. Источником данных были протоколы описания рентгенограмм, выполненные врачом лучевой диагностики, врачом-урологом, и протоколы операций (референсный показатель).

В качестве единственного критерия сравнения было выбрано соответствие данных о протяженности стриктуры в описаниях уретрографии, сделанных урологом и рентгенологом, аналогичным данным из протоколов операций, т. е. истинной протяженности стриктуры, определенной интраоперационно. Критерий оценивался как качественный, т. е. описание уретрографии соответствует или не соответствует интраоперационным данным. Допустимым считалось расхождение данных <5 мм.

Средний возраст пациентов в 1-й и 2-й группах составил 52,3 и 54,6 года соответственно. По основным клиническим признакам (локализация стриктуры, этиология, протяженность, степень сужения просвета уретры, соотношение первичных или рецидивных стриктур, наличие сопутствующей патологии) группы значимо не различались. Внутреннюю оптическую уретротомию выполняли «холодным ножом» на 12 часах условного циферблата. Анастомотическую уретро-

пластику выполняли с полным пересечением спонгиозного тела и спатуляцией краев. При выполнении заместительной уретропластики использовали как дорзальные, так и вентральные методики фиксации буккального и препуциального трансплантатов, и по распределению этих признаков группы также были сравнимы.

Средний срок наблюдения за больными в 1-й группе составил 18,3 мес, во 2-й – 26,6 мес, но не менее 12 мес. Контрольные обследования проводились через 3, 6 и 12 мес после операции и включали: сбор жалоб и анамнеза, заполнение опросника IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы), определение объема остаточной мочи и урофлоуметрию.

Критериями эффективности считали максимальную объемную скорость потока мочи >14 мл/с и отсутствие у пациента показаний к любым повторным вмешательствам, включая бужирование.

Математико-статистическую обработку данных исследования проводили с помощью модуля «Анализ данных» программы Microsoft Excel 2010 и модуля «Анализ» программы Statistica 10.0. Сравнение осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

При описании уретрограмм врачом-рентгенологом в 1-й группе пациентов (РСУ) протяженность стриктуры соответствовала интраоперационной картине в 135 (87,6 %) случаях, во 2-й группе (РУ) – в 65 (45,7 %) случаях ($\chi^2 = 59,15$; $p < 0,001$).

При описании рентгенограмм врачом-урологом в 1-й группе в 147 (95,4 %) случаях протяженность стриктуры соответствовала интраоперационной картине, а в группе сравнения – в 89 (62,6 %) случаях ($\chi^2 = 49,11$; $p < 0,001$).

Таким образом, применение нового варианта выполнения РУ позволило значимо снизить процент неверного определения протяженности стриктуры как специалистом лучевой диагностики – с 54 до 12 % ($p < 0,001$), так и урологом – с 37 до 5 % ($p < 0,001$).

Мы постарались проанализировать влияние применения нового метода диагностики на принятие нами решений о выполнении того или иного вида оперативных вмешательств. В табл. 1 представлено распределение пациентов в группах в зависимости от вида выполненных операций.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что после внедрения в практику РСУ доля внутренних оптических уретротомий, выполняемых в нашей клинике, достоверно снизилась с 23 до 12 %, а доля анастомотической уретропластики возросла с 27 до 40 %. Аналогичный показатель по заместительной уретропластике между группами статистически не различался.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от вида оперативного вмешательства, n (%)

Table 1. Distribution of patients by type of surgery, n (%)

Вид операции Type of operation	1-я группа (n = 154) Group 1 (n = 154)	2-я группа (n = 142) Group 2 (n = 142)	p	χ^2
Внутренняя оптическая уретротомия Internal optical urethrotomy	19 (12)	33 (23)	0,01	6,06
Анастомотическая уретропластика Anastomotic urethroplasty	61 (40)	39 (27)	0,03	4,87
Заместительная уретропластика Augmentation urethroplasty	74 (48)	70 (49)	0,37	0,81

Данные о количестве рецидивов и эффективности оперативного лечения в группах пациентов представлены в табл. 2.

В целом можно отметить повышение эффективности оперативного лечения больных в 1-й группе с 82,4 до 91,6 % за счет более точного определения протяженности стриктуры и, соответственно, более тщательного отбора больных для выполнения внутренней оптической уретротомии, эффективность которой также возросла с 42 % (2-я группа) до 73,7 % (1-я группа). Результаты анастомотической и заместительной уретропластик в группах значимо не различались.

Обсуждение

Ретроградная уретрография как метод диагностики была предложена в начале прошлого века Tuffier (1909), Cuningham (1910) и Gray (1912), и с тех пор существенных изменений не претерпела. В нашей стране основоположником применения уретрографии

является А.П. Фрумкин, описавший ее в 1924 г. Позднее Б.С. Гехман опубликовал атлас «Уретрография и простатография», который с 1967 г. остается уникальным и единственным подобным изданием [7]. Правильная интерпретация уретрограмм является общей проблемой для специалистов в разных странах. Подтверждением этому служат результаты исследования J.R. Eswara и соавт. (2014), которые предложили описать 10 уретрограмм 60 ординаторам-урологам и специалистам по лучевой диагностике Вашингтонского, Стэнфордского и Северо-Западного университетов США. Правильно ретроградные уретрограммы были описаны 18 (58 %) из 31 рентгенолога и 19 (65 %) из 29 урологов [3].

В другом исследовании канадские урологи P. Vach и K. Rourke (2014) проанализировали описания уретрограмм, выполненные врачами-рентгенологами в группе из 397 пациентов, перенесших впоследствии уретропластику. Лишь в 49 % случаев описание рентге-

Таблица 2. Сравнение числа рецидивов и эффективности лечения в группах пациентов в зависимости от вида операции

Table 2. Comparison of the number of relapses and the effectiveness of treatment in groups depending on the type of operation

Вид операции Type of operation	Число рецидивов, n/N Recurrences, n/N		Эффективность, % Effectiveness, %		p	χ^2
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2		
Внутренняя оптическая уретротомия Internal optical urethrotomy	5/19	19/33	73,7	42	0,05*	3,57
Анастомотическая уретропластика Anastomotic urethroplasty	1/61	0/39	98,4	100	0,82	0,05
Заместительная уретропластика Augmentation urethroplasty	7/74	6/70	90,6	91,4	0,91	0,01
<i>Всего</i> <i>Total</i>	13/154	25/142	91,6	82,4	0,01	5,54

*Различия статистически значимы.

*The differences are statistically significant.

Примечание. n – число рецидивов; N – число пациентов, перенесших операцию данного вида.

Note. n – the number of relapses; N – the number of patients who underwent this type of surgery.

нограмм было адекватным и совпадало с интраоперационной картиной. У 13 % пациентов стриктура уретры вообще не была описана [4]. Авторы сходятся во мнении, что эти ошибки являются результатом недостаточного внимания, уделяемого данному методу обследования в системе университетского и последипломного образования. С этими выводами трудно не согласиться. Не вызывает сомнений и то, что и сама методика в ее традиционном виде, а вернее искаженное представление о протяженности стриктуры, возникающее у врача при ее использовании, может стать причиной серьезных ошибок при планировании хирургического лечения. Причина этих ошибок нередко заключается в том, что при трехчетвертной укладке больного бульбозный отдел уретры (наиболее частая локализация стриктур) располагается под углом 45° к плоскости воспринимающей матрицы, в связи с этим возникают проекционные искажения линейных размеров уретры (рис. 1).

Неправильная укладка больного усугубляет ситуацию. Так, например, если угол поворота таза составит 30° , то длина стриктуры на рентгенограмме уменьшится вдвое по сравнению с реальной. При выполнении исследования по предлагаемой методике (PCY) угловые искажения отсутствуют (рис. 2).

Протяженность СУ является фактором, определяющим выбор вида оперативного вмешательства. Так, согласно современным рекомендациям при впервые выявленных стриктурах бульбозного отдела уретры, протяженность которых не превышает 0,5–1,0 см, возможно выполнение внутренней оптической уретротомии; при длине сужения, находящейся в пределах 1,0–2,5 см, рекомендовано выполнение анастомоза; при большей протяженности показана аугментационная уретропластика [6].

Безусловно, уролог, обладающий значительным опытом в выполнении уретропластики, анализируя «традиционные» уретрограммы, мысленно делает поправки при определении протяженности стриктуры. Чем больше опыт хирурга, тем меньше совершается ошибок при выборе метода операции [10]. Но возникает вопрос: зачем делать поправки, когда можно знать точно? При этом результат достигается с помощью простых и доступных в любой урологической клинике средств.

Также необходимо отметить еще одно достоинство предлагаемой методики. Если пациенту показана буккальная уретропластика, то выполнение PCY позволяет заранее узнать размеры лоскута, необходимого для пересадки в уретру, что дает возможность работать одновременно двум бригадам хирургов (на уретре и в ротовой полости), существенно сокращая длительность операции и микробную контаминацию.

Ниже представлен клинический пример, иллюстрирующий влияние применения данного способа диагностики на оперативное планирование.

Клинический пример. Пациент Б., 46 лет, обратился в клинику урологии с жалобами на затрудненное мочеиспускание. При РУ в стандартной укладке диагностирована стриктура бульбозного отдела уретры протяженностью 0,5 см, при исследовании по разработанной нами методике протяженность стриктуры оценена как 1,5 см (рис. 3).

Оценка реальной протяженности СУ в этом случае позволила нам отказаться от внутренней оптической уретротомии и выполнить анастомотическую уретропластику, а полученные интраоперационные данные полностью соответствовали данным сагиттальной уретрограммы. При контрольных обследованиях (через 3, 6 и 12 мес) мочеиспускание оценивалось пациентом как удовлетворительное, остаточной мочи не наблюдалось, уродинамические показатели были выше нормальных значений.

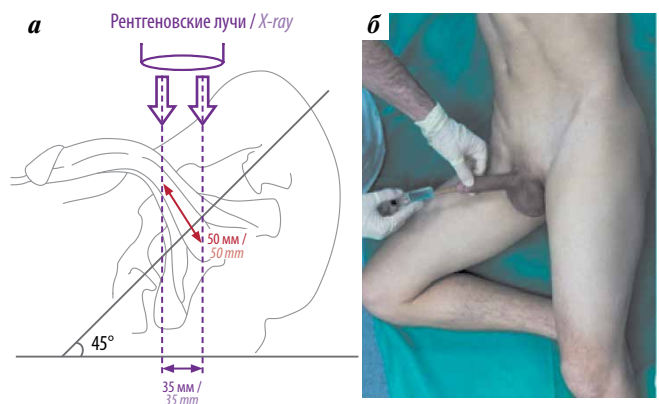


Рис. 1. Проекционное искажение линейных размеров уретры при стандартной укладке больного: а – схематичное изображение; б – положение пациента при исследовании

Fig. 1. Projection distortion of the linear dimensions of the urethra with the standard positioning of the patient: а – schematic image; б – the positioning of the patient

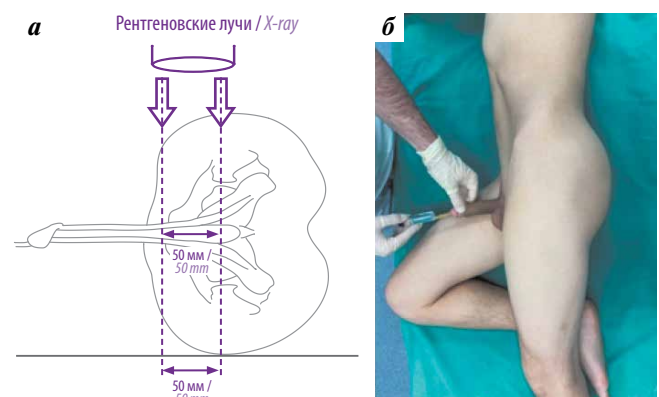


Рис. 2. Сагиттальная укладка больного. Угловые проекционные искажения отсутствуют: а – схематичное изображение; б – положение пациента при исследовании

Fig. 2. Sagittal position of the patient. There are no angular projection distortions: а – a schematic image; б – the positioning of the patient



Рис. 3. Результаты обследования одного и того же пациента: а – стандартная уретрограмма: протяженность стриктуры 0,5 см; б – сагиттальная уретрограмма: протяженность стриктуры – 1,5 см

Fig. 3. Results of examination of the same patient: a – standard urethrogram: stricture length 0.5 cm; b – sagittal urethrogram: stricture length 1.5 cm

Заключение

Применение нового способа выполнения РУ позволило значимо повысить точность определения протяженности СУ врачом-урологом и врачом лучевой диагностики у обследованных больных ($p < 0,001$).

Внедрение в практику PCSU оказало влияние на выбор метода оперативного лечения, что выразилось в значимых различиях в структуре проведенных операций в исследуемых группах пациентов (снижение доли внутренней оптической уретротомии среди оперативных вмешательств в 1-й группе, $p = 0,01$).

Применение новой методики обследования позволило повысить эффективность оперативного лечения больных со СУ в 1-й группе за счет более тщательного отбора пациентов для внутренней оптической уретротомии.

Предложенный способ проведения уретрографии может быть рассмотрен как базовый в диагностике СУ. Он значительно более точен в отношении протяженности стриктуры, связан с меньшей лучевой нагрузкой на больного, легко воспроизводим в любом урологическом стационаре и не требует приобретения дополнительного оборудования и обучения персонала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* 2007;177(5):1667–74. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.041
- Котов С.В. Стриктуры уретры у мужчин – современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):266–70.
Kotov S.V. Urethral strictures in males – the current state of the problem. *Medicinskiy Vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2015;10(3):266–70. (In Russ.).
- Eswara J.R., Song J.B., Chang A.J. et al. Urethrography interpretation skills of urology and radiology residents at tertiary care medical centers. *Urology* 2014;83(6):1239–42. DOI: 10.1016/j.urology.2014.02.027
- Bach P., Rourke K. Independently interpreted retrograde urethrography does not accurately diagnose and stage anterior urethral stricture: the importance of urologist-performed urethrography. *Urology* 2014;83(5):1190–3. DOI: 10.1016/j.urology.2013.12.063
- Lumen N., Campos-Juanatey F., Dimitropoulos K. et al. EAU Guidelines on Urethral Strictures, 2022. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urethral-strictures>
- Wessells H., Angermeier K.W., Elliott S. et al. Male urethral stricture: American Urological Association Guideline. *J Urol* 2017;197(1):182–90. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.087
- Гехман Б.С. Уретрография и простатография. Атлас. Киев: Здоров'я, 1967. 185 с.
- Gekhman B.S. Urethrography and prostatography. Atlas. Kyiv: Zdorov'ya, 1967. 185 p. (In Russ.).
- Mahmud S.M., El K.S., Rana A.M., Zaidi Z. Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures? *J Pak Med Assoc* 2008;58(8):429–31. PMID: 18822639.
- Синельников Л.М., Янцев А.А., Протошак В.В. Способ проведения рентгенконтрастной уретрографии в боковой проекции. Патент № RU2592683, 27.07.2016.
Sinelnikov L.M., Yantsev A.A., Protoshchak V.V. Method of X-ray contrast urethrography in lateral projection. Patent No. RU2592683, dated 27.07.2016.
- Щеплев П.А., Хворов В.В. Уретра: пошаговая хирургия. Книга первая. Правила уретральной хирургии. М.: Медфорум, 2018. 24 с.
Shcheplev P.A., Khvorov V.V. Urethra: step by step surgery. Book one. Rules of urethral surgery. Moscow: Medforum, 2018. 24 p. (In Russ.).
- Angermeier K.W., Rourke K.F., Dubey D. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: evaluation and follow-up. *Urology* 2014;83(3 Suppl):S8–17. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.011
- Choudhary S., Singh P., Sundar E. et al. A comparison of sonourethrography and retrograde urethrography in evaluation of anterior urethral strictures. *Clin Radiol* 2004;59(8):736–42. DOI: 10.1016/j.crad.2004.01.014

Вклад авторов

Л.М. Синельников: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи;

В.В. Протошак: разработка дизайна и концепции исследования, научное рецензирование;

П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко: научное рецензирование;

П.О. Кислицын, Е.И. Проскуревич, Т.Н. Гасанбеков, Д.А. Галюк: сбор и обработка материала.



Authors' contributions

L.M. Sinelnikov: development of design and concept of the study, data collection and analysis, statistical analysis of the data obtained, article writing;
V.V. Protoshchak: development of the design and concept of the study, scientific review;
P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko: scientific review;
P.O. Kislitsyn, E.I. Proskurevich, T.N. Gasanbekov, D.A. Galiuk: data collection and analysis.

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. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the Independent Ethics Committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-89-94



Оперативная коррекция вестибуло-вагинальной фрикционной дислокации уретры при посткоитальном цистите

Б.К. Комяков^{1,2}, М.В. Шевнин¹, В.А. Тарасов¹, Т.Х. Назаров¹, Е.С. Шпиленя¹, И.В. Рычков¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

Контакты: Борис Кириллович Комяков komyakovbk@mail.ru

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения пациенток с посткоитальным рецидивирующим циститом.

Материалы и методы. С 2005 по 2023 г. на базах кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России экстравагинальная транспозиция уретры по разработанному нами способу (патент № RU2408296C1 от 10.01.2011) и его модификации (патент № RU2686948C1 от 18.06.2018) проведена 502 женщинам в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст $29,6 \pm 7,2$ года). Основная часть пациенток была оперирована в научно-практическом центре урологии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

Результаты. Из 502 оперированных нами женщин в отдаленном послеоперационном периоде обследованы 370 (73,7 %): у 338 (91,4 %) из них отмечен удовлетворительный результат, у 32 (8,6 %) операция оказалась малоэффективной. Повторная транспозиция уретры была выполнена 17 (3,4 %) пациенткам.

Заключение. Показанием к проведению экстравагинальной транспозиции уретры является связь полового акта с эпизодами обострений цистита. Высокая эффективность данной операции для профилактики и лечения посткоитального цистита достигается за счет правильного отбора женщин, а также соблюдения всех технических особенностей предложенного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: транспозиция уретры, цистит, инфекция мочевыводящих путей, половой акт

Для цитирования: Комяков Б.К., Шевнин М.В., Тарасов В.А. и др. Оперативная коррекция вестибуло-вагинальной фрикционной дислокации уретры при посткоитальном цистите. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):89–94. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-89-94

Surgical correction of vestibulo-vaginal frictional dislocation of urethra in postcoital cystitis

B.K. Komyakov^{1,2}, M.V. Shevnin¹, V.A. Tarasov¹, T.Kh. Nazarov¹, E.S. Shpilena¹, I.V. Ryckov¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia;

²St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5 Uchebiy Ln., St. Petersburg 194354, Russia

Contacts: Boris Kirillovich Komyakov komyakovbk@mail.ru

Aim. To improve the results of surgical treatment of patients with recurrent postcoital cystitis.

Material and methods. From 2005 to 2023, extravaginal transposition of the urethra according to the method developed by us (patent No. RU2408296C1 from 10.01.2011) and its modification (patent No. RU2686948C1 from 18.06.2018) was performed in 502 women aged from 18 to 61 years (average age 29.6 ± 7.2 year) at the Urology Department of the I.I. Mechnikov Northern State Medical University. The main part of patients was operated at the Center of Urology of the City Multidisciplinary Hospital No. 2 (St. Petersburg).

Results. Out of 502 women we operated on, 370 (73.7 %) were examined in the distant postoperative period. A satisfactory result was observed in 338 (91.4 %) of them. The operation proved to be ineffective in 32 (8.6 %) women. Repeated transposition of the urethra was performed in 17 patients (3.4 %).

Conclusion. The indication for extrvaginal urethral transposition is the association of sexual intercourse with episodes of cystitis exacerbations. The high efficacy of this operation for the prevention and treatment of postcoital cystitis is achieved through the correct selection of women as well as compliance with all technical features of the proposed surgical intervention.

Keywords: urethral transposing, cystitis, urinary tract infection, sexual intercourse

For citation: Komyakov B.K., Shevnin M.V., Tarasov V.A. et al. Surgical treatment of vestibulo-vaginal frictional dislocation of urethra in postcoital cystitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):89–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-89-94

Введение

Инфекции мочевыводящих путей широко распространены среди женщин. Наиболее частой их формой является острый бактериальный цистит. Среди факторов, влияющих на предрасположенность женщин к данному заболеванию, выделяют анатомическую близость наружного отверстия уретры к влагалищу, промежности и анусу, небольшую ее длину и достаточную ширину. Дополнительными факторами риска могут выступать заболевания наружных половых органов, такие как вульвовагинит и бактериальный вагиноз, анатомические и функциональные нарушения со стороны нижних мочевыводящих путей, особенности сексуальной жизни. Половой акт является одним из пусковых механизмов развития цистита. В отечественной литературе выделяют отдельную форму заболевания — посткоитальный цистит, эпизоды которого развиваются исключительно после сексуального контакта [1]. Данное состояние нарушает качество жизни и сексуальную функцию пациенток, часть из которых вовсе отказываются от половой жизни и планирования беременности [2]. Изложенные в рекомендациях профильных медицинских сообществ принципы профилактики обострений данного состояния на практике оказываются малоэффективными. Хорошие результаты дает посткоитальная антимикробная профилактика, однако не для всех женщин она является приемлемой и переносимой, не может проводиться на постоянной основе.

В российской и зарубежной литературе предложены различные оперативные вмешательства, направленные на снижение частоты обострений посткоитального цистита. Первой из таковых была гименотомия, предложенная R.P. O'Donnell [3]. Автор отметил, что у данной группы женщин наружное отверстие уретры располагается относительно низко, а также дополнительно смещается вниз за счет уретрогименальных спаек. Суть операции заключается в рассечении уретрогименальных спаек, создающих натяжение уретры книзу во время коитуса. Идеи R.P. O'Donnell развивали другие исследователи, однако принципиально новую концепцию в 1992 г. предложил L.J. Van Bogaert, разработав методику транспозиции уретры [4]. Данный способ стали применять в ряде клиник, в том числе в России. Однако такой подход не получил распространения ввиду недостаточного перемещения уретры от интроитуса и ненадежной фиксации ее в новом положении, что приводило к расхождению швов, возврату наружного отверстия мочеиспускательного кана-

ла на прежнее место и рецидивам заболевания. В результате его перестали использовать, на что указывает отсутствие в последние три десятилетия публикаций на эту тему в зарубежной литературе. Для решения данной проблемы нами был разработан способ оперативной коррекции уретры при посткоитальном цистите.

Материалы и методы

С 2005 по 2023 г. на базах кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России экстравагинальная транспозиция уретры по разработанному нами способу (патент № RU2408296C1 от 10.01.2011) и его модификации (патент № RU2686948C1 от 18.06.2018) проведена 502 женщинам в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст $29,6 \pm 7,2$ года). Основная часть пациенток была оперирована в научно-практическом центре урологии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

В качестве предоперационной подготовки, в том числе для уточнения диагноза, пациентки проходили следующее обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, осмотр половых органов, общий и микробиологический анализ мочи, уродинамическое исследование, ультразвуковое исследование мочеполевой системы, рентгенологическое обследование (обзорная, экскреторная урография, микционная цистография) и уретроцистоскопия. При осмотре пациенток на гинекологическом кресле оценивали состояние слизистой преддверия влагалища, расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала, наличие его зияния, уретрогименальных спаек, степень ригидности гименального кольца или его остатков, обуславливающих интравагинальное смещение наружного отверстия уретры при половом акте. У всех оперированных женщин уретра располагалась над входом во влагалище в области остатков гимена. Особенно хорошо контурировались расходящиеся от уретры гименальные спайки после установки влагалищного зеркала. У всех пациенток отмечалась связь обострения цистита с половым актом. У большинства из них рецидивы инфекции мочевыводящих путей возникали с начала половой жизни, у некоторых пациенток развивались после смены полового партнера, перенесенных родов, оперативных вмешательств в этой области, острых инфекционных заболеваний и пр.

Разработанный нами метод экстравагинальной транспозиции уретры предполагает ее полную мобилизацию

(рис. 1). Отступив от клитора 0,5 см, выполняют продольный разрез, куда уретра проводится в субмукозном тоннеле и фиксируется узловыми швами (рис. 2). Для более надежной фиксации мочеиспускательного канала в новом месте и предотвращения его миграции в исходное положение заднюю стенку уретры захватывают двумя специальными швами при закрытии разреза влагалища (рис. 3, а). В окончательном варианте между перемещенным на новое место наружным отверстием уретры и дистальными швами сохраняется интактный участок стенки влагалища длиной 2,0–2,5 см (рис. 3, б).

За счет хорошей мобилизации уретры удается избежать натяжения ее стенок и парауретральных тканей по верхней полуокружности, а надежная фиксация за счет сформированного тоннеля и дополнительных швов придает ей дополнительную устойчивость к обратному смещению. Благодаря этому достигается высокая эффективность нашего метода транспозиции уретры.

Результаты операции мы оценивали как удовлетворительные или неудовлетворительные. К удовлетворительным результатам относили случаи, когда после лечения отсутствовали обострения цистита, или рецидив воспаления мочевого пузыря наблюдался

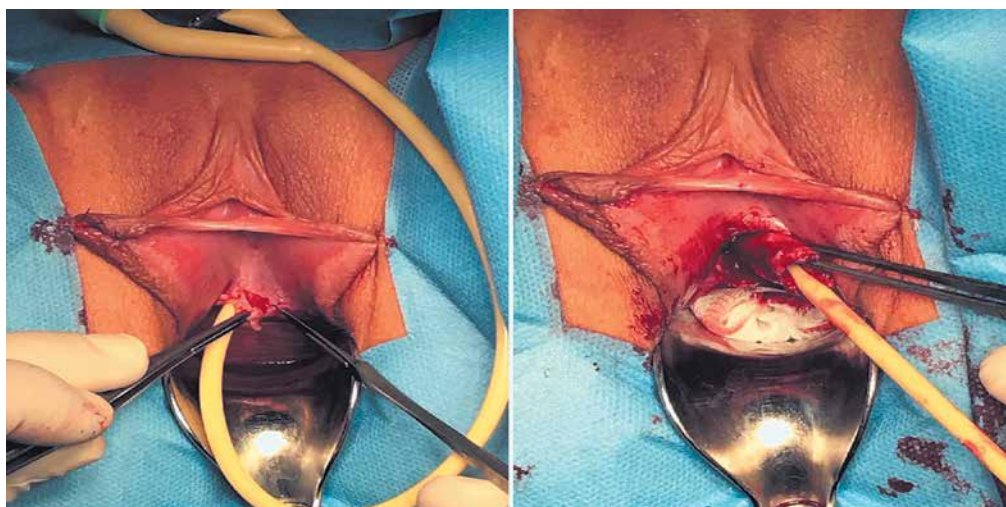


Рис. 1. Мобилизация уретры
Fig. 1. Mobilization of the urethra

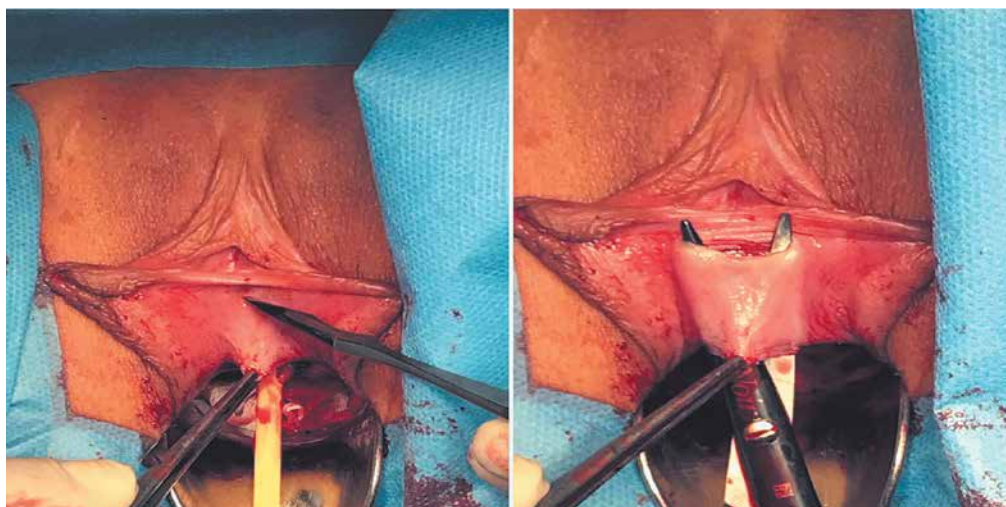


Рис. 2. Через отдельный разрез слизистой преддверия влагалища сформирован субмукозный тоннель
Fig. 2. The submucous tunnel is formed through a separate incision of the mucous membrane of the vestibule of the vagina

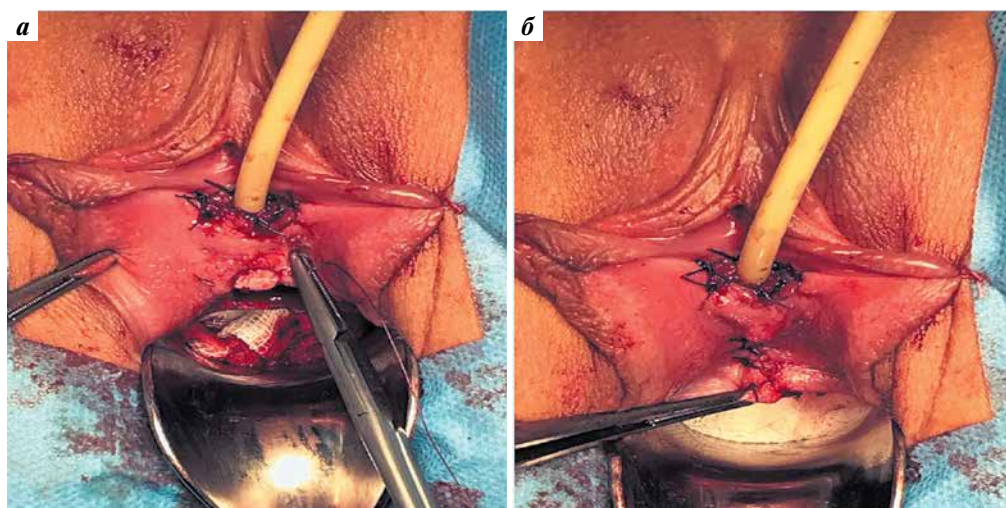


Рис. 3. Наружное отверстие уретры перемещено через образованный тоннель (а) и фиксировано (б)

Fig. 3. The external opening of the urethra is moved through the formed tunnel (a) and fixed (b)

не более 1–2 раз в год и необязательно в связи с половым актом. К неудовлетворительным результатам относили случаи, когда после оперативного лечения возникали рецидивы цистита более 2 раз в год, связанные с половыми контактами, при контрольном обследовании отмечалось обратное смещение дистального отдела уретры.

Результаты

Из 502 прооперированных нами женщин в отдаленном послеоперационном периоде обследованы 370 (73,7 %): у 338 (91,4 %) из них отмечен удовлетворительный результат, у 32 (8,6 %) операция оказалась малоэффективной. Повторная транспозиция уретры была выполнена 17 (3,4 %) пациенткам. Из них 9 пациенткам первичные операции были проведены в других клиниках по методу, предложенному L.J. Van Vogaert. После ретранспозиции удовлетворительного результата удалось достичь у 6 женщин. Семи пациенткам, которым выполнялась повторная операция, первичное вмешательство проводилось в нашей клинике. В 1 случае транспозиция уретры была выполнена в другой клинике, но в нашей модификации.

В раннем послеоперационном периоде у 2 пациенток наблюдались гематомы, что потребовало повторного хирургического вмешательства. Нежелательные явления, развившиеся после операции, включали: разбрызгивание струи мочи – у 30 (8,1 %) пациенток, диспареунию – у 18 (4,9 %), снижение чувствительности при половом акте – у 15 (4,1 %), эпизодическую боль в послеоперационной области (от 1 до 4 баллов по визуально-аналоговой шкале) – у 12 (3,2 %), постмикционный дриблинг – у 5 (1,4 %). Данные явления носили единичный характер, а частота таких явлений,

как боль в послеоперационной области, постмикционный дриблинг, уменьшалась в позднем послеоперационном периоде.

Обратное смещение уретры отмечено у 11 (3 %) пациенток, что было обусловлено недостаточной ее мобилизацией и фиксацией.

Обсуждение

Основной причиной развития посткоитального цистита считалось анатомически низкое расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала, способствующее глубокому смещению его при половом акте во влагалище. Такое состояние расценивалось как женская гипоспадия, относительная гипоспадия, влагалищная эктопия или дистопия наружного отверстия мочеиспускательного канала [3, 4]. Изучая анатомию пациенток, страдающих посткоитальным циститом, и предлагая данные определения, авторы не сравнивали ее с анатомией здоровых женщин, что является существенным недостатком данных исследований. Понятие гипоспадии в отношении женщин в литературе используется крайне редко и, как правило, означает расположение наружного отверстия уретры на передней стенке влагалища, проксимальнее гименального кольца, а в крайне редких и тяжелых случаях – слияние шейки мочевого пузыря и влагалища с развитием недержания мочи. Данное состояние не имеет отношения к посткоитальному циститу.

В более поздних публикациях появляется такой термин, как гипермобильность уретры [5]. В качестве критерия повышенной подвижности уретры был выбран положительный тест, описанный R.P. O'Donnell и R.C. Hirschhorn: 2 пальца исследователя вводятся во влагалище пациентки, при этом отмечается полное

смещение наружного отверстия уретры во влагалище [6]. Однако и при описании данного теста сравнение со здоровыми женщинами не проводилось, поэтому говорить об истинной гипермобильности в отношении таких пациенток также не приходится. По нашим наблюдениям, данный тест положителен практически у всех исследуемых.

Морфологические исследования Т.М. Hooton и соавт., а также К. Gyftopoulos и соавт. показали, что наружное отверстие уретры у пациенток, страдающих посткоитальным циститом, действительно позиционировано относительно близко к влагалищу по сравнению со здоровыми женщинами [7, 8]. При этом в исследовании К. Gyftopoulos и соавт. также отмечается меньшее расстояние от клитора до задней спайки влагалища, что говорит о меньших размерах гениталий у данной группы пациенток.

Исходя из результатов исследований, становится понятно, что во время полового акта у женщины происходит многократное смещение наружного отверстия уретры во влагалище, т. е. вестибуло-вагинальная фрикционная дислокация уретры [9–11]. Данное состояние вряд ли можно назвать патологическим, учитывая высокую частоту положительной пробы O'Donnell–Hirschhorn у здоровых женщин [1]. Однако далеко не у всех женщин развивается рецидивирующий посткоитальный цистит. Причиной этого, вероятно, явля-

ется разная выраженность дислокации уретры, на что оказывают влияние все вышеописанные факторы: узость входа во влагалище и несоответствие его размерам полового члена партнера, длина и ширина мочеиспускательного канала, его эластичность, расстояние от уретры до интроитуса, уретрогигименальные спайки, интенсивность и продолжительность полового акта, тяжелые, осложненные роды и оперативные вмешательства в данной области.

После экстравагинальной транспозиции уретры наружное ее отверстие уходит из зоны натяжения во время фрикций, отдалается от влагалища. Усилить этот эффект можно, проведя симультанное рассечение уретрогигименальных складок. Резидуальные складки гиена, наблюдаемые у некоторых женщин и способные быть источником инфекции, разрушаются в процессе операции. Данные механизмы и обеспечивают эффективность вмешательства.

Заключение

Показанием к проведению экстравагинальной транспозиции уретры является связь полового акта с эпизодами обострений цистита. Высокая эффективность данной операции для профилактики и лечения посткоитального цистита достигается за счет правильного отбора женщин, а также соблюдения всех технических нюансов предложенного оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Комяков Б.К., Тарасов В.А., Очеленко В.А. и др. Патогенез и лечение посткоитального цистита: верны ли наши представления об этом? Урология 2022;2:27–32. DOI: 10.18565/urology.2022.2.27-32
2. Комяков В.К., Тарасов В.А., Очеленко В.А. et al. Pathogenesis and treatment of postcoital cystitis: are our approaches correct? Urologiia = Urology 2022;2:27–32. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2022.2.27-32
3. Комяков Б.К., Шевнин М.В., Очеленко В.А. и др. Качество жизни и сексуальная функция у женщин с посткоитальным циститом. Урология 2023;2:20–25. DOI: 10.18565/urology.2023.2.20-25
4. Комяков В.К., Шевнин М.В., Очеленко В.А. et al. Assessment of sexual function and quality of life in women with postcoital cystitis. Urologiia = Urology 2023;2:20–25. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2023.2.20-25
5. O'Donnell R.P. Relative hypospadias potentiated by inadequate rupture of the hymen: a cause of chronic inflammation of the lower part of the female urinary tract. J Int Coll Surg 1959;32:374–88.
6. Van Bogaert L.J. Surgical repair of hypospadias in women with symptoms of urethral syndrome. J Urol 1992;147(5):1263–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37536-5
7. Деревянко Т.И., Рыжков В.В. Вирусные инфекции: вирус папилломы человека и генитальный герпес 1-го и 2-го типов как причина хронического рецидивирующего цистита с выраженным дизурическим синдромом у женщин с гипоспадией и гипермобильностью уретры. Урология 2015;4:29–32.
8. Derezjanko T.I., Ryzhkov V.V. Viral infections: human papillomavirus and genital herpes type 1 and type 2 as a cause of chronic recurrent cystitis with severe dysuria in women with urethral hypermobility and hypospadias. Urologiia = Urology 2015;4:29–32. (In Russ.).
9. Hirschhorn R.C. Urethral-hymeneal fusion: a surgically correctable cause of recurrent cystitis. Obstet Gynecol 1965;26(6):903–8.
10. Hooton T.M., Stapleton A.E., Roberts P.L. et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. Clin Infect Dis 1999;29(6):1600–1. DOI: 10.1086/313528
11. Gyftopoulos K., Matkaris M., Vourda A., Sakellaropoulos G. Clinical implications of the anatomical position of the urethra meatus in women with recurrent post-coital cystitis: a case-control study. Int Urogynecol J 2019;30(8):1351–7. DOI: 10.1007/s00192-018-3710-7
12. Комяков Б.К. Экстравагинальная транспозиция уретры в лечении посткоитального цистита. Урология 2013;5:12–5. Комяков В.К. Extravaginal transposing of the urethra in the treatment of postcoital cystitis. Urologiia = Urology 2013;5:12–5. (In Russ.).
13. Комяков В., Очеленко В., Тарасов В. Extravaginal transposition of urethra – the results of 412 operations. J Urol 2020;203(S4):430–1.
14. Комяков Б.К., Назаров Т.Х. Циститы у женщин. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 84 с. Комяков В.К., Назаров Т.Х. Cystitis in women. St. Petersburg: Izdatelstvo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2016. 84 p. (In Russ.).



Вклад авторов

Б.К. Комяков: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических операций, написание текста статьи;
М.В. Шевнин, В.А. Тарасов: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
Т.Х. Назаров, Е.С. Шпиленя, И.В. Рычков: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contribution

B.K. Komyakov: development of the concept and design of the study, performing surgical operations, article writing;
M.V. Shevnin, V.A. Tarasov: data collecting and processing, article writing;
T.Kh. Nazarov, E.S. Shpilena, I.V. Rychkov: development of the concept and design of the study, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.К. Комяков / B.K. Komyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>
М.В. Шевнин / M.V. Shevnin: <https://orcid.org/0000-0002-5788-464X>
В.А. Тарасов / V.A. Tarasov: <https://orcid.org/0000-0002-0196-849X>
Т.Х. Назаров / T.Kh. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>
Е.С. Шпиленя / E.S. Shpilena: <https://orcid.org/0000-0003-0479-6555>
И.В. Рычков / I.V. Rychkov: <https://orcid.org/0000-0001-9120-6896>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-95-100



Образование позвоночного остеофита после стентирования левой общей подвздошной вены. Клинический случай

А.А. Капто¹, А.С. Панков^{1, 2}¹Кафедра урологии АНО ДПО «Центр медицинского и корпоративного обучения»; Россия, 127299 Москва, ул. Космонавта Волкова, 9/2;²ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ; Россия, 121352 Москва, ул. Старовольнская, 10**Контакты:** Александр Александрович Капто alexander_kapto@mail.ru

В доступной научной медицинской литературе мы не обнаружили данных о том, что вертебральные остеофиты могут формироваться как осложнение стентирования левой общей подвздошной вены. В настоящей работе представлено первое такое наблюдение.

Ключевые слова: остеофиты позвоночника, синдром подвздошной венозной компрессии, синдром Мея–Тернера, ангиопластика, стентирование подвздошных вен

Для цитирования: Капто А.А., Панков А.С. Образование позвоночного остеофита после стентирования левой общей подвздошной вены. Клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):95–100. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-95–100

Vertebral osteophyte formation after stenting of the left common iliac vein. Clinical case

A.A. Kapto¹, A.S. Pankov^{1, 2}¹Department of Urology of the Medical and Corporate Educational Center; 9/2 Cosmonavta Volkova St., Moscow 127299, Russia;²Clinical Hospital No. 1, Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; 10 Starovolynskaya St., 121352 Moscow, Russia**Contacts:** Alexandr Alexandrovich Kapto alexander_kapto@mail.ru

In the available scientific medical literature, we did not find evidence that vertebral osteophytes can form as a complication of stenting of the left common iliac vein. This paper presents the first such observation.

Keywords: osteophytes of the spine, iliac venous compression syndrome, May–Thurner syndrome, angioplasty and stenting of the iliac veins

For citation: Kapto A.A., Pankov A.S. Vertebral osteophyte formation after stenting of the left common iliac vein. Clinical case. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):95–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-95-100

Введение

Вертебральные остеофиты являются частой патологией, особенно у пациентов старшей возрастной группы [1, 2]. По данным L. Ou-Yang и G. Lu (2016), J. Wasserburger и соавт. (2019), поясничная локализация вертебральных остеофитов может приводить к компрессии левой общей подвздошной вены [3, 4].

D. Maass и соавт. (1983) впервые применили стентирование подвздошных вен при их компрессии [5]. А.А. Капто и соавт. (2017) выполнили первую рентгенэндоваскулярную ангиопластику и стентирование у урологического пациента при синдроме Мея–Тернера [6, 7]. Спустя 4 мес J.R. Stern и соавт. (2017) выполнили рентгенэндоваскулярную ангиопластику и стентирование

пациенту с варикоцеле в сочетании с синдромом Мея–Тернера [8]. В настоящее время эндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных вен при венозной гемодинамически значимой компрессии получила признание и широко используется в сосудистой хирургии. S. Raju и соавт. (2013) отметили, что стентирование подвздошных вен имеет удовлетворительные отдаленные результаты. За 10 лет стентирование подвздошных вен при нетромботической подвздошной компрессии было выполнено авторами более чем 1000 пациентов. По данным этих авторов, только у 3 пациентов после эндоваскулярного стентирования подвздошных вен была отмечена окклюзия стента [9].

Как и любая операция, стентирование подвздошных вен имеет свои осложнения. К типичным осложнениям венозного стентирования относятся боли в спине, послеоперационные тромбозы, забрюшинное кровотечение и экстравазация контрастного вещества, осложнения со стороны зоны доступа, миграция стента, тромбоэмболия легочной артерии [10]. Однако в доступной научной медицинской литературе мы не обнаружили данных о том, что вертебральные остеофиты могут формироваться как осложнение стентирования левой общей подвздошной вены. В настоящей работе представлено первое такое наблюдение.

Клинический случай

Пациент П., 34 лет, обратился с жалобами на эректильную дисфункцию, боли в низу живота, ослабление струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Результаты анкетирования были следующими: Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function 5) – 18 баллов, оценка по шкале твердости эрекции (Erection Hardness Score) – 2 балла, по числовой рейтинговой шкале боли (Numerical Rating Scale) – 4 балла, по международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы (International Prostatic Symptom Score) – 18 баллов, оценка качества жизни (L) составила 2 балла. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением от 22.01.2018 была выявлена значимая компрессия левой общей подвздошной вены (65%), или синдром Мея–Тернера (левый проксимальный тип подвздошной венозной компрессии) (рис. 1).

Мы осуществляли наблюдение за пациентом, однако все хирургическое лечение он проходил в сторонних организациях. 11.05.2018 пациенту была выполнена прямая рентгеноконтрастная флебография ренокавального и илеокавального сегментов нижней полой вены, на которой отмечалось выраженное коллатеральное кровообращение в бассейне левой общей подвздошной вены с перетоком на контралатеральную сторону. На основании проведенного обследования и установленного диагноза

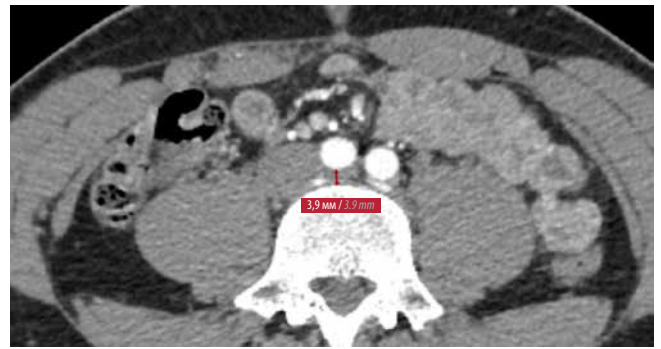


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением от 22.01.2018. Аксиальный срез на уровне верхнего края 5-го поясничного позвонка. Диаметр левой подвздошной вены на уровне компрессии – 3,9 мм

Fig. 1. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the abdominal organs, retroperitoneal space and pelvic organs from 22.01.2018. Axial section at the level of the upper margin of the 5th lumbar vertebra. Diameter of the left common iliac vein at the compression level is 3.9 mm

(компрессия левой общей подвздошной вены, или синдром Мея–Тернера, варикозное расширение вен малого таза, веногенная эректильная дисфункция, симптомы со стороны нижних мочевых путей) 19.10.2018 пациенту была выполнена рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование левой общей подвздошной вены (стент Wallstent-Uni™ Endoprosthesis, Boston Scientific, США). При контрольной прямой рентгеноконтрастной флебографии – коллатеральное кровообращение в бассейне левой общей подвздошной вены с перетоком на контралатеральную сторону. 12.08.2019 в связи с сохраняющимися жалобами пациенту была выполнена повторная прямая рентгеноконтрастная флебография илеокавального сегмента нижней полой вены, на которой отмечалась деформация проксимальной части стента. Однако вместо установки 2-го стента пациенту была выполнена только ангиопластика проксимальной части стентированного участка левой общей подвздошной вены. При этом было установлено, что проксимальный край стента располагался на уровне верхнего края 5-го поясничного позвонка (рис. 2).

В связи с сохраняющимися после рентгенохирургического лечения жалобами на эректильную дисфункцию, боли и дизурию 17.08.2022 нами была выполнена МСКТ-кавернозография, на которой был выявлен проксимальный тип патологического венозного дренажа из кавернозных тел полового члена. Также были выявлены множественные тазовые флеболиты справа и стент в левой общей подвздошной вене, проксимальный край которого находился на уровне правого края 5-го поясничного позвонка и сформировавшегося на этом уровне остеофита (рис. 3).

При изучении аксиальных срезов нативной серии МСКТ-кавернозографии от 17.08.2022 нами было установлено, что площадь просвета проксимальной части стента составляла 10,8 мм², а площадь дистальной

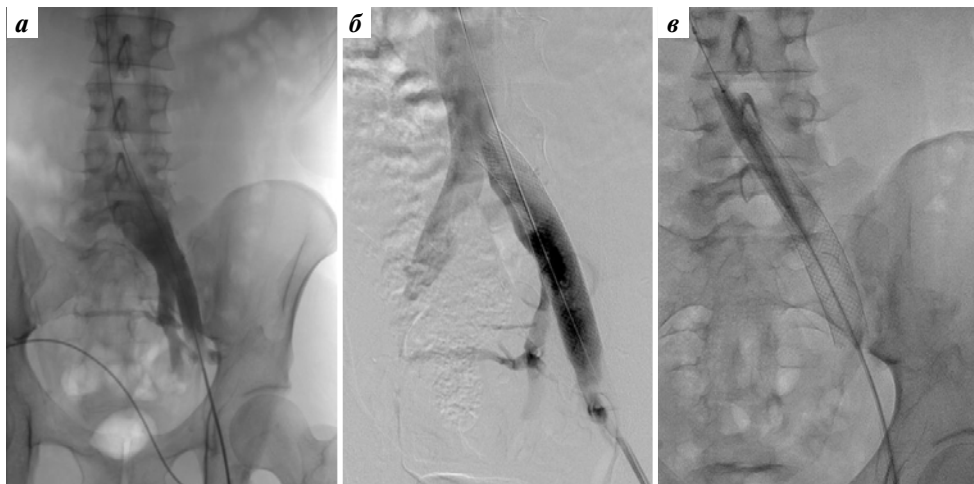


Рис. 2. Прямая рентгеноконтрастная флебография от 11.05.2018 (а); ангиопластика и стентирование левой общей подвздошной вены от 19.10.2018 (б); ангиопластика проксимальной части стентированного участка левой общей подвздошной вены от 12.08.2019 (в)

Fig. 2. Direct X-ray contrast phlebography from 11.05.2018 (a); angioplasty and stenting of the left common iliac vein from 19.10.2018 (b); angioplasty of the proximal part of the stented fragment of the left common iliac vein from 12.08.2019 (v)

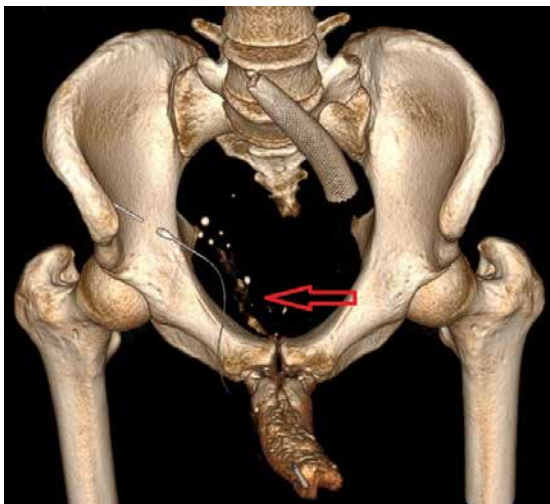


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная кавернозография (3D-реконструкция) от 17.08.2022. Проксимальный тип патологического венозного дренажа из кавернозных тел полового члена на фоне множественных тазовых флеболитов (патологический венозный сброс обозначен красной стрелкой)

Fig. 3. Spiral computer cavernosography (3D reconstruction) from 17.08.2022. Proximal type of pathological venous drain from the cavernous bodies of the penis with multiple pelvic phleboliths (red arrow shows pathological venous reflux)

части стента — 22,8 мм². Таким образом, синтопически в проекции пересечения правой общей подвздошной артерии с левой общей подвздошной веной на уровне 5-го поясничного позвонка стент был не полностью раскрыт в просвете вены в соответствии со своим типовым размером (рис. 4).

С учетом данных проведенного обследования у нас возникло предположение о том, что причиной неполного раскрытия стента в просвете левой общей подвздошной

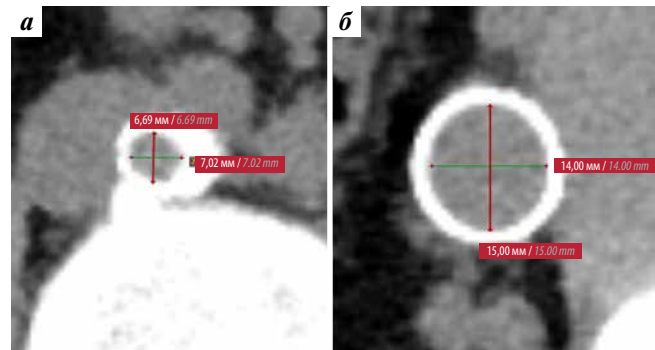


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная кавернозография от 17.08.2022: а — размеры просвета проксимальной части стента 6,69 × 7,02 мм (площадь поперечного сечения стента — 10,8 мм²); б — размеры дистальной части стента 14,0 × 15,0 мм (площадь поперечного сечения стента — 22,8 мм²)

Fig. 4. Spiral computer cavernosography from 17.08.2022: a — size of the lumen of the proximal part of the stent is 6.69 × 7.02 mm (stent cross section area is 10.8 mm²); б — size of the distal part of the stent is 14.0 × 15.0 mm (stent cross section area is 22.8 mm²)

вены послужило наличие остеофита верхнеправого края 5-го поясничного позвонка. Однако сравнение данных МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением от 22.01.2018 и МСКТ-кавернозографии от 17.08.2022 привело нас к выводу о том, что остеофит сформировался, возможно, вследствие механического давления проксимальной части стента на тело 5-го поясничного позвонка (рис. 5).

Нами были проведены измерения остеофита: объем остеофита составлял 196 мм³, или около 2 см³ (рис. 6).

02.08.2023 в связи с сохраняющейся гемодинамически и клинически значимой компрессией левой общей подвздошной вены, наличием остеофита 5-го поясничного

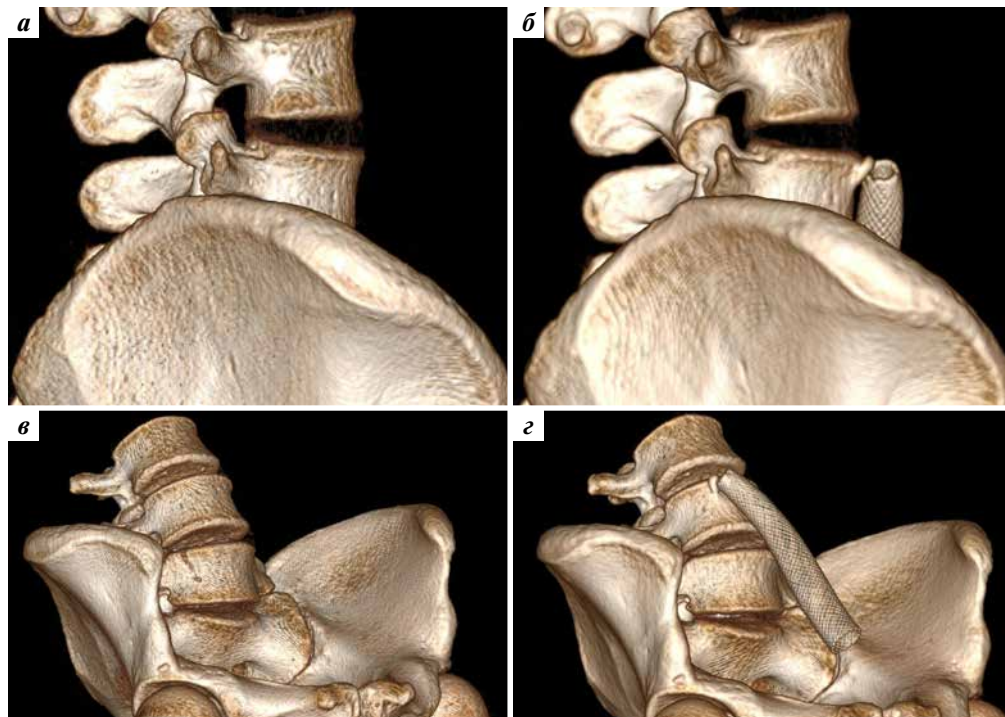


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением от 22.01.2018 (а, в) и мультиспиральная компьютерная кавернозография от 17.08.2022 (б, г): а – правая сагиттальная проекция, верхний край 5-го поясничного позвонка не изменен; б – правая сагиттальная проекция, остеофит верхнего края 5-го поясничного позвонка, в который упирается проксимальный конец стента в левой общей подвздошной вене; в – передне-право-нижняя проекция, верхний край 5-го поясничного позвонка не изменен; г – передне-право-нижняя проекция, остеофит верхнего края 5-го поясничного позвонка на уровне проксимального края стента в левой общей подвздошной вене

Fig. 5. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the abdominal organs, retroperitoneal space and pelvic organs from 22.01.2018 (a, v) and spiral computer cavernosography from 17.08.2022 (б, г): а – right sagittal projection, upper margin of the 5th lumbar vertebra is not changed; б – right sagittal projection, osteophyte of the upper margin of the 5th lumbar vertebra and proximal end of the stent of the left common iliac vein leaning against it; в – frontal right lower projection, upper margin of the 5th lumbar vertebra is not changed; г – frontal right lower projection, osteophyte of the upper margin of the 5th lumbar vertebra at the level of the proximal end of the stent of the left common iliac vein

позвонка, контактирующего с краем проксимальной части ранее установленного стента, нами были выполнены ангиопластика и рестентирование левой общей под-

вздошной вены (стенн Wallstent-Uni™ Endoprosthesis, Boston Scientific, США) (размер стента 18 × 80 мм) с хорошим ангиографическим результатом (рис. 7).

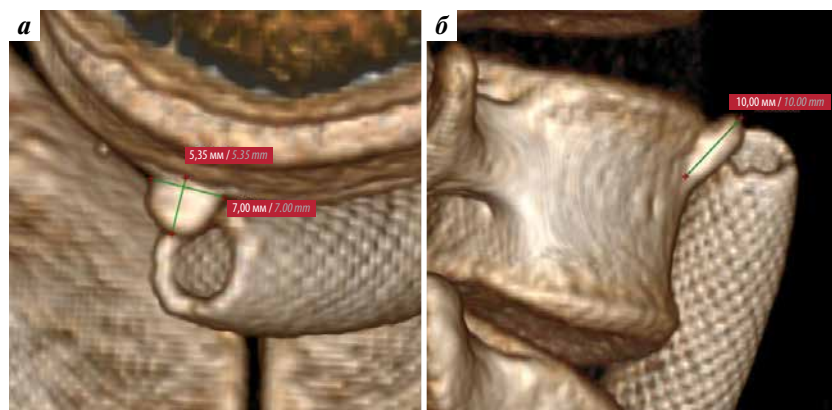


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная кавернозография с 3D-реконструкцией от 17.08.2022: а – вид сверху, размеры остеофита 5,35 × 7,0 мм; б – вид справа, размер остеофита 10 мм

Fig. 6. Spiral computer cavernosography with 3D reconstruction from 17.08.2022: а – top view, osteophyte size is 5.35 × 7.0 mm; б – view from the right, osteophyte size is 10 mm



Рис. 7. Ангиопластика и рестентирование левой общей подвздошной вены от 02.08.2023: а – флебография, демонстрирующая наличие стента и коллатерального кровообращения в левой общей подвздошной вене; б – ангиопластика левой общей подвздошной вены в месте ранее установленного стента. Визуализируется дефект наполнения баллона в месте компрессии левой общей подвздошной вены над проксимальной частью ранее установленного стента; в – контрольная флебография после рестентирования левой общей подвздошной вены. Коллатеральное кровообращение в левой общей подвздошной вене отсутствует

Fig. 7. Angioplasty and re-stenting of the left common iliac vein from 02.08.2023: а – phlebography showing the presence of the stent and collateral blood flow in the left common iliac vein; б – angioplasty of the left common iliac vein at the location of previously installed stent. Defect of balloon expansion at the location of left common iliac vein compression above the proximal part of the previously installed stent is visualized; в – control phlebography after re-stenting of the left common iliac vein. Collateral blood flow in the left common iliac vein is absent

Обсуждение

Анатом Н. Nathan (1962) после изучения серии из 400 позвоночных столбов сформулировал концепцию о том, что остеофиты развиваются как защитный механизм в ответ на внешнее давление на кости позвоночника [11].

Наиболее вероятной причиной образования остеофита у нашего пациента являлось механическое давление проксимальной части низко установленного венозного стента (Wallstent-Uni™ Endoprosthesis, Boston Scientific, США) на верхнеправый край 5-го поясничного позвонка. После получения клинических и флебографических данных о низком расположении стента вместо установки 2-го стента была выполнена ангиопластика проксимальной части стентированного участка левой общей подвздошной вены. Проведение ангиопластики не привело к устранению венозной обструкции в левой общей подвздошной вене. Выполнение в дальнейшем ангиопластики и рестентирования левой общей подвздошной вены привело к исчезновению коллатерального кровообращения в левой общей подвздошной вене.

Выводы

Обнаружение вертебрального остеофита у нашего пациента было случайной находкой при проведении МСКТ-кавернозографии 17.08.2022. Только сравнение в динамике и наличие ретроспективных данных МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением от 22.01.2018 позволило предположить, что низкое

расположение проксимального края стента в левой общей подвздошной вене могло привести к образованию вертебрального остеофита.

Истинная распространенность вертебральных остеофитов как осложнения стентирования подвздошных вен неизвестна, так как контрольная МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза в послеоперационном периоде выполняется крайне редко и не входит в клинические рекомендации по ведению таких пациентов.

Причиной низкого расположения проксимального края венозного стента (Wallstent-Uni™ Endoprosthesis, Boston Scientific, США) в общей подвздошной вене могли быть как интраоперационные технические погрешности выбора типового размера и установки стента, так и миграция стента в просвете вены с течением времени.

Для оценки ангиографического результата мы считаем целесообразным выполнение МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза при проведении контрольного обследования через 6 мес после ангиопластики и стентирования подвздошных вен. Для визуализации взаимоотношения подвздошных артерий и вен это исследование необходимо выполнять с контрастным усилением.

При получении инструментальных данных о низком расположении стента, деформации или недостаточном раскрытии его проксимальной части, помимо ангиопластики, показано проведение рестентирования левой общей подвздошной вены.

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

1. Симонович А.Е., Козлов Д.М., Ермаков Т.Ж. Особенности дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста. Хирургия позвоночника 2006;2:6–11. DOI: 10.14531/ss2006.2.6-11
Simonovich A.E., Kozlov D.M., Ermakov T.J. Specific features of degenerative lumbar spine disease in elderly and senile patients. *Khirurgiya pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery* 2006;2:6–11. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2006.2.6-11
2. Nathan M., Pope M.H., Grobler L.J. Osteophyte formation in the vertebral column: a review of the etiologic factors – Part II. *Contemp Orthop* 1994;29(2):113–9. PMID: 10150240.
3. Ou-Yang L., Lu G. Underlying anatomy and typing diagnosis of May–Thurner syndrome and clinical significance: an observation based on CT. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(21):E1284–E91. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001765
4. Wasserburger J., Haponyuk A., Modhia U.M. et al. Lumbosacral exostosis as a rare cause of iliac vein compression and significant limb swelling. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2019;5(4):529–31. DOI: 10.1016/j.jvscit.2019.05.006
5. Maass D., Demierre D., Deaton D. et al. Transluminal implantation of self-adjusting expandable prostheses: Principles, techniques, and results. *Prog Artif Org* 1983;27:979–87.
6. Капто А.А., Виноградов И.В., Харпунов В.Ф., Мамедов Р.Э. Рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование у мужчины при May–Thurner Syndrome. В кн.: Сборник тезисов 12-го Конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России. 24–27 мая 2017, Сочи, Дагомыс. 62 с.
Kapto A.A., Vinogradov I.V., Harpunov V.F., Mamedov R.E. X-ray endovascular angioplasty and stenting in men with May–Thurner Syndrome. In: Collection of abstracts of the 12th Congress of the Professional Association of Andrologists of Russia. May 24–27, 2017, Sochi, Dagomys. 62 p. (In Russ.).
7. Капто А.А., Виноградов И.В., Харпунов В.Ф. и др. Отдаленные результаты первого опыта лечения мужчины с синдромом Мея–Тюрнера и варикозной болезнью вен органов малого таза. *Урология* 2019;3:114–21. DOI: 10.18565/urology.2019.3.114-121
Kapto A.A., Vinogradov I.V., Harpunov V.F. et al. Long-term results of the first treatment of men with May–Thurner syndrome and varicose veins of pelvic organs. *Urologiya = Urology* 2019;3:114–21. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.3.114-121
8. Stern J.R., Patel V.I., Cafasso D.E. et al. Left-sided varicocele as a rare presentation of May–Thurner syndrome. *Ann Vasc Surg* 2017;42:305.e13–305.e16. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.12.001
9. Raju S., Razavi M.K., Spencer B., Williams D.M. Venous stenting: expectations and reservations. A panel of experts discusses patient selection, follow-up, and ideal technologies for the future. *Endovascular Today* 2013;July:75–9. Available at: https://assets.bmctoday.net/evtoday/pdfs/et0713_F9_Roundtable.pdf
10. Лобастов К.В., Бондарчук Д.В., Борсук Д.А. и др. Диагностика и лечение хронической венозной обструкции: согласованное мнение российских экспертов (часть 2). *Хирург* 2020;(7–8):22–55. DOI: 10.33920/med-15-2004-02
Lobastov K.V., Bondarchuk D.V., Borsuk D.A. et al. Diagnosis and treatment of chronic venous obstruction: consensus statement of Russian experts (Part 2). *Khirurg = Surgeon* 2020;(7–8):22–55. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-15-2004-02
11. Nathan H. Osteophytes of the vertebral column: an anatomical study of their development according to age, race, and sex with considerations as to their etiology and significance. *J Bone Joint Surg* 1962;44(2):243–68.

Вклад авторов

А.А. Капто, А.С. Панков: наблюдение за пациентом, выполнение хирургической операции, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.A. Kapto, A.S. Pankov: patient observation, performing a surgical operation, review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID автора / ORCID of author

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

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.

Статья поступила: 10.04.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.

Article received: 10.04.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-101-106



Тромбоз тестикулярной вены с исходом в инфаркт яичка. Клинический случай

С.И. Сулейманов^{1,2}, З.А. Кадыров¹, Д.А. Федоров², А.С. Бабкин², А.М. Агузаров², А.В. Бабкина²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115280 Москва, ул. Велозаводская, 1/1

Контакты: Сулейман Исрафилович Сулейманов s.i.suleymanov@mail.ru

В статье описаны клинические проявления тромбоза яичковой вены, методы диагностики данного заболевания, а также возможные осложнения и методы их устранения.

Представленная нозология является редкой патологией с клинической картиной «острой мошонки», которая может развиваться в любом возрасте. В большинстве случаев симптомокомплекс синдрома «острой мошонки» обусловлен орхоэпидидимитом, перекрутом яичка. В небольшом проценте случаев по результатам обследования выявляется тромбоз вен тестикул.

В качестве примера, наглядно иллюстрирующего варианты лечения осложненного течения тромбоза яичковой вены, представлен клинический случай пациента, поступившего в приемное отделение городской больницы с отеочной и болевой реакцией в области мошонки, гипертермией. Подробно описаны клинические проявления заболевания, варианты лечения в условиях многопрофильного госпиталя.

Ключевые слова: тромбоз яичковой вены, инфаркт яичка, антикоагулянтная терапия, орхиэктомия

Для цитирования: Сулейманов С.И., Кадыров З.А., Федоров Д.А. и др. Тромбоз тестикулярной вены с исходом в инфаркт яичка. Клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):101–6. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-101-106

Thrombosis of the testicular vein with outcome in testicular infarction. Clinical case

S.I. Suleymanov^{1,2}, Z.A. Kadyrov¹, D.A. Fedorov², A.S. Babkin², A.M. Aguzarov², A.V. Babkina²

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

²City Clinical Hospital No. 13, Moscow Healthcare Department; 1/1 Velozavodskaya St., Moscow 115280, Russia

Contacts: Suleyman Israfilovich Suleymanov s.i.suleymanov@mail.ru

This article describes the clinical manifestations of testicular vein thrombosis, methods for diagnosing this disease, as well as possible complications and methods for their elimination.

The presented nosology is a rare pathology with a clinical picture of an acute scrotum that can develop at any age. In most cases, the symptom group of acute scrotum syndrome is caused by orchiepididymitis, testicular torsion. In a small percentage of cases, according to the results of the examination, testicular vein thrombosis is detected.

As an example, clearly illustrating the treatment options for a complicated course of testicular vein thrombosis, a clinical case of a patient admitted to the emergency department of a city hospital with edematous and pain reaction in the scrotum, hyperthermia is presented. The article describes in detail the clinical manifestations of the disease, options and treatment in a multidisciplinary hospital.

Keywords: testicular vein thrombosis, testicular infarction, anticoagulant therapy, orchiectomy

For citation: Suleymanov S.I., Kadyrov Z.A., Fedorov D.A. et al. Thrombosis of the testicular vein with outcome in testicular infarction. Clinical case. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):101–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-101-106

Введение

Синдром «острой мошонки» объединяет ряд патологий органов мошонки с единым симптомокомплексом, включающим отечную и болевую реакции, а также кожную гиперемию.

Экстренные операции по поводу синдрома «острой мошонки» — одни из наиболее часто встречающихся при хирургических заболеваниях детского возраста, которые также занимают 1-е место среди патологий наружных половых органов у мужчин. Пациенты с этой патологией составляют 4–8,1 % всех госпитализированных в урологические стационары [1].

К одной из наиболее редких и опасных причин возникновения данной клинической картины относится тромбоз вен яичка, поскольку неправильная диагностика и несвоевременно назначенная консервативная терапия могут привести к развитию инфаркта тестикулы и последующей орхиэктомии.

С момента первого описания тромбоза вен мошонки в 1903 г. в литературе в медицинском информационном поле найдется немногим более 40 работ по этой тематике [2]. Сложность дифференциальной диагностики тромбоза тестикулярной вены заключается, с одной стороны, в отсутствии какой-либо специфичной симптоматики для данного состояния, с другой — в возможности развития тромбоза на фоне иной патологии органов мошонки [3, 4]. Решающую роль в постановке диагноза играет ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) в динамике, позволяющее оценить кровоток в тестикуле и своевременно направить пациента на компьютерную томографию с контрастным усилением для оценки объема и протяженности тромботического поражения [5–7].

При тромбозе сосудов семенного канатика ургентная картина развивается на фоне системных транзиторных нарушений, поэтому их своевременная коррекция является профилактикой осложнений со стороны репродуктивных органов. Лечение в случае некроза заключается в удалении нежизнеспособного органа. Применение антикоагулянтов в терапии венозных тромбозов, по мнению ряда авторов, предотвращает дальнейшее прогрессирование патологии, снижает риск рецидива, улучшает проходимость вен [8]. Однако отсутствие регламентированных протоколов антикоагулянтной терапии в аспекте лечения тромбоза яичковой вены вносит существенные разногласия при определении лечебно-диагностической тактики ведения данной группы больных [9].

Недостаточность сведений по вышеуказанным вопросам является весьма перспективной и актуальной темой научного поиска, мотивирующего андрологическое сообщество на продолжение фундаментальных исследований в этой области.

В данной работе мы хотим продемонстрировать собственный опыт хирургического лечения пациента

с изолированным тромбозом правой яичковой вены на фоне острого орхоэпидидимита с исходом в инфаркт яичка.

Клиническое наблюдение

Пациент, 27 лет, в июне 2023 г. был доставлен бригадой скорой помощи в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на боль в проекции правого яичка, увеличение правой половины мошонки, фебрильную температуру. Из анамнеза установлено, что 10 днями ранее обращался к урологу поликлиники с жалобами на увеличение правой половины мошонки, дискомфорт в области правого яичка при ходьбе. Принимая во внимание данные клинического осмотра и характер жалоб пациента, урологом амбулаторного звена был установлен диагноз «правосторонний орхит» и определена схема лечения, включающая прием антибактериального препарата цефиксим 400 мг 1 раз в день перорально в течение 10 дней, а также противовоспалительную терапию — нимесулид 100 мг симптоматически при боли. В рамках дополнительного диагностического скрининга пациент был направлен на плановое УЗИ органов мошонки, которое не было выполнено до ургентного обращения в хирургический стационар. Манифестация гипертермии в сочетании с выраженной болевой симптоматикой накануне обращения в стационар. Маршрутизирован бригадой скорой медицинской помощи в урологическое отделение многопрофильного стационара.

При первичном осмотре в условиях стационара пациент акцентировал внимание на интенсивной боли в правой половине мошонки, увеличение последней в размерах, локальное покраснение кожи правой половины мошонки на фоне повышения температуры до 39 °С.

При локальном осмотре: яичко увеличено в размерах, резко болезненно при пальпации, маневр Прена положительный, очагов флюктуации пальпаторно не выявлено. Диагностический алгоритм включал проведение УЗИ органов мошонки с цветным доплеровским картированием для исключения возможного перекрута правого яичка, а также лабораторный экспресс-тест.

По результатам проведенного лабораторного скрининга отмечено повышение острофазовых показателей: лейкоцитоз — $17,6 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка — 66,5 мг/л. Инструментально: по данным УЗИ органов мошонки правое яичко размерами $40 \times 29 \times 38$ мм, контралатеральное яичко — $39 \times 20 \times 24$ мм, придаток правого яичка увеличен в размерах до 35×19 мм с анэхогенными включениями, максимально — до 3,5 мм. Слева головка придатка с ровными контурами, размером 9×7 мм. Эхопризнаки выраженной неоднородности структуры придатка правого яичка, усиление сосудистого рисунка правого яичка, свидетельствующие о течении острого активного воспалительного процесса.

С учетом выраженной клинической симптоматики и результатов обследования пациент был госпитализирован

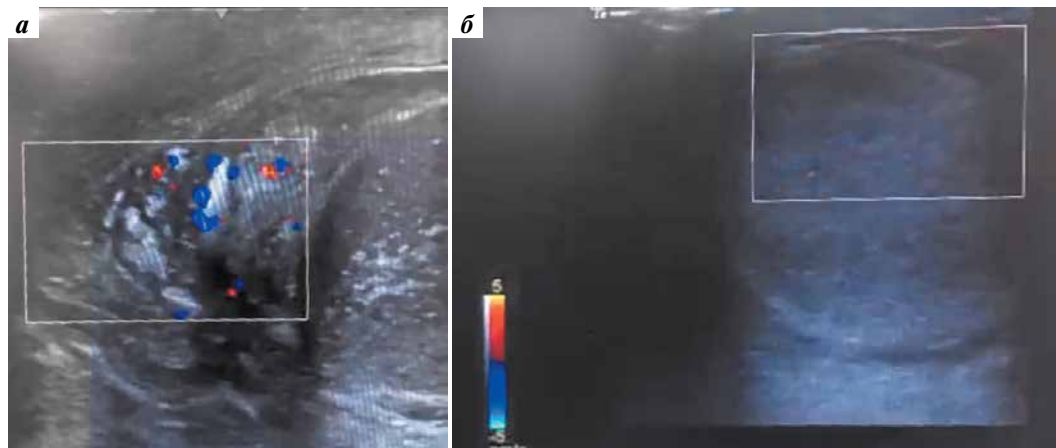


Рис. 1. Ультразвуковое исследование мошонки во время 1-й госпитализации в динамике: а – придаток с усиленным кровотоком в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК); б – яичко без признаков кровотока в режиме ЦДК

Fig. 1. Ultrasound exam of the scrotum during the first hospitalization in dynamics: a – color Doppler imaging (CDI) showing epididymis with increased blood flow; б – CDI of the testicle without signs of blood flow

в урологическое отделение с клиническим диагнозом «острый правосторонний орхоэпидидимит», где начата комплексная симптоматическая, антибактериальная (левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно капельно) и противовоспалительная (диклофенак 75 мг на ночь внутримышечно) терапия. На фоне проводимого в условиях отделения курса терапии нами констатирована положительная клиничко-лабораторная динамика, характеризующаяся существенным снижением интенсивности боли, нормализацией температуры тела, а также снижением индикаторов воспалительной реакции: лейкоцитоз – $15,1 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка – 47 мг/л.

На 2-е сутки пребывания в стационаре пациенту был выполнен УЗИ-контроль органов мошонки в режиме ЦДК, по результатам которого констатировано полное отсутствие кровотока в правом яичке при сохранном с тенденцией к усилению кровообращения в увеличенном правом придатке (рис. 1). При этом очагов разрежения и неоднородности в паренхиме правого яичка не обнаружено.

С учетом полученной ультразвуковой картины пациенту с целью исключения возможного сосудистого тромбоза в экстренном порядке была выполнена мульти-спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, по данным которой: правое яичко размером $39 \times 36 \times 40$ мм с четким и ровным контуром, диффузно неоднородной структуры за счет зон пониженной плотности (до 10 ед. X), придаток увеличен в размерах, толщина тела придатка правого яичка – до 8 мм. Детализировано расширение правой яичковой вены на всем протяжении до 9–10 мм (рис. 2), определяется дефект контрастирования просвета сосуда протяженностью 25 мм, дистальнее кровоток сохранен, диаметр вены – 2 мм (рис. 3).

На основании данных проведенного лабораторно-инструментального исследования больному установлен диагноз: изолированный тромбоз правой яичковой вены

с исходом в инфаркт правого яичка, правосторонний эпидидимит.

С пациентом была проведена разъяснительная беседа о необходимости выполнения в экстренном порядке хирургической ревизии органов мошонки с оценкой жизнеспособности правого яичка, от которой он категорически отказался, мотивируя свое желание попыткой консервативного восстановления нарушенного кровообращения в патологическом органе. По согласованию с ангиохирургом был разработан протокол консервативной антикоагулянтной терапии синтетическим селективным ингибитором активированного фактора X (Ха) (фондапаринукс натрия) в дозировке 7,5 мг с кратностью парентерального подкожного введения 1 раз в день. Последующий ежедневный динамический инструменталь-



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости и мочевыводящих путей пациента 27 лет с контрастированием. Венозная фаза, фронтальная проекция. Расширение вен лозовидного сплетения справа

Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography of the abdominal organs and urinary tract of the 27-year-old patient. Venous phase, frontal projection. Expansion of pampiniform plexus veins on the right

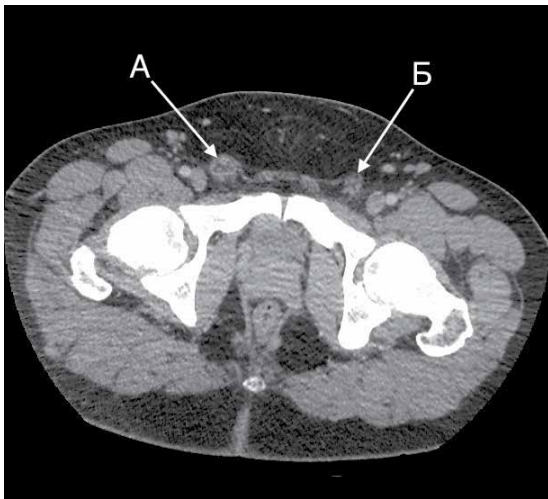


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов брюшной полости и мочевыводящих путей пациента 27 лет с контрастированием. Венозная фаза, коронарная проекция. А – тромбоз тестикулярной вены справа; Б – неизменная тестикулярная вена слева

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography of the abdominal organs and urinary tract of the 27-year-old patient. Venous phase, coronal projection. А – thrombosis of the testicular vein on the right; Б – unaltered testicular vein on the left

ный контроль на протяжении 2 сут не принес желаемого эффекта – прежняя ультразвуковая картина с полным отсутствием артериального кровотока яичка со стороны поражения при сохранном кровообращении в правом придатке и контралатеральном органе. При этом следует отметить отсутствие очаговых изменений в паренхиме пораженного органа. Лабораторный контроль, напротив, свидетельствовал о постепенном регрессе воспалительного процесса, проявляющемся в снижении уровня лейкоцитоза до $14,8 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивного белка – до $25,8 \text{ мг/л}$. Повторная разъяснительная беседа о целесообразности интраоперационного визуального контроля оценки жизнеспособности правого яичка не вызвала понимания ситуации у пациента и его родственников. Настаивая на выписке, пациент покинул урологический стационар с рекомендациями продолжить в амбулаторных условиях начатую антибактериальную, местную противовоспалительную и системную антикоагулянтную терапию согласно разработанному протоколу, но с переводом на энтеральный способ приема высокоселективного прямого ингибитора фактора Ха (ривароксабан) в дозировке 15 мг 1 раз в день в течение 2 нед. Наряду с медикаментозной схемой амбулаторной консервативной терапии пациенту был рекомендован амбулаторный динамический УЗИ- и лабораторный контроль на 3, 5 и 7-е сутки с момента выписки из стационара.

Спустя 10 дней пациент повторно обратился в наш стационар с жалобами на локальные очаги размягчения в правом яичке и манифестацию гипертермии на уровне субфебрилитета, что послужило поводом для повторной госпитализации.

При локальном осмотре: правое яичко тестоватой консистенции, с участками размягчения и западения протяженностью до 3 см. Кожа мошонки над описанными участками серовато-грязного цвета, с точечным свищевым ходом и пропитыванием асептической повязки гнойным отделяемым. При УЗИ: форма тестикулы неправильная с нечеткими контурами, картина диффузно неоднородной структуры за счет зон повышенной и пониженной эхогенности без четких контуров, с наличием гипоэхогенных полостей; при ЦДК кровотока не картируется; придаток не дифференцируется (рис. 4). В анализе крови обращают на себя внимание сохранение лейкоцитоза (до $11,6 \times 10^9/\text{л}$) и уровень С-реактивного белка (до $87,5 \text{ мг/л}$).

Апеллируя к ухудшению ультразвуковой картины и отсутствию эффективности консервативной терапии, мы вновь предложили пациенту выполнение оперативного пособия. Согласие было подписано, пациент в экстренном порядке доставлен в операционную.

В положении лежа на спине на фоне внутривенной анестезии после 3-кратной асептической обработки и ограничения операционного поля выполнен пахово-мошоночный разрез длиной 7 см в проекции правого яичка. Визуально отмечено выделение незначительного количества гнойного отделяемого. Некротизированные оболочки иссечены в пределах здоровых тканей. Острым и тупым образом правое яичко вместе с семенным канатиком вывихнуты в операционную рану, осмотрены: отмечаются уплотнение придатка, гнойный инфильтрат в нижнем полюсе яичка, а также утолщение семенного канатика на всем протяжении. Последний проксимально лигирован и погружен в операционную рану. Выполнена орхэктомия с последующим контролем гемостаза. Правая сторона мошонки дренирована резиновым выпускником через контрапертуру в нижней ее части, на рану наложены узловый шов, давящая повязка.

Макропрепарат был представлен правым яичком размерами $5,5 \times 3,5 \text{ см}$, оболочки тусклые, серо-красного цвета. На разрезах структура не определяется. Ткань



Рис. 4. Ультразвуковое исследование мошонки во время 2-й госпитализации. Отмечается диффузная неоднородность яичка

Fig. 4. Ultrasound exam of the scrotum during the second hospitalization. Diffuse heterogeneity of the testicle is observed

органа представлена узловым образованием $4,5 \times 4 \times 3$ см с полостью в центре, содержащей зеленоватые массы с волокнистыми структурами (рис. 5).

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей на фоне проводимой комплексной антибактериальной и симптоматической терапии.

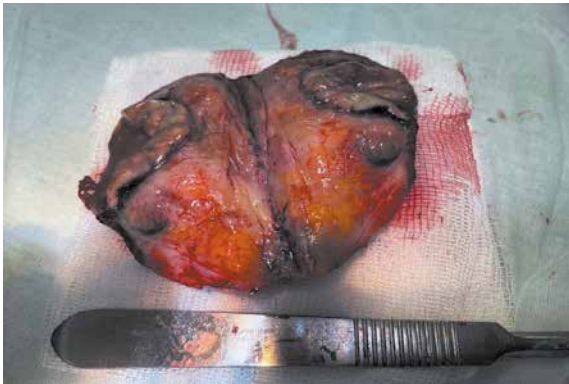


Рис. 5. Макропрепарат. Удаленное яичко
Fig. 5. Gross specimen. Resected testicle

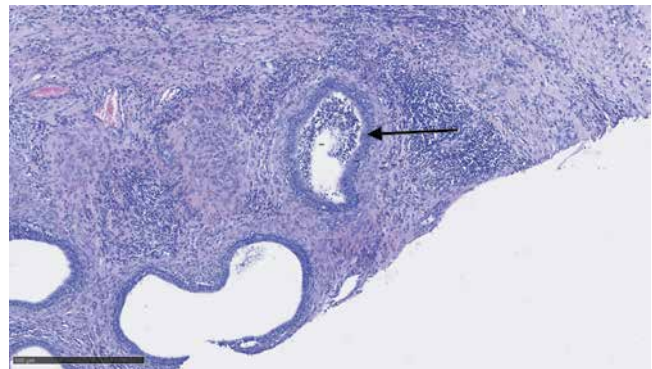


Рис. 8. Микропрепарат. Скопление лейкоцитов в выводном протоке
Fig. 8. Microslide. Accumulation of leukocytes in the excretory duct

Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки с момента повторной госпитализации с полным регрессом маркеров воспалительной реакции до референсных значений. Динамический клинический осмотр проведен на 8-е сутки с момента операции для снятия швов: послеоперационная рана без признаков воспаления, заживление первичным натяжением.

По результатам гистологического исследования: в операционном материале распространенная нейтрофильная инфильтрация (рис. 6), отек стромы, полнокровные сосуды с кровоизлияниями. В макроскопически полостном образовании скопление гнойного экссудата (рис. 7, обозначение А), ограниченного пиогенной мембраной (см. рис. 7, обозначение Б), грануляционной и фиброзной тканью (см. рис. 7, обозначение В), густо инфильтрированной лейкоцитами. Выводные протоки, каналцы обычного строения, в просвете скопление лейкоцитов (рис. 8).

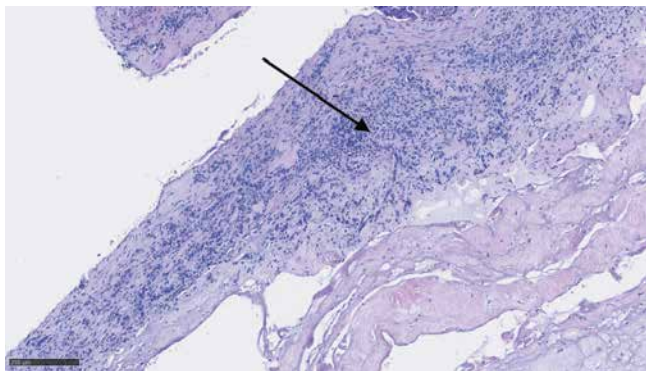


Рис. 6. Микропрепарат. Воспалительная инфильтрация оболочек яичка
Fig. 6. Microslide. Inflammatory infiltration of the testicular tunics

Обсуждение

Клиническая дифференциальная диагностика заболеваний при синдроме «острой мошонки» зачастую затруднена в связи с однотипностью основных симптомов и схожестью клинической картины, чаще всего проявляющейся отеком и гиперемией мошонки. В то же время многообразие нозологий, сопровождающихся синдромом острой мошонки, требует определенного подхода к лечению и имеет различный прогноз. Несмотря на характерные клинические признаки, в практике врача могут возникнуть трудности при диагностике, что в перспективе приводит к запоздалому лечению и необратимым повреждениям яичка. Исходя из вышесказанного, клиницисты все чаще прибегают к дополнительным методам диагностики для уточнения характера поражения гонад. Нередко только эксплоративная операция позволяет установить правильный диагноз.

Венозные тромбозы разной локализации могут стать как причиной незначительных осложнений, так и серьезных ишемических изменений пораженного

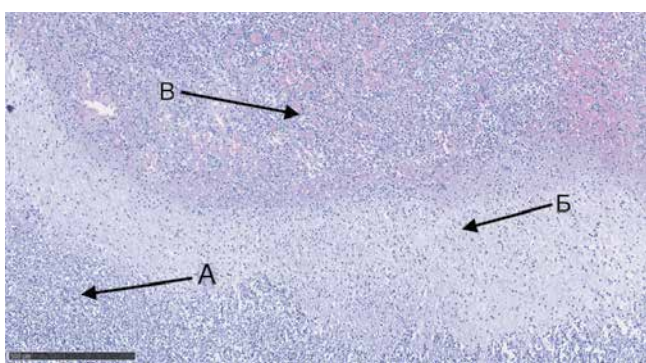


Рис. 7. Микропрепарат. А – окружающие воспалительный инфильтрат ткани яичка; Б – пиогенная мембрана; В – грануляционная ткань
Fig. 7. Microslide. А – testicular tissues surrounding inflammatory infiltrate; Б – pyogenic membrane; В – granular tissue

органа, приводящих к необратимой утрате его функции, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и лечения данной патологии.

Активное развитие единой информационно-аналитической системы, объединяющей амбулаторную и стационарную сети, позволяет максимально полно взаимодействовать врачам разных специальностей в аспекте комплексного клиничко-инструментального обследования.

Совершенствующиеся с каждым годом ультразвуковые аппараты и компьютерные томографы позволяют в кратчайшие сроки максимально точно установить факт наличия тромбоза, локализовать его топографическое положение и протяженность, а также оценить жизнеспособность ишемизированного органа, что имеет определяющее значение при выборе тактики ведения пациента.

Заключение

Улучшение результатов лечения острых заболеваний мошонки и сохранение репродуктивного потен-

циала являются актуальной задачей современной андрологии.

Анализируя результаты лечения, представленные в данном клиническом примере, можно сделать вывод, что большее количество ошибок при дифференциальной диагностике тромбоза сосудов семенного канатика связано с трудностями оценки кровотока в страдающем органе ввиду низкоскоростного его характера и малого диаметра сосудов. Это зачастую вызывает необходимость ориентироваться на данные клинического осмотра и УЗИ, а не принимать доплерографию как «золотой стандарт» диагностики.

Только совокупное использование ультразвуковой доплерографии органов мошонки в сочетании с высокоинформативными методами лучевого исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) при диагностике тромбозов дает возможность с большой достоверностью установить нозологическую форму заболевания, персонифицировать лечебную тактику и объем хирургического вмешательства с учетом прогнозируемого риска осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vasconcelos-Castro S., Soares-Oliveira M., Campos J.M., Estevão-Costa J. Simultaneous testicular and appendix testis torsion: a novel clinically relevant association. *Pediatr Emerg Care* 2021;37(12):e868–e9. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001784
2. Whiteley M.S., Abu-Bakr O., Holdstock J.M. Testicular vein thrombosis mimicking epididymo-orchitis after suspected Covid-19 infection. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;9:2050313X211022425. DOI: 10.1177/2050313X211022425
3. Amador Robayna A., Rodríguez Talavera J., Ballesta Martínez B. et al. Deep vein thrombosis: a rare cause of acute testicular pain. Case report: literature review. *Urol Int* 2018;101(1):117–20. DOI: 10.1159/000486287
4. Bolat D., Gunlusoy B., Yarımoğlu S. et al. Isolated thrombosis of right spermatic vein with underlying Factor V Leiden mutation. *J Can Urol Assoc* 2016;10(9–10):E324–7. DOI: 10.5489/cuaj.3208
5. Doerfler A., Ramadani D., Meuwly J.Y., Jichlinski P. [Varicocele thrombosis: a rare etiology of testicular pain (In French)]. *Prog Urol* 2009;19(5):351–2. DOI: 10.1016/j.purol.2008.11.006
6. Gleason T.P., Belsara Z., Goff W.B. Sonographic appearance of left spermatic vein thrombosis simulating incarcerated inguinal hernia. *J Urol* 1993;150(5 Pt 1):1513–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35831-7
7. Anselme P. A case of spontaneous thrombosis of the pampiniform plexus of the testis. *Aust N Z J Surg* 1997;47(6):801–2. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1977.tb06628.x
8. Radulescu V. Management of venous thrombosis in the pediatric patient. *Pediatric Health Med Ther* 2015;6:111–9. DOI: 10.2147/PHMT.S65697
9. Lenz C.J., McBane R.D., Cohoon K.P. et al. Testicular vein thrombosis: incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. *Eur J Haematol* 2018;100(1):83–7. DOI: 10.1111/ejh.12985

Вклад авторов

С.И. Сулейманов, З.А. Кадиров, Д.А. Федоров, А.С. Бабкин, А.М. Агузаров, А.В. Бабкина: организация лечения и наблюдение за пациентом, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

S.I. Suleymanov, Z.A. Kadyrov, D.A. Fedorov, A.S. Babkin, A.M. Aguzarov, A.V. Babkina: organization of treatment and patient observation, review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>

З.А. Кадиров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

А.С. Бабкин / A.S. Babkin: <https://orcid.org/0000-0003-1570-1793>

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.

Статья поступила: 17.07.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.

Article received: 17.07.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-107-111



Парауретральная фиброаденома вульвы: клинический случай

М.Ю. Гвоздев^{1,2}, А.О. Арефьева¹⁻³, Е.А. Прилепская^{1,2}, Е.К. Лазарева¹, М.И. Дианов⁴, А.К. Ахмедов¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21;

³ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Оксана Анатольевна Арефьева oksadoc@yandex.ru

Фиброаденома вульвы – доброкачественная фиброэпителиальная опухоль, встречающаяся крайне редко. Мы представляем редкий клинический случай 49-летней пациентки с большой медленно растущей парауретральной фиброаденомой вульвы, подтвержденной результатами гистологического исследования.

В настоящем наблюдении описана редкая патология, явившаяся причиной расстройств мочеиспускания, что потребовало оперативного лечения с дальнейшим подтверждением доброкачественности процесса путем иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: фиброаденома вульвы, парауретральные образования

Для цитирования: Гвоздев М.Ю., Арефьева А.О., Прилепская Е.А. и др. Парауретральная фиброаденома вульвы: клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):107–111. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-107-111

Paraurethral fibroadenoma of the vulva: a clinical case

M.Y. Gvozdev^{1,2}, A.O. Arefyeva¹⁻³, E.A. Prilepskaya^{1,2}, E.K. Lazareva¹, M.I. Dianov⁴, A.K. Akhmedov¹

¹Department of Urology of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 10, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia;

³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia

Contacts: Oksana Anatolyevna Arefyeva oksadoc@yandex.ru

Fibroadenoma of the vulva is a benign fibroepithelial tumor that is extremely rare. We present a rare clinical case of a 49-year-old woman with a large slow-growing paraurethral fibroadenoma of the vulva, confirmed by histological examination.

This observation describes a rare pathology that contributed to urination disorders, which required surgical treatment and confirmation of the benign process by immunohistochemical examination.

Keywords: fibroadenoma of the vulva, paraurethral formations

For citation: Gvozdev M.Y., Arefyeva A.O., Prilepskaya E.A. et al. Paraurethral fibroadenoma of the vulva: a clinical case. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(3):107–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-107-111

Введение

Фиброэпителиальная опухоль вульвы развивается из аногенитальных маммоподобных желез, которые являются вариантом нормального строения аногенитальной области женщин и по гистологическому строению схожи с потовыми и молочными железами, состоит из железистого и стромального компонентов [1].

В мировой литературе описаны отдельные случаи фиброаденомы вульвы, их не более 100 с момента первого упоминания в 1932 г. Для урологов это заболевание представляет интерес в связи с необходимостью дифференцировать его с другими более часто встречающимися парауретральными образованиями, распространенность которых составляет 1–6 % среди женщин 20–60 лет [2]. К парауретральным образованиям относятся дивертикул, киста, карункул, кондилома, папиллома и полип уретры, пролапс слизистой уретры, уретроцеле и др. Хирургическое удаление парауретральных образований, в том числе и парауретральной фиброаденомы, является единственным радикальным методом лечения. Морфологическая верификация диагноза обязательна.

Клинический случай

Пациентка, 49 лет, проживающая в Москве, в 2021 г. впервые обратилась амбулаторно в консультативно-диагностический центр ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ» (за год до последующей госпитализации) с жалобами на наличие парауретрального образования.

Со слов пациентки, в 2012 г. при плановом гинекологическом осмотре было обнаружено безболезненное парауретральное образование. Заболевание протекало бессимптомно. Лечение не проводилось. С 2020 г. отметила недержание мочи при императивных позывах, однако к урологу пациентка не обращалась.

Обратившись в 2021 г. на кафедру урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России в ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», пациентка предъявляла жалобы на наличие парауретрального образования и недержание мочи при императивных позывах к мочеиспусканию, была настроена на динамическое наблюдение. После перенесенной коронавирусной инфекции отметила быстрое увеличение парауретрального образования в размерах, наличие кровянистых выделений из мочеполювых путей, усугубление симптоматики недержания мочи, частое мочеиспускание и жжение во влагалище во время менструации. В связи с вышеописанными жалобами обратилась повторно в 2022 г., спустя год после 1-го визита. Была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ» для планового оперативного лечения.

Пациентка была обследована в соответствии со стандартными амбулаторными и госпитальными протоколами.

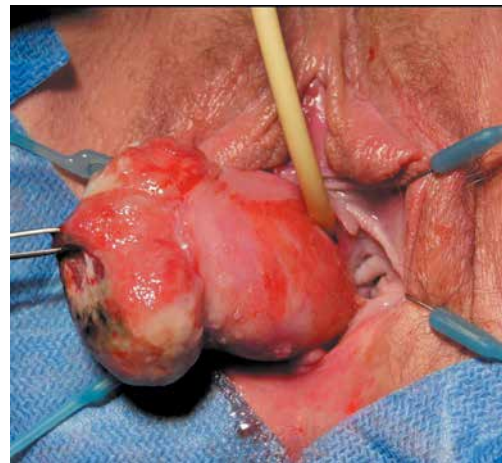


Рис. 1. Вид при осмотре в гинекологическом кресле. По правой полуокружности уретры визуализируется парауретральное образование размерами $6 \times 5 \times 3$ см (фиброаденома вульвы)

Fig. 1. View during examination in a gynecological chair. Along the right semicircle of the urethra, a paraurethral formation with dimensions of $6 \times 5 \times 3$ cm (fibroadenoma of the vulva) is visualized

При осмотре обращало на себя внимание наличие парауретрального образования размерами $6 \times 5 \times 3$ см, расположенного по правой полуокружности уретры, с признаками поверхностного некроза тканей, легко кровоточащего при контакте с инструментом (рис. 1).

По результатам обследования сопутствующей патологии не выявлено. Пациентка подготовлена к операции.

Выполненная операция. Под спинномозговой анестезией в положении пациентки для гинекологических операций влагалище обнажено в зеркалах. При детальном осмотре под наркозом обращало на себя внимание то, что парауретральное образование смещает уретру левее средней линии. Циркулярным разрезом слизистой преддверия влагалища вокруг основания образования выполнены его мобилизация и иссечение единым конгломератом (рис. 2).

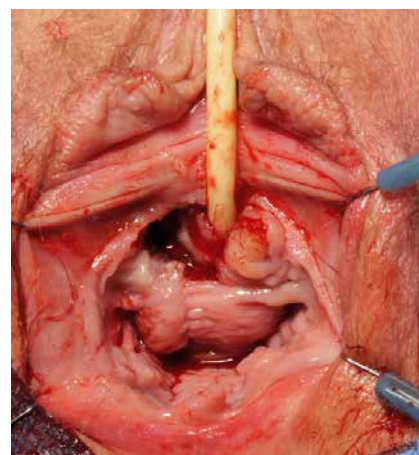


Рис. 2. Состояние после удаления фиброаденомы

Fig. 2. Condition after removal of fibroadenoma

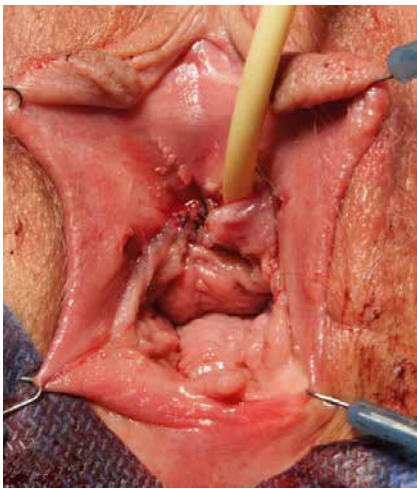


Рис. 3. Итоговый вид после операции. Ложе удаленного парауретрального образования ушито узловыми швами

Fig. 3. The final view after the operation. The bed of the removed paraurethral formation is sutured with nodular sutures

Ложе ушито 3 рядами швов рассасывающимся шовным материалом. Целостность влагалища восстановлена узловыми швами (рис. 3). Целостность уретры сохранена. Мочевой пузырь дренирован постоянным уретральным катетером Фолея № 18 на 5 дней.

Выполнено патогистологическое исследование операционного материала:

- макропрепарат представляет собой четко ограниченный узел передней стенки влагалища бледно-розового цвета с участками некроза, покрытый фибрином, с гладкой, влажной, блестящей поверхностью, эласти-

ческой консистенции, размерами $6 \times 5 \times 3$ см; на срезе ткань образования белесоватого цвета, определяются кистозные расширения диаметром от 1 до 0,6 см;

- микропрепарат: в исследуемом материале эпителиально-стромальное образование. Эпителиальный компонент представлен железами щелевидной формы с кистозно-расширенными просветами, переполненными белковым секретом, что является признаком секреции, и выстланными мономорфным кубическим и цилиндрическим эпителием (рис. 4). Стромальный компонент представлен волокнистой фиброзной тканью с очаговым отеком и фибробластами овальной и звездчатой формы, большим количеством сосудов (рис. 5).

В целях подтверждения природы образования (сходство с железистой тканью молочных желез) и исключения злокачественного процесса выполнено иммуногистохимическое исследование. В подобном случае клетки эпителиального компонента фиброэпителиальной аденомы при иммуногистохимическом исследовании должны экспрессировать стероидные гормоны (рецепторы к эстрогенам, пролактину, андрогенам), а также GCDFP-15, маммаглобин и маркеры, отражающие иммунофенотип эпителия молочной железы. В описываемом случае по данным иммуногистохимии в контрольном гистологическом срезе, окрашенном гематоксилином и эозином, определяется фрагмент вульвы с покровом из многослойного плоского ороговевающего эпителия с фокусом изъязвления с наличием опухоли, частично представленной переплетающимися пучками из веретеновидных клеток, с умеренно полиморфными округлыми и вытянутыми ядрами, единичными митозами без патологических форм, без некрозов; среди веретеновидных клеток определяются сдавленные желе-

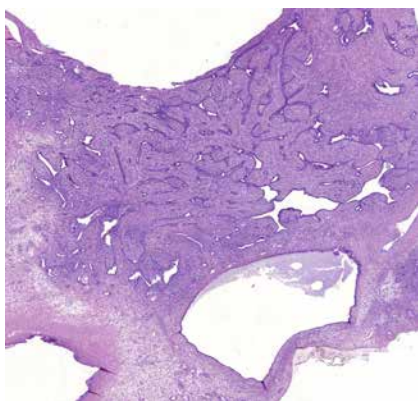


Рис. 4. Фиброаденома вульвы. Железистый компонент, сходный с фиброаденомой молочной железы, микроскопически характеризуется пролиферацией железистой ткани. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Fibroepithelial adenoma of mammary glands. The glandular component, similar to breast fibroadenoma, is microscopically characterized by proliferation of glandular tissue. Stained with hematoxylin and eosin

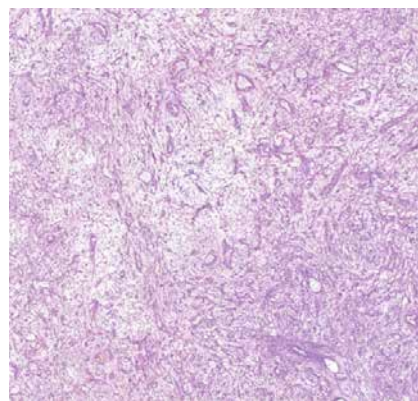


Рис. 5. Фиброаденома вульвы. Стромальный компонент, сходный с фиброаденомой молочной железы, микроскопически характеризуется пролиферацией фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 5. Fibroadenoma of the vulva. The stromal component, similar to breast fibroadenoma, is microscopically characterized by proliferation of fibrous tissue. Stained with hematoxylin and eosin

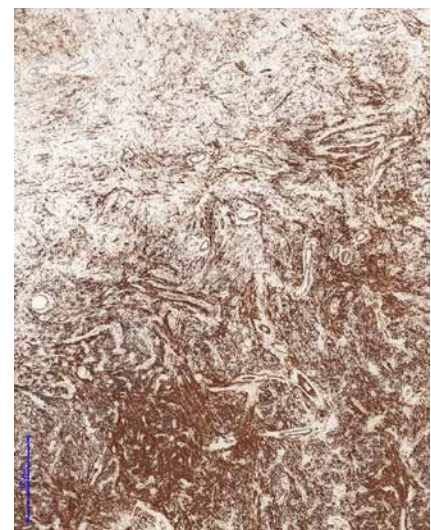


Рис. 6. Иммунопрофиль фиброаденомы вульвы. Выраженная ядерная экспрессия эстрогеновых рецепторов

Fig. 6. Immunoprofile of fibroadenoma of the vulva. Pronounced nuclear expression of estrogen receptors

зистые структуры, покрытые призматическим эпителием без атипии, с фокусами плоскоклеточной метаплазии (рис. 6).

Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали диффузную выраженную цито-



Рис. 7. Вид при гинекологическом осмотре через 1 год после операции удаления фиброаденомы вульвы

Fig. 7. View during gynecological examination a year after surgery to remove the fibroadenoma of the vulva

плазматическую реакцию в веретенклеточном компоненте, диффузную выраженную ядерную реакцию в веретенклеточном компоненте рецепторов к эстрогенам, негативную реакцию в эпителиальном компоненте, негативную реакцию в опухолевых клетках CD34.

Таким образом, иммуногистохимическое исследование подтвердило маммоподобную природу фиброаденомы вульвы у нашей пациентки и доброкачественность процесса.

Пациентка осмотрена через несколько месяцев после операции; отмечала эпизоды дизурии и изменение направления струи мочи. При осмотре спустя год осмотрена повторно (рис. 7), жалоб не предъявляла.

Заключение

Публикаций, посвященных описанию клинических случаев фиброаденомы вульвы, немного [3, 4], что связано с редкой встречаемостью данного заболевания. Фиброэпителиальные опухоли аногенитальных желез редки, гистологически имитируют строение новообразований молочных желез. Описанный нами клинический случай фиброаденомы вульвы представляет интерес для урологов и гинекологов, так как образование является редким и отличается особым морфологическим строением. Фиброэпителиальные опухоли аногенитальных маммоподобных желез расширяют представление урологов о парауретральных образованиях [5]. Их необходимо включать в ряд дифференциальных диагнозов парауретральных образований у женщин.

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

1. Van der Putte S.C. Anogenital “sweat” glands. Histology and pathology of a gland that may mimic mammary glands. *Am J Dermatopathol* 1991;13(6):557–67. DOI: 10.1097/00000372-199113060-00006
2. Анисимов А.В. Диагностика и лечение доброкачественных парауретральных образований у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 93 с.
Anisimov A.V. Diagnosis and treatment of benign paraurethral formations in women. Abstract of dis. ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. 93 p.
3. Moore M., McKenna M., Mandavilli S., McCluggage W.G. Fibroadenoma-like lesion of the vagina: a description of 2 cases of a previously unreported entity. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37(2):141–6. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000399
4. Blaivas J.G., Flisser A.J., Bleustein C.B., Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):842–7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000124848.63750.e6
5. Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А., Забродина Н.Б., Васильева М.А. Парауретральные образования у женщин. Методические рекомендации. М.: АБВ-пресс, 2019. 45 с.
Gvozdev M.Yu., Arefyeva O.A., Zabrodina N.B., Vasilyeva M.A. Paraurethral formations in women. Methodical recommendations. Moscow: ABC-press, 2019. 45 p.

Вклад авторов

М.Ю. Гвоздев: консультирование и хирургическое лечение пациентки, научное редактирование текста статьи;
О.А. Арефьева: консультирование пациентки, разработка дизайна статьи, редактирование текста статьи;
Е.А. Прилепская: морфологическое исследование операционного материала;
Е.К. Лазарева: консультирование пациентки, редактирование текста статьи;
М.И. Дианов: консультирование пациентки, написание текста статьи;
А.К. Ахмедов: консультирование пациентки.



Authors' contribution

M.Y. Gvozdev: consulting and surgical treatment of the patient, scientific editing;
O.A. Arefieva: consulting the patient, developing the design of the article, editing of the article;
E.A. Prilepskaya: morphological study of surgical material;
E.K. Lazareva: consulting the patient, editing of the article;
M.I. Dianov: consulting the patient, article writing;
A.K. Akhmedov: consulting the patient.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Гвоздев / M.Y. Gvozdev: <https://orcid.org/0000-0001-8684-9336>
А.О. Арефьева / O.A. Arefieva: <https://orcid.org/0000-0003-2309-2094>
Е.А. Прилепская / E.A. Prilepskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6218-7104>
Е.К. Лазарева / E.K. Lazareva: <https://orcid.org/0009-0004-0634-088X>
М.И. Дианов / M.I. Dianov: <https://orcid.org/0000-0003-1608-1688>
А.К. Ахмедов / A.K. Akhmedov: <https://orcid.org/0009-0005-1380-8783>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.