

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

2022 / ТОМ 23

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№3

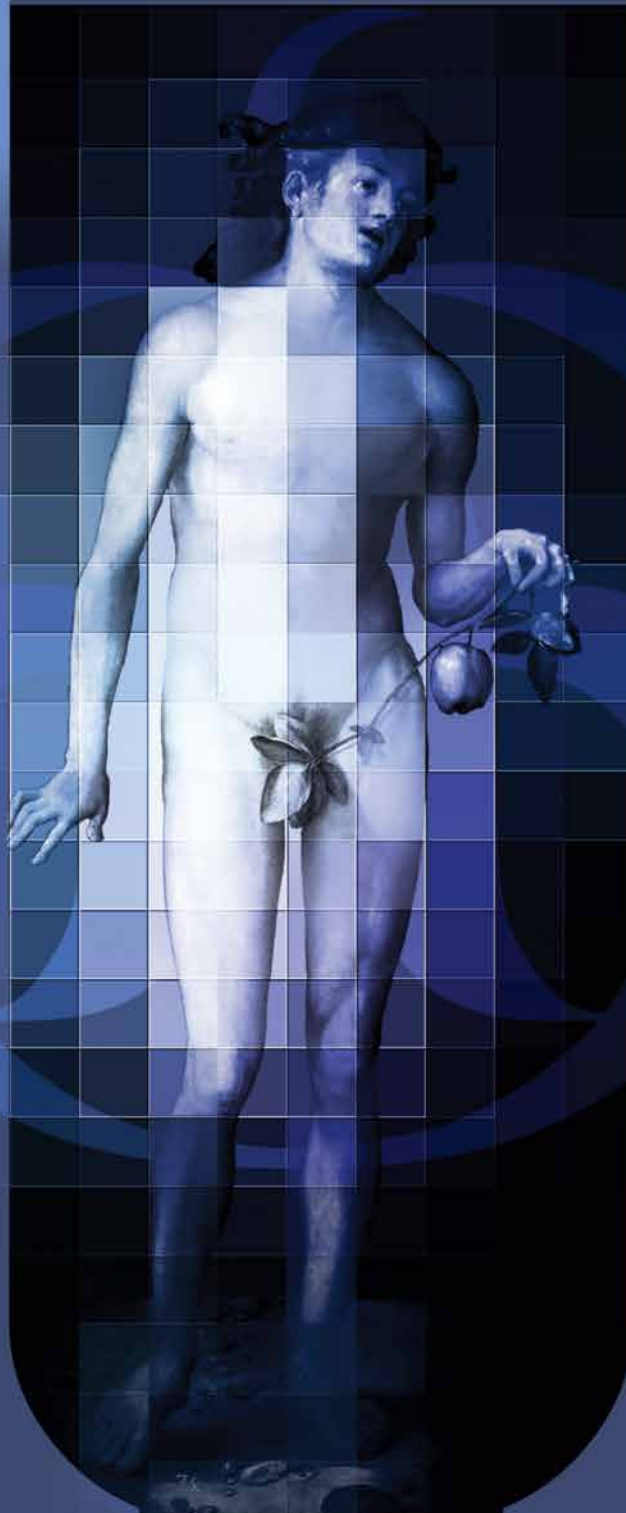
Издается с 2000 г.

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



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 23
№ 3
2 0 2 2

Учредитель:
Профессиональная ассоциация андрологов России

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.

Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор **Е.М. Печерская**
Дизайн и верстка **Е.В. Степанова**

**Корректоры Т.Н. Помилуйко,
Е.С. Самойлова**

**Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru**

**Руководитель проекта
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru**

*Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г.
выдано Министерством Российской
Федерации по делам печати,*

*телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.*

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

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

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

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

Андрология и генитальная хирургия.
2022. Том 23. № 3. 1–128.
Сдано в печать: 08.09.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 91731.

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19.

Тираж 4000 экз. Бесплатно.

www.agx.abvpress.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей.

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

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала.

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

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

2. ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДНЯЯ СТРАНИЦА

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

Пример оформления первой страницы

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

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

*²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
Контакты: Иван Иванович Иванов i.ivanov@gmail.com*

Последняя страница должна содержать:

- 1) сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - ▶ фамилия, имя, отчество полностью;
 - ▶ занимаемая должность;
 - ▶ ученая степень, ученое звание;
 - ▶ персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>);
 - ▶ персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp);
 - ▶ контактный телефон, адрес электронной почты.
- 2) сведения о каждом из соавторов:
 - ▶ фамилия, имя, отчество полностью;

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

3. ПОЛИГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Работы подаются в форматах DOCX, RTF, DOC. Шрифт Times New Roman, межстрочный 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 статью 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., Супонова 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. Vodin. 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 опу-

бликован в других изданиях, автор обязан предоставить в редакцию разрешение 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 соответству-

ющих 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.



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)

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

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)

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, первый проректор – проректор по научной работе 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)

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)

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)

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)

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)

Древаль Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Секция детской урологии-андрологии

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

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



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

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 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

Жуков Олег Борисович, член-корреспондент РАЕН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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 мужской репродукции и лабораторной диагностики

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)

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)

Монгорси Франческо, профессор, руководитель урологической клиники Университета Вита-Салуте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

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

Соколыцкий Михаил Мионович, 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. 23
№ 3
2 0 2 2

FOUNDED IN 2000

Founder:
Professional Association
of Andrologists of Russia

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

Articles should be sent
androur@yandex.ru

Editor E.M. Pecherskaya
Proofreader T.N. Pomiluyko,
E.S. Samoylova
Designer and maker-up 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.
2022. Vol. 23. No 3. 1–128.
Submitted: 08.09.2022.

© PH "ABV-Press", 2022

Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.

4000 copies. Free distribution.

www.agx.abvpress.ru



EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

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

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

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

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

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

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)

Kostin Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, First Vice-Rector – Vice-Rector for Scientific Affairs, 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)

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)

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)

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).

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)

Dreval Alexandr V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Clinical Endocrinology Department of the Faculty of Doctors Improvement, Head of Therapeutic Endocrinology Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Section of pediatric urology-andrology

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

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



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

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, Venereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (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. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Section of neuroandrology

Zhukov Oleg B., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment 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)

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 male reproduction and laboratory diagnosis

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)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ ОНЛАЙН

Дайджест мировых публикаций 18

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

О.И. Братчиков, П.А. Дубонос, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова

Механизмы окислительного стресса в патогенезе хронического бактериального простатита (обзор литературы) 19

И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская

Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии. 29

Л.О. Севергина, П.В. Глыбочко, И.А. Коровин, Л.М. Рапопорт, А.В. Беляков, А.И. Крюкова, С.М. Ефимочкина, А.Г. Яворовский, Д.Г. Цариченко, Д.О. Королев

Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы, включая ассоциации с гормональным статусом пациента и поствакцинальные реакции 41

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова

Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. 48

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Р.В. Назаренко, В.М. Здановский

Классификация патозооспермии по степени тяжести у пациентов с бесплодием 54

Н.П. Наумов, Т.В. Шатылко, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Р.И. Сафиуллин

Агглютинация сперматозоидов и время разжижения эякулята как негативный прогностический фактор при ICSI 61

Т.М. Сорокина, Е.Е. Брагина, Е.А. Сорокина, А.О. Седова, М.И. Штаут, Л.Ф. Курило, В.Б. Черных

Исследование влияния инфекции COVID-19 на фрагментацию ДНК в сперматозоидах 72

А.Э. Васильев, О.Б. Жуков, С.Т. Цай, А.Н. Сулима

Мигренозная цефалгия и тазовый конгестивный синдром. Существует ли связь? 85

А.В. Аникиев, Д.Н. Бровин, Д.М. Бабаева, В.П. Владимирова, О.Ю. Реброва, Н.Г. Мокрышева

Критерий неинвазивной оценки высокого уретровлагинального слияния у пациенток с урогенитальным синусом в пубертатном возрасте. 93

П.С. Кызласов, Е.С. Губанов, Е.А. Гринь, Н.А. Нашивочникова, С.С. Красняк

Результаты обсервационного исследования эффективности комплексной пероральной терапии болезни Пейрони в клинической практике 102

И.В. Тихонов, И.И. Титяев, Д.С. Касьянов, Р.Х. Чекушин, К.В. Удалов

Эффективность системного подхода в комплексном лечении конгестивного простатита с синдромом хронической тазовой боли 109

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

М.С. Мосоян, Д.А. Федоров, А.А. Васильев

Новый метод латеральной фиксации шейки мочевого пузыря при робот-ассистированной радикальной простатэктомии для улучшения раннего удержания мочи. 115

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.С. Григорьев, В.В. Пасов, В.А. Коротков, М.Р. Касымов, Л.В. Тивкова, Н.П. Наумов

Хирургическое лечение поздних лучевых повреждений мягких тканей крестцово-копчиковой и перианальной областей, сформировавшихся в результате комплексного лечения рака анального канала (клиническое наблюдение) 122



CONTENTS

WORLD ANDROLOGY ONLINE

Digest of international publications.	18
--	----

REVIEW

<i>O.I. Bratchikov, P.A. Dubonos, I.A. Tyuzikov, E.A. Schumakova</i> Mechanisms of oxidative stress in the pathogenesis of chronic bacterial prostatitis (literature review)	19
<i>I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya</i> Prostate diseases: pathogenetic bases and therapeutic possibilities of entomotherapy	29
<i>L.O. Severgina, P.V. Glybochko, I.A. Korovin, L.M. Rapoport, A.V. Belyakov, A.I. Kryukova, S.M. Efimochkina, A.G. Yaworovsky, D.G. Tsarichenko, D.O. Korolev</i> Mechanisms of SARS-CoV-2 virus effects on prostate tissues, including associations with patient hormonal state and postvaccination reactions	41
<i>E.A. Efremov, E.V. Kasatonova</i> Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment	48

ORIGINAL REPORT

<i>R.V. Nazarenko, V.M. Zdanovskiy</i> Classification of pathozoospermia in infertile men	54
<i>N.P. Naumov, T.V. Shatylo, S.I. Gamidov, A.Y. Popova, R.I. Safiullin</i> Sperm agglutination and ejaculate liquefaction time as negative prognostic factor in ICSI	61
<i>T.M. Sorokina, E.E. Bragina, E.A. Sorokina, A.O. Sedova, M.I. Shtaut, L.F. Kurilo, V.B. Chernykh</i> Investigation of the effect of COVID-19 infection on sperm DNA fragmentation	72
<i>A.E. Vasilyev, O.B. Zhukov, S.T. Tsay, A.N. Sulima</i> Migraine and pelvic congestion syndrome. Is there a connection?	85
<i>A.V. Anikiev, D.N. Brovin, D.M. Babaeva, V.P. Vladimirova, O.Yu. Rebrova, N.G. Mokrysheva</i> Criteria for noninvasive evaluation of high urethrovaginal fusion in patients with urogenital sinus at puberty	93
<i>P.S. Kyzlasov, E.S. Gubanov, E.A. Grin, N.A. Nashivochnikova, S.S. Krasnyak</i> The results of an observational study of the effectiveness of complex oral therapy of Peyronie's disease in clinical practice	102
<i>I.V. Tikhonov, I.I. Tityaev, D.S. Kasyanov, R.H. Chekushin, K.V. Udalov</i> The effectiveness of a systematic approach in the complex treatment of congestive prostatitis with chronic pelvic pain syndrome	109

SURGICAL TECHNIQUES

<i>M.S. Mosoyan, D.A. Fedorov, A.A. Vasiliev</i> A novel method of bladder neck fixation during robot-assisted radical prostatectomy	115
---	-----

CLINICAL CASE

<i>N.S. Grigoriev, V.V. Pasov, V.A. Korotkov, M.R. Kasymov, L.V. Tivkova, N.P. Naumov</i> Surgical treatment of late radiation injury of the soft tissues of the sacrococcygeal and perineal areas caused by combination treatment of the anal canal (clinical observation)	122
--	-----



Мировая андрология онлайн / World andrology online

Дайджест мировых публикаций

Digest of international publications

Сегодня цифровые технологии обеспечивают реализацию одного из главных принципов обмена информацией – быстроту 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.



No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of men recovering from coronavirus disease 2019
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028220303848>



Disaster preparedness in assisted reproductive technology
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222003843>



Relationship between paternal factors and paternal fetal aneuploidy
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028222002618>



Systematic review of the impacts of climate change on reproductive health
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222003831>



Reproductive medicine in a changing climate: a call for prevention through leadership
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222003880>



Antigen unmasking does not improve visualization of phospholipase C zeta in human sperm
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893574/>



Message from the President of the American Society for Reproductive Medicine
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222004162>



Microbiota and cytokines of the sperm of healthy and infertile men
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23993888/>



Sperm flagellum 2 (SPEF2) is required for the assembly of sperm flagella in humans
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79925>



Magnetically activated cell sorting of non-apoptotic spermatozoa with a high DNA fragmentation index improves live birth rate and shortens IVF/ICSI transfer cycles
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708718/>



Diagnosis, treatment, outcome, and causes of delayed treatment of cryptorchidism with torsion in children: a 16-year retrospective study at a large pediatric medical center
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34916477/>



Sexual, physical and general side effects in patients treated with 5 α -reductase inhibitors: a systematic review and meta-analysis
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34747724/>

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-19-28



Механизмы окислительного стресса в патогенезе хронического бактериального простатита (обзор литературы)

О.И. Братчиков¹, П.А. Дубонос¹, И.А. Тюзиков², Е.А. Шумакова¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

²Медицинский центр «Тандем-Плюс»; Россия, Ярославль 150000, Первомайский пер., 3в

Контакты: Олег Иванович Братчиков bratov45@mail.ru

В обзорной статье на основе результатов современных клинично-экспериментальных исследований рассматриваются общие вопросы патофизиологии окислительного стресса как универсального патогенетического фактора заболеваний человека, а также частные патофизиологические аспекты окислительного стресса на примере хронического бактериального простатита. Отдельно освещены наиболее изученные механизмы окислительного стресса в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса, связанного с хроническим бактериальным простатитом, которые способствуют возникновению и персистенции окислительных нарушений в предстательной железе и нарушают полноценное восстановление ее анатомо-функционального состояния после перенесенного воспаления с потенциально негативным влиянием на результаты стандартной фармакотерапии хронического бактериального простатита.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, окислительный стресс, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, мембранопатии, антиоксидантная система защиты, антиоксиданты

Для цитирования: Братчиков О.И., Дубонос П.А., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А. Механизмы окислительного стресса в патогенезе хронического бактериального простатита (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):19–28. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-19-28

Mechanisms of oxidative stress in the pathogenesis of chronic bacterial prostatitis (literature review)

O.I. Bratchikov¹, P.A. Dubonos¹, I.A. Tyuzikov², E.A. Schumakova¹

¹Kursk State Medical University; 3 Karla Marksa St., Kursk 305041, Russia;

²Medical Center "Tandem-Plus"; 3v Pervomayskiy Ln., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Oleg Ivanovich Bratchikov bratov45@mail.ru

The review article, based on the results of modern clinical and experimental studies, discusses general issues of the pathophysiology of oxidative stress as a universal pathogenetic factor of human diseases and particular pathophysiological aspects of oxidative stress on the example of chronic bacterial prostatitis. Separately, the most studied mechanisms of oxidative stress in the pathogenesis of the infectious and inflammatory process associated with chronic bacterial prostatitis are highlighted, which contribute to the occurrence and persistence of oxidative disorders in the prostate gland and disrupt the full restoration of its anatomical and functional state after inflammation with a potentially negative effect on the results of standard chronic bacterial prostatitis pharmacotherapy.

Keywords: chronic bacterial prostatitis, oxidative stress, reactive oxygen species, lipid peroxidation, membranopathy, antioxidant defense system, antioxidants

For citation: Bratchikov O.I., Dubonos P.A., Tyuzikov I.A., Schumakova E.A. Mechanisms of oxidative stress in the pathogenesis of chronic bacterial prostatitis (literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-19-28



Введение

Несмотря на сравнительно небольшой (5 %) удельный вес хронического бактериального простатита (ХБП) в общей структуре воспалительных заболеваний предстательной железы, он по-прежнему привлекает внимание клиницистов и исследователей, поскольку многие аспекты его патогенеза остаются не до конца изученными, а применяемые стандартные методы этиотропной антимикробной химиотерапии далеко не всегда эффективны, что обуславливает повышение риска рецидивов заболевания и существенное снижение качества жизни мужчин с данной патологией [1–4].

В настоящее время приходит понимание того, что в патогенезе и исходах лечения ХБП огромную роль играют не только прямые и/или косвенные негативные эффекты собственно патогенов в предстательной железе (инфекционно-воспалительные механизмы). При данной форме заболевания в процессе взаимодействия инфекционного агента с клетками предстательной железы неминуемо активируется множество каскадных цепных биохимических реакций неинфекционно-воспалительной и неинфекционно-невоспалительной природы, которые либо инициируются патогенами, а в дальнейшем протекают даже после их эрадикации из ткани предстательной железы на фоне курсов антибиотиков, либо исходно существовали, а бактериальное обсеменение только усугубило нарушения простатического клеточно-тканевого метаболизма. Это отражает мультифакторность патогенеза ХБП, в рамках которого осуществляется тесное взаимодействие инфекционных и неинфекционных механизмов [5–8].

В настоящее время в качестве одного из универсальных неинфекционных механизмов клеточного повреждения, тесно ассоциированных с инфекционно-воспалительными процессами, рассматривается окислительный стресс (ОС). Согласно данным современной литературы, инфекционная агрессия в клетке неизбежно сопровождается активацией в ней окислительно-восстановительных реакций, лежащих в основе механизмов врожденного и приобретенного клеточно-гуморального иммунитета и направленных на борьбу с инфекционным агентом. При этом в разной степени активируются все составляющие так называемой антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) клетки, прежде всего ключевые высокоспециализированные антиоксидантные ферменты, представленные во всех клетках организма (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза). Результатом ответа клетки на инфекционное поражение становятся одновременное накопление в ней свободных радикалов и усиление реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), прежде всего в мембранах клеток (клеточные мембранопатии). Одновременно с этим развивается клеточная гипоксия вследствие выраженных нарушений функций митохондрий, которые при избытке

свободных радикалов не в состоянии адекватно выполнять свои главнейшие клеточные функции детоксикации и синтеза энергии (митохондриальная дисфункция). Данные нарушения и составляют патофизиологическую сущность ОС. Дальнейшее развитие неблагоприятных гомеостатических событий в клетке при усилении ОС связано с выходом лизосомальных ферментов внутрь клетки, накоплением внутри клетки ионов кальция, закислением клетки (внутриклеточный ацидоз), нарушением клеточной рецепции и перцепции (арефлексия клетки), апоптозом, некрозом и смертью клетки [9, 10].

Таким образом, возникающие на фоне инфекционного воспаления многообразные нарушения оксидативного статуса клетки, с одной стороны, являются прямым следствием данной инфекции, с другой стороны, дополнительно усиливаются при проведении антимикробной химиотерапии и, кроме того, способны длительно персистировать в клетке даже после полноценной эрадикации возбудителя, поддерживая в ней стойкие анатомо-функциональные нарушения, мешающие полноценному восстановлению структуры и функций клетки после перенесенной инфекции и снижающие ее устойчивость к новой инфекции [11]. Такой же «патологический патогенетический порочный круг» описан в литературе и в отношении ХБП, поэтому включение в современные стандартные схемы его фармакотерапии антиоксидантов, по мнению ведущих экспертов, представляется целесообразной и необходимой опцией с точки зрения улучшения результатов стандартного лечения и более полноценной ликвидации резидуальных оксидативных нарушений, препятствующих нормальному течению клеточных компенсаторно-восстановительных механизмов в предстательной железе (саногенезу) [12, 13].

Общие вопросы патофизиологии окислительного стресса

В последние десятилетия в урологию для объяснения мультифакторного патогенеза профильных заболеваний приходят универсальные общебиологические теории старения и клеточной патологии, которые позволяют более глубоко и фундаментально оценить все происходящие в предстательной железе патофизиологические процессы и найти пути более эффективного решения проблемы диагностики и фармакотерапии ХБП в рамках интегративного и междисциплинарного подходов.

Одной из таких теорий, наиболее популярных и обоснованных, и поэтому широко применяющихся в современной медицине, является теория свободных радикалов, или теория ОС, впервые сформулированная в 50-х годах XX в. D. Harman. В рамках этой теории была выдвинута гипотеза, в соответствии которой имеются некие общие механизмы, модифицируемые генетическими и негенетическими факторами, приводящие

к аккумуляции эндогенных активных молекул — свободных радикалов кислорода — во всех клетках человеческого организма в связи с возрастом и старением. Эта гипотеза к настоящему времени получила свое достоверное подтверждение [14, 15].

В современной научной литературе ОС рассматривается как один из универсальных патогенетических механизмов большинства заболеваний человека и его старения по причине этиологической мультифакторности, патогенетической мультиорганныости и клинического разнообразия индуцируемой им патологии, включая различные заболевания предстательной железы [16–18].

Окислительный стресс в широком смысле слова трактуется как проявления на системном, органном и клеточном уровнях избыточных окислительно-восстановительных реакций, приобретающих неконтролируемый каскадный характер в связи с неконтролируемым (избыточным) поступлением извне свободных радикалов или их эндогенной гиперпродукцией, что неизбежно приводит к истощению и декомпенсации АОСЗ клеток с последующим развитием и прогрессированием мультиорганный патологии [19–21]. Иными словами, при ОС в норме протекающие окислительно-восстановительные реакции теряют свойства физиологически адекватных и полезных организму и становятся патологическими, приводя к тяжелым органным и клеточным нарушениям [22]. В условиях любого ОС существенно усиливается ПОЛ, вызывающее разнообразные повреждения во всем организме, прежде всего в мембранах клеток (мембранопатия) [23]. Как отмечено выше, одновременно с этим развивается клеточная гипоксия, обусловленная митохондриальной дисфункцией — нарушением функций митохондрий, которые из-за избытка свободных радикалов не в состоянии адекватно выполнять функции детоксикации и синтеза энергии. К активации реакций ПОЛ может приводить совершенно любой экзогенный или эндогенный фактор, но чаще всего ПОЛ-индуцирующими факторами являются стрессы любого происхождения, ишемия, реперфузия тканей (реперфузионный синдром), воспаление (асептическое (цитокиновое) или инфекционно-бактериальное), а также недостаточная активность АОСЗ вследствие дефицита эндогенных антиоксидантов. Развитие неблагоприятных гомеостатических событий в клетке при усилении ОС является прямым следствием мембранопатии и митохондриальной дисфункции (выход лизосомальных ферментов внутрь клетки, накопление внутри клетки ионов кальция, закисление клетки, нарушение клеточной рецепции и перцепции, апоптоз, некроз клетки и др.), которые приводят сначала к функциональной, а при сохранении и особенно усилении ОС — к органической клеточной патологии [24, 25].

Частные вопросы патофизиологии окислительного стресса при хроническом бактериальном простатите

В течение последних десятилетий стали накапливаться доказательные данные, подтверждающие важную роль ОС в патогенезе ХБП [26–28]. Согласно данным доступной литературы, нарушения окислительного баланса предстательной железы при ХБП могут реализоваться по различным патофизиологическим сценариям [29].

Активные формы кислорода (АФК). Источниками АФК как наиболее частой популяции свободных радикалов в секрете предстательной железы могут быть прежде всего лейкоциты. Как известно, они присутствуют в незначительных количествах в секрете предстательной железы в норме, но при инфекционно-воспалительных заболеваниях предстательной железы их уровень существенно повышается. Кроме того, источниками АФК в секрете предстательной железы являются непосредственно патогенные микроорганизмы, синтезирующие АФК в процессе своей жизнедеятельности, их токсины, а также антиспермальные антитела (АСАТ), образующиеся вторично в отношении микробных факторов агрессии [30–33]. Лейкоциты в физиологических условиях производят почти в 1000 раз больше АФК, чем сперматозоиды, и существует мнение, что такой высокий уровень продукции свободных радикалов лейкоцитами играет важную роль в механизмах клеточной защиты от инфекций и воспаления [34]. Увеличение количества лейкоцитов на фоне наличия инфекционных агентов в секрете достоверно ассоциируется с ухудшением оплодотворяющей способности эякулята [35].

Однако лейкоцитоз секрета предстательной железы может быть также результатом воздействия факторов неинфекционной природы, например следствием длительного сексуального воздержания, так называемой «компрессионной» патологии органов мошонки (варикоцеле, гидроцеле, пахово-мошоночные грыжи), или иметь асептическую воспалительную природу (например, при ожирении у мужчин), но в данном случае, как правило, секрет предстательной железы стерилен, т. е. при его микробиологических исследованиях инфекционный агент чаще всего не идентифицируется, что, однако, не исключает наличия в нем микроорганизмов, требующих особых условий культивирования (например, анаэробов и вирусов) [36, 37].

По данным большинства исследований, при ХБП существует прямая зависимость между количеством лейкоцитов и уровнем образования АФК [38, 39]. Однако некоторые авторы полагают, что нет существенного различия между концентрацией лейкоцитов в семенной плазме здоровых мужчин и мужчин с ХБП [40]. Тем не менее патогенные микроорганизмы в секрете пред-

стательной железы являются важнейшими продуцентами АФК [41].

При исследовании параметров оксидативного статуса семенной плазмы у мужчин с ХБП и без него было выявлено, что уровень промежуточных интермедиатов ПОЛ в семенной плазме у больных ХБП оказался в 2 и более раза выше, чем у мужчин без него, при этом в группе больных ХБП регистрировали максимальный дефицит защитных факторов АОСЗ. У мужчин же без воспаления в органах мочеполовой системы нарушения перекисного статуса были минимальными [42]. Индуцированный *Escherichia coli* инфекционно-воспалительный процесс в предстательной железе сопровождается усиленной миграцией лейкоцитов в предстательную железу, что приводит к существенному нарушению оксидативного баланса ее секрета на фоне существенного усиления образования АФК [43]. Кроме того, *Escherichia coli* может играть роль «иммунологического триггера», вызывая индукцию синтеза АСАТ, которые приносят дополнительный негативный вклад в нарушения оксидативного гомеостаза секрета предстательной железы [44, 45]. Следует отметить, что АСАТ способны перекрестно реагировать с бактериальными антителами, что свидетельствует о молекулярном сходстве между антигенами сперматозоидов и патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*) [46–48].

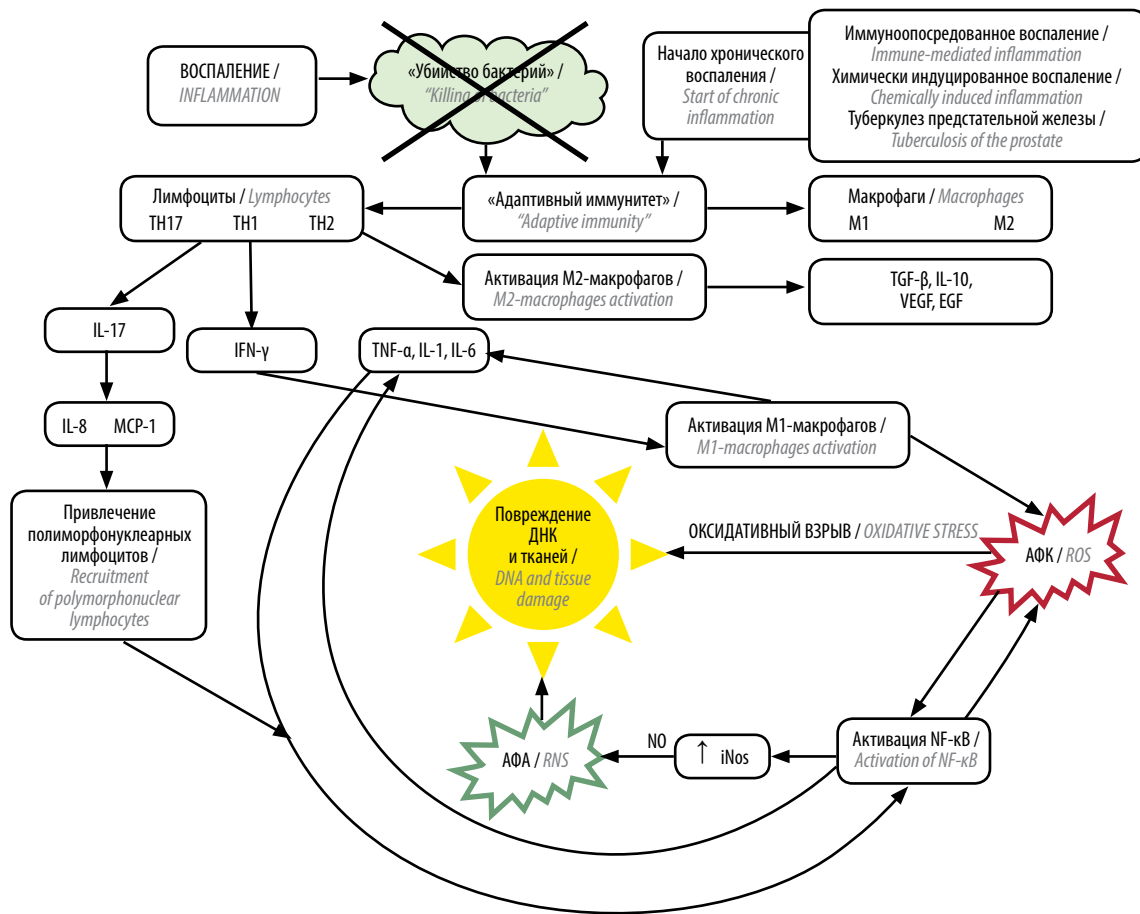
По данным В.А. Божедомова и соавт. (2012), одной из важнейших причин образования АСАТ при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у мужчин может быть также *Chlamydia trachomatis* [49]. Местом первичной иммунизации и продукции АСАТ в этом случае, очевидно, являются придатки яичка и предстательная железа [50]. В то же время существует точка зрения, что большинство микроорганизмов, присутствующих в репродуктивном тракте мужчин (включая уреоплазму и традиционную микробную флору кишечной группы), обычно не вызывают появления АСАТ, что можно объяснить различными особенностями взаимодействия микро- и макроорганизма у разных пациентов, однако эта точка зрения разделяется не всеми исследователями [51, 52]. Более того, в ряде исследований показано, что при ХБП, вызванном и *Ureaplasma urealyticum*, и *Chlamydia trachomatis*, существенно возрастает количество супероксидных радикалов в дериватах половых придаточных желез и, как следствие, в семенной плазме [53]. Кроме того, *Chlamydia trachomatis* в своей структуре имеет мембранный липополисахарид, который в 500 раз более активен, чем изоляты соответствующих липополисахаридов *Escherichia coli*, поэтому ее вклад в развитие оксидативных нарушений может быть гораздо существеннее, чем об этом принято думать [54].

Хроническое субклиническое (цитокиновое) воспаление. Гистопатологический профиль хронического простатита (ХП) показывает наличие инфильтрации лимфоцитами, более широко присутствующими в строме, непосредственно прилегающей к ацинусу предстательной железы, и более редко – в эпителии; макрофаги также присутствуют в значительных количествах как внутри желез, так и в промежуточной строме [55].

Макрофаги играют доминирующую роль при хронических воспалениях, поскольку они способствуют активации воспалительной реакции, секретируя цитокины и факторы роста и активируя другие клетки, в частности Т-клетки. В ходе воспалительного процесса макрофаги могут быть активированы как по классическому пути (макрофаги М1), так и по альтернативному пути (макрофаги М2). Активация макрофагов по классическому пути может быть вызвана микробным эндотоксином и цитокином интерфероном γ , продуцируемым Т-хелперами 1. Альтернативная активация макрофагов происходит после действия цитокинов – интерлейкинов 4, 5, 13, продуцируемых Т-хелперами 2 и другими типами клеток (тучные клетки, эозинофилы и Т-CD8⁺-клетки). Макрофаги обычно делят на макрофаги типов М1 и М2, при этом макрофаги М1 активно участвуют в воспалительной реакции, тогда как макрофаги М2 подавляют воспаление, продуцируя цитокин интерлейкин 10, и способствуют восстановлению и ремоделированию тканей путем высвобождения трансформирующего фактора роста β , фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эпидермального фактора роста (EGF) [56].

При неполноценной микробиологической эрадикации возбудителя из секрета предстательной железы после курса лечения воспаление в предстательной железе продолжает персистировать, но уже приобретает характер неинфекционного (асептического, или цитокинового), что сопровождается выработкой высоких количеств провоспалительных цитокинов и гиперпродукцией АФК с последующей активацией ядерного белка NF- κ B и экспрессией генов, кодирующих фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста β , интерферон γ , индуцибельную синтазу оксида азота (NO) (iNOS), что может привести к дополнительному повреждению клеток и тканей предстательной железы (см. рисунок) [57].

Усиление ПОЛ и мембранопатии. ПОЛ является нормальным метаболическим процессом, широко распространенным во всех клетках организма, и представляет собой одну из разновидностей свободнорадикального окисления, которая в качестве субстрата преимущественно использует ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов биологических мембран с образованием циклических эндоперекисей и гидроперекисей [58]. В качестве промежуточных продуктов процессов ПОЛ



Патогенетические цитокин-опосредованные механизмы хронического простатита [57]. IL – интерлейкин; IFN-γ – интерферон γ; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; TNF-α – фактор некроза опухоли α; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EGF – эпидермальный фактор роста; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; TH – Т-хелперы; NF-κB – ядерный фактор каппа В; АФК – активные формы кислорода; АФА – активные формы азота

Pathogenetic cytokine-mediated mechanisms of chronic prostatitis [57]. IL – interleukin; IFN-γ – interferon γ; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; TNF-α – tumor necrosis factor α; TGF-β – transforming growth factor β; VEGF – vascular endothelial growth factor; EGF – epidermal growth factor; iNOS – inducible NO synthase; TH – T-helpers; NF-κB – nuclear factor kappa B; ROS – reactive oxygen species; RNS – reactive nitrogen species

в клетках рассматриваются малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты, а конечными продуктами ПОЛ являются шиффовы основания. Благодаря регуляции со стороны компонентов АОСЗ в норме реакции ПОЛ (как и их метаболические продукты) в клетке поддерживаются на достаточно низком уровне, при этом процессы ПОЛ активно участвуют во многих физиологических и биохимических процессах организма (модификации биологических мембран, метаболизме NO, регуляции окислительного фосфорилирования, биосинтезе простагландинов и стероидных гормонов, контроле клеточного деления, в антимикробной системе фагоцитов), но усиливаются при любом повышении функциональной нагрузки на антиоксидантную активность клетки (увеличении содержания полиненасыщенных жирных кислот, катехоламинов, гипоксии, ишемии и т. д.) [59, 60]. Повышение антиоксидантной активности клетки не всегда является благо-

приятным признаком и может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся ОС, который в случае большой выраженности или перманентности окислительно-восстановительных процессов может закончиться неконтролируемой каскадной гиперпродукцией АФК и существенным истощением антиоксидантной активности клетки с негативными последствиями для ее метаболизма [61].

В настоящее время патофизиологическая роль свободнорадикальной агрессии в механизмах ХБП убедительно доказана в многочисленных клинико-экспериментальных исследованиях [62–66].

Так, М.И. Коган и соавт. (2006) сообщают о снижении на 15,6 % в сыворотке крови и повышении на 42,1 % в секрете предстательной железы и эякуляте активности СОД у больных хроническим абактериальным простатитом до лечения по сравнению с нормой. После терапии активность СОД в сыворотке крови, секрете предста-

тельной железы не отличалась от контрольных величин, а в эякуляте оставалась повышенной на 30,6 % [67]. По мнению авторов, изменение активности СОД и каталазы в сыворотке крови больных ХП свидетельствует о выраженном ферментативном дисбалансе, а параллельное повышение показателей СОД и каталазы в секрете предстательной железы и эякуляте — о развитии свободнорадикальной патологии. По мнению авторов, определение активности СОД или каталазы в секрете предстательной железы может являться биохимическим критерием эффективности лечения больных хроническим абактериальным простатитом [67].

По данным А.Т. Терешина и соавт. (2013), в основе прогрессирования воспалительного процесса в предстательной железе лежит снижение функциональной активности в системах протеаз-специфических ингибиторов, липопероксидации, пентозофосфатном цикле и нарастание степени угнетения АОСЗ [68]. По мнению этих же авторов, гипоксия предстательной железы способствует активации ПОЛ и нарушению функционирования иммунокомпетентных клеток, угнетению системы иммунитета, что ведет к длительному органному воспалению вследствие гипореактивного состояния иммунной системы, а также к накоплению продуктов свободнорадикального окисления и развитию вторичного иммунодефицитного состояния [68]. Кроме того, в ряде исследований показано, что при хроническом простатите антиоксидантная активность семенной плазмы уменьшается как у пациентов с лейкоцитоспермией, так и без нее [69, 70].

J.F. Zhou и соавт. (2006) установили, что у больных с ХБП по сравнению со здоровыми добровольцами существенно повышен плазменный уровень NO и малонового диальдегида, а уровень активности каталазы плазмы крови достоверно снижен [71]. R. Castiglione и соавт. (2014) сообщают о более высоком уровне продукции свободных радикалов, достоверно связанном с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов — маркеров ОС, в секрете предстательной железы больных ХБП по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин [72].

Дисфункция специализированных ферментных систем антиоксидантной защиты. Доступные данные литературы о динамике ключевых ферментов АОСЗ (СОД, каталазы и глутатионпероксидазы) в ходе развития и прогрессирования ХБП достаточно гетерогенны, а иногда и противоречивы, что не позволяет создать общую картину таких нарушений. Так, по данным М.А. Orsilles и соавт. (1998), в экспериментальных моделях аутоиммунного ХП при исследовании гомогенатов ткани предстательной железы наблюдалось существенное снижение активности каталазы при относительно стабильной концентрации СОД и глутатионпероксидазы [73]. Согласно результатам других исследований, активность СОД и каталазы в семенной плазме больных

ХП оказывается статистически значимо более низкой, чем у здоровых мужчин, но активность прооксидантных ферментов и усиление процессов ПОЛ в семенной плазме, напротив, возрастают, особенно в фазу активного воспаления [74].

М.И. Шатохин и соавт. (2011) при исходном обследовании пациентов с ХБП выявили у них повышенную концентрацию в плазме крови продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид), церулоплазмина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, С-реактивного белка, стабильных метаболитов NO и повышенную активность СОД на фоне сниженной активности плазменной каталазы [75].

S.C. Hou и соавт. (2010) при обследовании 120 мужчин с подтвержденным диагнозом ХП, разделенных на 3 группы в зависимости от его варианта (ХБП, абактериальные формы ХП категорий IIIA и IIIB), и мужчин контрольной группы не выявили достоверных различий между плазменной концентрацией СОД во всех 4 группах, однако плазменный уровень малонового диальдегида во всех 3 группах с ХП оказался статистически более высоким по сравнению с группой контроля, хотя между группами ХП и по данному показателю различий не наблюдалось [76]. В то же время активность СОД в секрете предстательной железы была существенно ниже у больных ХБП и ХП категории IIIA по сравнению с больными ХП категории IIIB и контрольной группой. Уровень малонового диальдегида в секрете предстательной железы был также существенно выше при ХБП и ХП IIIA категории по сравнению с ХП IIIB категории и контрольной группой. Авторы делают заключение, что механизмы ОС достоверно более выражены при ХБП и ХП IIIA категории по сравнению со здоровыми мужчинами. Они также предлагают использовать определение уровня СОД и малонового диальдегида в плазме крови и секрете предстательной железы как дополнительные критерии дифференциальной диагностики ХП [76].

При исследовании характера окислительных нарушений при различных формах ХП М. Gao и соавт. (2012) обнаружили, что плазменные уровни малонового диальдегида, NO и цинка оказались достоверно ниже при ХБП и ХП IIIA категории, в то время как активность СОД была выше у больных ХБП, в связи с чем авторы предлагают использовать показатели окислительного статуса и уровня цинка для дифференциальной диагностики различных вариантов ХП [77].

J.W. Park и соавт. (2016) в экспериментальной модели ХБП у 32 самцов крыс линии Wistar, полученной путем инстилляций в заднюю уретру суспензии *Escherichia coli* в дозе 10^8 КОЕ/мл, выявили повышение активности СОД в ткани предстательной железы [78].

В проспективном контролируемом исследовании Е. Кауа и соавт. (2017) при гистохимическом изучении биоптатов ткани предстательной железы у мужчин

с различными ее заболеваниями (рак, аденома и ХП) выявили статистически значимое различие с точки зрения активности ПОЛ между раком и доброкачественными заболеваниями предстательной железы [79]. У пациентов с раком предстательной железы и аденомой предстательной железы, в отличие от контрольной группы, были выявлены сниженные уровни фермента СОД, а повышенная активность каталазы установлена при всех трех заболеваниях. При этом никаких достоверных различий в уровне активности глутатионпероксидазы между группами больных зарегистрировано не было, за исключением группы аденомы предстательной железы и контрольной группы [79].

По данным некоторых клинико-экспериментальных исследований, плазменная активность СОД, каталазы и глутатионпероксидазы на фоне усиления реакций ПОЛ повышается на ранних стадиях ХБП, но в последующем, особенно при запоздалом лечении, на фоне дальнейшего прогрессирующего увеличения концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ уровень всех вышеописанных ключевых ферментов АОСЗ имеет тенденции к снижению, что отражает высокий риск развития ее декомпенсации и индукции оксидативных нарушений в предстательной железе, которые могут длительно в ней персистировать даже после курсов целенаправленной этиотропной терапии, препятствуя ее полноценному анатомо-функциональному восстановлению [80]. Мы полагаем, что эти данные наиболее логичны и объективны с точки зрения известной общепатологической стадийности протекания патофизиологических нарушений в АОСЗ клетки при ОС.

Заключение

В современной научной литературе концепция ОС широко используется для объяснения патогенетических механизмов большинства заболеваний человека по причине этиологической мультифакторности, патогенетической мультиорганности и клинического разнообразия индуцируемой им патологии. С этой точки зрения ХБП не является исключением. Очевидно, для более глубокого понимания его патогенеза и разработки эффективных методов фармакотерапии следует учитывать не только роль инфекционного агента, но и одновременно возникающие разнонаправленные нарушения оксидативного баланса в предстательной железе, которые способствуют утяжелению течения заболевания и повышают риски его рецидивов. Поэтому сегодня становится все очевиднее факт того, что для оптимизации и повышения эффективности традиционной этиотропной антибактериальной терапии, которая, безусловно, остается терапией 1-й линии при ХБП, целесообразно одновременно назначать патогенетические препараты с доказанной антиоксидантной активностью, поскольку универсальными клеточными механизмами воспаления в ткани предстательной железы являются в том числе патологически избыточные и каскадно протекающие окислительно-восстановительные реакции, составляющие патофизиологическую сущность ОС и привносящие дополнительный к инфекционному фактору негативный вклад в нарушения анатомо-функционального гомеостаза предстательной железы, на которые, к сожалению, даже самые современные антибиотики оказывать влияние просто не в состоянии по причине отсутствия у них таких фармакотерапевтических опций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Комментарии к клиническим рекомендациям. Урология. Под ред. Д.Ю. Пушкаря. М.: «ИД «АБВ-пресс», 2020. 500 с. Comments to clinical recommendations. Urology. Ed. by D.Yu. Pushkar. Moscow: "ID "ABV-press", 2020. 500 p. (In Russ.).
2. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с. Urology. National guidelines. Ed. by N.A. Lopatkina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1024 p. (In Russ.).
3. Простатит. Под ред. П.А. Щеплева. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с. Prostatitis. Ed. by P.A. Scheplev. Moscow: MEDpress-inform, 2007. 224 p. (In Russ.).
4. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с. Kul'chavenya E.V., Neymark A.I. Prostatitis. Diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 256 p. (In Russ.).
5. Молочков В.А., Ильин И.И., Молочкова Ю.В. Хронический уретрогенный простатит. М.: ООО «ИПЦ «Маска», 2015. 302 с. Molochkov V.A., Ilyin I.I., Molochkova Yu.V. Chronic urethrogenic prostatitis. M.: ООО "IPC "Maska", 2015. 302 p. (In Russ.).
6. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода. Экспериментальная и клиническая урология 2013;1:44–51. Tuzikov I.A., Grekov E.A., Kalinchenko S.Yu., Martov A.G. Optimization of diagnosis of inflammatory prostate disease using an interdisciplinary approach. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology 2013;1:44–51. (In Russ.).
7. Sandhu J., Tu H.Y.V. Recent advances in managing chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. F1000Research 2017;6(F1000 Faculty Rev):1747. DOI: 10.12688/f1000research.10558.1
8. Khan F.U., Ihsan A.U., Khan H.U. et al. Comprehensive overview of prostatitis. Biomed Pharmacother 2017;94:1064–76. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.016
9. Navarro-Yepes J., Burns M., Anandhan A. et al. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death *versus* survival. Antioxid Redox Signal 2014;21(1):66–85. DOI: 10.1089/ars.2014.5837
10. Kelley E.E., Paes A.M.A., Yadav H. et al. Interplay between oxidative stress and metabolism in signalling and disease 2016. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:7013972. DOI: 10.1155/2017/7013972
11. Lugin J., Rosenblatt-Velin N., Parapanov R., Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. Biol Chem 2014;395(2):203–30. DOI: 10.1515/hsz-2013-0241

12. Antioxidants in andrology. Trends in andrology and sexual medicine. 1st edn. Ed. by G. Balercia, L. Gandini, A. Lenzi, F. Lombardo. Switzerland: Springer, 2017. 86 p.
13. Ihsan A.U., Khan F.U., Khongorzul P. et al. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress. *Biomed Pharmacother* 2018;106:714–23. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.139
14. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11(3):298–300. DOI: 10.1093/geronj/11.3.298
15. Wisnovsky S., Lei E.K., Jean S.R., Kelley S.O. Mitochondrial chemical biology: new probes elucidate the secrets of the powerhouse of the cell. *Cell Chem Biol* 2016;23(8):917–27. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.06.012
16. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии. Биорадикалы и антиоксиданты 2015;2(2):5–18. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oxidative stress and its role in the formation of disadaptation and pathology. *Bioradikaly i antioksidanty = Bioradicals and antioxidants* 2015;2(2):5–18. (In Russ.).
17. Олефир Ю.В., Романов Б.К., Кукес В.Г. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе социально значимых заболеваний человека и пути его медикаментозной коррекции. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2021;16(4):450–5. Olefir Yu.V., Romanov B.K., Kukes V.G. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of socially significant human diseases and ways of its drug correction. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus* 2021;16(4):450–455. (In Russ.).
18. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. In: *Stress Responses. Methods in Molecular Biology*. Ed. by C.V. Osowski. V. 1292. NY: Humana Press, New York, 2015. DOI: 10.1007/978-1-4939-2522-3_15
19. Rahal A., Kumar A., Singh V. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int* 2014;2014:761264. DOI: 10.1155/2014/761264
20. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 553 с. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress: pro-oxidants and antioxidants. Moscow: Slovo, 2006. 553 p. (In Russ.).
21. Luo J., Mills K., le Cessie S. et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res Rev* 2020;57:100982. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100982
22. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle. *Exp Gerontol* 2002;37(4):477–89. DOI: 10.1016/s0531-5565(01)00220-0
23. Parra-Ortiz E., Browning K.L., Damgaard L.S.E. et al. Effects of oxidation on the physicochemical properties of polyunsaturated lipid membranes. *J Colloid Interface Sci* 2019;538:404–19. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.12.007
24. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. *Infect Disord Drug Targets* 2020;20(1):16–26. DOI: 10.2174/1871526518666180628124323
25. García-Sánchez A., Miranda-Díaz A.G., Cardona-Muñoz E.G. The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro- and antioxidant properties in chronic diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2020;23:2082145. DOI: 10.1155/2020/2082145
26. Roumeguère T., Sfeir J., El Rassy E. et al. Oxidative stress and prostatic diseases (review). *Mol Clin Oncol* 2017;7(5):723–8. DOI: 10.3892/mco.2017.1413
27. Polackwich A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(2):132–8. DOI: 10.1038/pcan.2016.8
28. Vaz C.V., Marques R., Maia C.J., Socorro S. Aging-associated changes in oxidative stress, cell proliferation, and apoptosis are prevented in the prostate of transgenic rats overexpressing regucalcin. *Transl Res* 2015;166(6):693–705. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.009
29. Chen C.S., Chang P.J., Lin W.Y. et al. Evidences of the inflammatory pathway in chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in an animal model. *Prostate* 2013;73(4):391–7. DOI: 10.1002/pros.22580
30. Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P. et al. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate* 2003;55(3):187–93. DOI: 10.1002/pros.10224
31. Назаров С.Б., Ситникова О.Г., Бойко Е.Л. и др. Влияние антиспермальных антител на интенсивность свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность спермальной плазмы мужчин при нарушении репродуктивной функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2010;16(2):60–2. Nazarov S.B., Sitnikova G.N., Boyko E.L. Antisperm antibodies affect free radical oxidation and antioxidant activity in sperm plasma in men with reproductive problems. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2010;16(2):60–2. (In Russ.).
32. Motrich R.D., Maccioni M., Molina R. et al. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens. *Hum Reprod* 2005;20(9):2567–72. DOI: 10.1093/humrep/dei073
33. Kullisaar T., Türk S., Punab M., Mändar R. Oxidative stress – cause or consequence of male genital tract disorders? *Prostate* 2012;72(9):977–83. DOI: 10.1002/pros.21502
34. Plante M., de Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril* 1994;62(2):387–93. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)56895-2
35. Shang Y., Liu C., Cui D. et al. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep* 2014;4:7233. DOI: 10.1038/srep07233
36. Agarwal A., Sharma R.K., Desai N.R. et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 2009;73(3):461–9. DOI: 10.1016/j.urology.2008.07.053
37. Tiseo B.C., Esteves S.C., Cocuzza M.S. Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men. *Asian J Androl* 2016;18(2):239–45. DOI: 10.4103/1008-682X.172639
38. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;4:62–6. Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. The role of free radical oxidation processes in the pathogenesis of male immune infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2010;4:62–6. (In Russ.).
39. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E. et al. Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? *J Reprod Immunol* 2013;100(1):2–10. DOI: 10.1016/j.jri.2013.05.001
40. Potts J.M., Sharma R., Pasqualotto F. et al. Association of ureaplasma urealyticum with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J Urol* 2000;163(6):1775–8.
41. Кириленко Е.А., Онопко В.Ф. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему. *Acta Biomedica Scientifica* 2017;2(2):102–8. DOI: 10.12737/article_59a614fd84d146.40261567 Kirilenko E.A., Onopko V.F. Oxidative stress and male fertility: a modern view on the problem. *Acta Biomedica Scientifica* 2017;2(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_59a614fd84d146.40261567
42. Кошмелев А.А., Хышиктюев Б.С., Терешков П.П. Некоторые параметры перекисного статуса спермоплазмы у мужчин с нарушением фертильности. *Забайкальский медицинский вестник* 2012;1:46–50. Koshmelev A.A., Hyshiktuev B.S., Tereshkov P.P. Some parameters of the peroxide status of sperm plasma in men with fertility disorders. *Zabajkal'skij meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin* 2012;1:46–50. (In Russ.).

43. Fraczek M., Piasecka M., Gaczarzewicz D. et al. Membrane stability and mitochondrial activity of human-ejaculated spermatozoa during in vitro experimental infection with *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Bacteroides ureolyticus*. *Andrologia* 2012;44(5):315–29. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2012.01283.x
44. Domes T., Lo K.C., Grober E.D. et al. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril* 2012;97(5):1050–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124
45. Diemer T., Huwe P., Michelmann H.W. et al. *Escherichia coli*-induced alterations of human spermatozoa. An electron microscopy analysis. *Int J Androl* 2000;23(3):178–86. DOI: 10.1046/j.1365-2605.2000.00224.x
46. Walsh T.J., Turek P.J. Immunologic infertility. In: *Infertility in the male*. 4th edn. Ed. by L.I. Lipshultz, S.S. Howards, C.S. Niederberger. Cambridge University Press, 2009. P. 277–294. DOI: 10.1017/CBO9780511635656.017
47. Mazumdar M.D., Levine A.S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fertil Steril* 1998;70(5):799–810. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00302-1
48. Prabha V., Chaudhary N., Kaur S. Molecular mimicry between spermatozoa and bacteria. *J Urol* 2011;186(6):2442–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.084
49. Божедомов В.А., Николаева М.А., Спорш Е.А. и др. Этиопатогенез аутоиммунных реакций против сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;13(4):45–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2012-4-45-53
Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Sporish E.A. et al. Etiopathogenesis of autoimmune responses against sperm. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2012;13(4):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2012-4-45-53
50. Marconi M., Weidner W. Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population. In: *Immune infertility. The impact of immune reaction on human infertility*. Ed. by W.K. Krause, R.K. Naz. Heidelberg: Springer, 2009. P. 97–109. DOI: 10.1007/978-3-642-01379-9_8
51. Hoover P., Naz R.K. Do men with prostate abnormalities (prostatitis/benign prostatic hyperplasia/prostate cancer) develop immunity to spermatozoa or seminal plasma? *Int J Androl* 2012;35(4):608–15. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01246.x
52. Jiang Y., Cui D., Du Y. et al. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2016;118:85–91. DOI: 10.1016/j.jri.2016.09.004
53. Segnini A., Camejo M.I., Proverbio F. *Chlamydia trachomatis* and sperm lipid peroxidation in infertile men. *Asia J Andrology* 2003;5(1):47–9.
54. Hosseinzadeh S., Pacey A.A., Eley A. *Chlamydia trachomatis*-induced death of human spermatozoa is caused primarily by lipopolysaccharide. *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 3):193–200. DOI: 10.1099/jmm.0.04836-0
55. Gandaglia G., Briganti A., Gontero P. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112(4):432–41. DOI: 10.1111/bju.12118
56. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K. et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(7):1126–67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149
57. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res Rep Urol* 2018;10:75–87. DOI: 10.2147/RRU.S170400
58. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2014;12(4):13–21. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulations. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy* 2014;12(4):13–21. (In Russ.).
59. Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. *Гипотеза. Успехи геронтологии* 2007;20(1):59–65. Tereshina E.V. A role of fatty acids in the development of oxidative stress in aging. A hypothesis. *Uspehi gerontologii = Advances in Gerontology* 2007;20(1):59–65. (In Russ.).
60. Титов В.Ю., Крейнаина М.В., Петров В.А. и др. Особенности метаболизма оксида азота в норме и при патологии. *Вестник РГМУ* 2012;4:11. Titov V.Yu., Kreynina M.V., Petrov V.A. et al. Specificity of nitric oxide metabolism in health and pathology. *Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University* 2012;4:11. (In Russ.).
61. Bartosz G. Total antioxidant capacity. *Adv Clin Chem* 2003;37:219–92. DOI: 10.1016/s0065-2423(03)37010-6
62. Huang T.R., Wang G.C., Zhang H.M., Peng B. Differential research of inflammatory and related mediators in BPH, histological prostatitis and PCa. *Andrologia* 2018;50(4):e12974. Ahead of print. DOI: 10.1111/and.12974
63. Kunnumakara A.B., Sailo B.L., Banik K. et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J Transl Med* 2018;16(1):14. DOI: 10.1186/s12967-018-1381-2
64. Суворов А.П., Суворов С.А. Простатит. Диагностика, профилактика и методы лечения. М.: Центр-полиграф, 2003. 567 с. Suvorov A.P., Suvorov S.A. Prostatitis. Diagnostics, prevention and treatment methods. Moscow: Centr-poligraf, 2003. 567 p. (In Russ.).
65. Ye C., Xiao G., Xu J. et al. Differential expression of immune factor between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and the healthy volunteers. *Int Urol Nephrol* 2018;50(3):395–9. DOI: 10.1007/s11255-017-1763-z
66. Kaya E., Ozgok Y., Zor M. et al. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: a prospective controlled study. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(7):1095–9. DOI: 10.17219/acem/66837
67. Коган М.И., Шангичев А.В., Микашинович З.И. и др. Состояние общей протеолитической активности эякулята при хроническом простатите III категории. Мужское здоровье: материалы III Всероссийской конференции, Москва, 18–20 октября 2006 г. Москва, 2006. С. 61–62. Kogan M.I., Shangichev A.V., Mikashinovich Z.I. et al. The state of the overall proteolytic activity of the ejaculate in chronic prostatitis of category III. Men's health: Proceedings of the III All-Russian Conference, Moscow, October 18–20, 2006. Moscow, 2006. P. 61–62. (In Russ.).
68. Терешин А.Т., Дмитренко Г.Д., Журавлев И.Е., Есенеев С.М. Иммунометаболические нарушения при хроническом простатите. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2013;3:57–63. Tereshin A.T., Dmitrenko G.D., Zhuravlev I.E., Eseneev S.M. Immunometabolic disturbances in chronic prostatitis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovie" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2013;3:57–63. (In Russ.).
69. Potts J.M., Pasqualotto F.F. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003;35(5):304–8.
70. Shahed A.R., Shoskes D.A. Oxidative stress in prostatic fluid of patients with chronic pelvic pain syndrome: correlation with gram positive bacterial growth and treatment response. *J Androl* 2000;21(5):669–75. DOI: 10.1002/J.1939-4640.2000.TB02135.X
71. Zhou J.F., Xiao W.Q., Zheng Y.C. et al. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis. *Asian J Androl* 2006;8(3):317–23. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00144.x
72. Castiglione R., Salemi M., Vicari L.O., Vicari E. Relationship of semen hyperviscosity with IL-6, TNF- α , IL-10 and ROS production in seminal plasma of infertile patients with prostatitis and prostatic vesiculitis. *Andrologia* 2014;46(10):1148–55. DOI: 10.1111/and.12207

73. Orsilles M.A., Depiante-Depaoli M. Oxidative stress-related parameters in prostate of rats with experimental autoimmune prostatitis. *Prostate* 1998;34(4):270–4. DOI: 10.1002/(sici)1097-0045(19980301)34:4<270::aid-pros4>3.0.co;2-1
74. Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы: ферменты, простасомы (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2011;17(3):82–4.
Lutskiy D.L., Mahmudov R.M., Lutskaya A.M. Investigation of ejaculate and its components in the diagnosis of inflammatory diseases of male reproductive system: enzymes, prostasomes (a review). *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2011;17(3):82–4. (In Russ.).
75. Шатохин М.И., Теодорович О.В., Конопля А.И. и др. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. *Урология* 2011;5:39–42.
Shatokhin M.I., Teodorovich O.V., Konoplya A.I. et al. Immunometabolic disorders in chronic bacterial prostatitis and their correction. *Urologiya = Urology* 2011;5:39–42. (In Russ.).
76. Hou S.C., Ai X.B., Gao J.G. et al. [CuZn-SOD and MDA in the serum and EPS of chronic prostatitis patients: quantitative determination and analysis. (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16(11):1012–5.
77. Gao M., Ding H., Zhong G. et al. The effects of transrectal radio-frequency hyperthermia on patients with chronic prostatitis and the changes of MDA, NO, SOD, and Zn levels in pretreatment and posttreatment. *Urology* 2012;79(2):391–6. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.046
78. Park J.W., Jeong H.C., Moon H.W. et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of a novel herbal formulation (WSY-1075) in a chronic bacterial prostatitis rat model. *World J Mens Health* 2016;34(3):179–85. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.3.179
79. Kaya E., Ozgok Y., Zor M. et al. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: a prospective controlled study. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(7):1095–9. DOI: 10.17219/acem/66837
80. Xu S.B., Li S.W., Zheng X.M., Hu L.Q. [Treatment of experimental chronic bacterial prostatitis with free-radical scavenger in rats. (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11(1):47–9.

Вклад авторов

О.И. Братчиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
П.А. Дубонос: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

O.I. Bratchikov: review of publications on the topic of the article, article writing;
P.A. Dubonos: data collection and analysis, article writing;
I.A. Tyuzikov, E.A. Schumakova: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.И. Братчиков / O.I. Bratchikov: <https://orcid.org/0000-0002-0906-9851>
П.А. Дубонос / P.A. Dubonos: <https://orcid.org/0000-0001-9265-9467>
И.А. Тюзиков / I.A. Tyuzikov: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9020>
Е.А. Шумакова / E.A. Schumakova: <https://orcid.org/0000-0003-2233-256X>

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.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-29-40



Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии

И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8***Контакты:** Игорь Валентинович Кузьмин kuzminigor@mail.ru

Обзорная статья посвящена истории создания, биологическим эффектам и клиническому применению энтомологического препарата Аденопросин. Приведены данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о высокой биологической активности препарата, описаны механизмы его лечебного действия. Выполнен анализ фармакологических эффектов Аденопросина, которые обеспечивают его высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость. Показана патогенетическая обоснованность назначения Аденопросина больным хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, энтомотерапия, Аденопросин

Для цитирования: Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):29–40. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-29-40

Prostate diseases: pathogenetic bases and therapeutic possibilities of entomotherapy

I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya*I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia***Contacts:** Igor Valentinovich Kuzmin kuzminigor@mail.ru

The review article is devoted to the history of creation, biological effects and clinical application of the entomological drug Adenoprosin. The data of experimental studies are presented, indicating a high biological activity of the drug, the mechanisms of its therapeutic action are described. The pharmacological effects of Adenoprosin were analyzed, which ensure its high clinical efficacy and good tolerability. The pathogenetic validity of the appointment of Adenoprosin in patients with chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia was shown.

Keywords: chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, entomotherapy, Adenoprosin

For citation: Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N. Prostate diseases: pathogenetic bases and therapeutic possibilities of entomotherapy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-29-40

Введение

Современные подходы к фармакотерапии начали формироваться по историческим меркам относительно недавно, с середины XIX в., когда бурный прогресс в области химии, физиологии и биологии дал толчок развитию экспериментальной и клинической фармако-

логии. С того времени и по сей день синтезируются химические субстанции, обладающие биологической активностью и лечебным действием. В то же время история человечества насчитывает сотни тысяч лет, и все это время люди использовали для выживания природные продукты среды, в которой они жили. Человек

находил в ней не только пищу, но и то, чем можно было лечить раны и различные недуги. В глубокой древности в разных первобытных сообществах использовали целебные свойства растений и животных. Древние секреты передавались на протяжении тысячелетий от поколения к поколению. Первые письменные упоминания о натуральных лекарственных веществах встречаются в древнеегипетских папирусах Эберса и датируются XVI в. до н. э. До наших дней сохранились древние китайские, тибетские, индийские трактаты, в которых описаны многочисленные рецепты лечебных средств природного происхождения. Подсчитано, что в доколумбовой Америке использовали с медицинскими целями не менее 584 видов животных [1], а в традиционной китайской медицине и сегодня применяются более 1500 лекарственных веществ, имеющих животное происхождение [2].

В современном мире отмечается бурный всплеск интереса к лекарственным средствам природного происхождения. Это обусловлено многими факторами, наиболее важными из которых являются высокая частота аллергических и токсических реакций на синтетические субстанции, появление современных технологий, позволяющих получать более «чистые» целебные компоненты из природных источников, развитие фармакологии, способствующее пониманию механизма лечебного действия этих веществ. Биоактивные соединения природного происхождения широко применяются в фармакотерапии. Более того, они составляют большинство из доступных сегодня терапевтических средств [3]. Подсчитано, что 68 % используемых антибактериальных препаратов созданы на основе натуральных продуктов или их производных [4].

Энтомотерапия – одно из направлений фармакотерапии

Одним из древних, но бурно развивающихся направлений фармакотерапии является энтомотерапия – использование с лечебной целью продуктов жизнедеятельности или тканей насекомых. Длительное время природные лечебные субстанции получали главным образом из растений, водорослей, грибов и тканей животных. В то же время энтомотерапия, используемая в народной медицине, известна не так широко. При этом насекомые составляют около 55 % всего биоразнообразия на нашей планете. Считается, что все насекомые произошли от одного предка (многоножки) более 350 млн лет назад, еще в девонский период. Впоследствии они заселили наземные и пресноводные ниши во всех климатических поясах и во всех регионах – от полярного до пустынного. Такая вездесущность насекомых заставила задуматься о причинах паразитической способности этих живых существ к адаптации. Одним из факторов их приспособляемости к окружающим условиям оказались различные биологически

активные вещества, содержащиеся в тканях насекомых. Успехи фармакологии последних десятилетий позволили идентифицировать многие из них и приступить к созданию на их основе новых терапевтических средств. В настоящее время используются лекарственные препараты из муравьев, пчел, ос, жуков, тараканов, термитов, мух, клопов, мотыльков и других насекомых, а их доказанная биологическая активность включает противомикробный, противогрибковый, противовирусный, цитотоксический, антиоксидантный, противовоспалительный, гепатопротекторный и иммуномодулирующий эффекты, а также способность ингибировать ангиогенез и индуцировать апоптоз [5].

Насекомые принадлежат к классу *Insecta*, в котором насчитывается 29 отрядов. Полагают, что в природе обитают от 3 до 30 млн видов насекомых, но описано только чуть более 1 млн. При этом 81 % известных видов насекомых принадлежат к четырем отрядам: *Coleoptera*, *Diptera*, *Hymenoptera* и *Lepidoptera* [6]. Одним из крупнейших отрядов насекомых является *Lepidoptera* (чешуекрылые), к нему относятся бабочки и мотыльки. Издревле представители этого отряда использовались разными этносами в народной медицине. Высушенные взрослые личинки *Stomphosistis thraustica* (семейство *Gracillariidae*) применяли для купирования лихорадки и увеличения количества молока у кормящих женщин. В Южной Америке мотыльков *Oiketicus kirbyi* (семейство *Psychidae*) употребляли для лечения бронхиальной астмы и в качестве кровоостанавливающих средств [1]. Даже в XXI в. у насекомых отряда *Lepidoptera* находят уникальные целебные свойства. Так, из крыльев тайваньской бабочки *Byasa polyeuctes termessa* (семейство *Papilionidae*) выделили вещество папилистатин, обладающее выраженным цитотоксическим действием и применяемое при раке толстой кишки и поджелудочной железы [7]. В коконе тутовой белой гусеницы *Rondotia menciaana* (семейство *Bombycidae*) обнаружены флавоноиды, обладающие антиоксидантными свойствами и способностью изменять активность ферментов, а у экстракта кокона тутового шелкопряда *Bombyx mori*, также из семейства *Bombycidae*, выявили гипополипидемическую, антиоксидантную и противовоспалительную активность [8].

Результаты экспериментальных исследований энтомопрепарата Аденопросин

Одним из перспективных энтомопрепаратов с доказанной клинической эффективностью является Аденопросин. Он был получен путем экстракции по особой инновационной технологии из личинок представителя рода *Lymantria* непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*). История создания препарата весьма интересна. На рубеже XX–XXI вв. из тканей насекомых рода *Lymantria* на разных стадиях их развития были получены 4 субстанции, в их числе Аденопросин [9, 10].

Проведенные экспериментальные исследования показали их высокую биологическую активность. По результатам экспериментов Аденопросин обладал как иммуностимулирующим, так и противовоспалительным действием [9]. Аденопросин нашел применение при лечении заболеваний урологического профиля и начиная с 2010 г. стал использоваться в Европейском Союзе и ряде стран СНГ, а в 2018 г. был зарегистрирован в России. До начала клинического применения Аденопросина на протяжении почти 10 лет проводились доклинические исследования, показавшие биологическую активность и безопасность препарата. Помимо выраженного противовоспалительного и иммуностимулирующего действия, у него были выявлены антиоксидантные и антипролиферативные эффекты. Аденопросин способен подавлять активность фермента фосфолипазы A₂, осуществляющей гидролиз фосфолипидов. Угнетение этого фермента снижает высвобождение арахидоновой кислоты, участвующей в метаболизме важных медиаторов воспалительной реакции – лейкотриенов и простагландинов. Эффекты Аденопросина способствуют уменьшению проницаемости капилляров, снижению отека тканей и улучшению в них микроциркуляции [11, 12].

В 2017 г. были опубликованы результаты экспериментов, проведенных группой исследователей под руководством проф. И.В. Думбрэвяну, явившиеся научной основой клинического применения Аденопросина при заболеваниях предстательной железы [13]. Исследования проводили на 120 крысах-самцах линии Wistar, у которых моделировали острый и хронический асептический простатит. Затем животным вводили исследуемый препарат в виде ректальных суппозиторий в дозе 12,6 мг/кг массы животного, что у человека с учетом коэффициента эквивалентности соответствует 150 мг. В качестве контроля использовали простатический пептидный биорегулятор витапрост в дозе 4,2 мг/кг массы животного, что у человека соответствует 50 мг. Выбор препарата сравнения был обусловлен его широким применением при лечении заболеваний предстательной железы [14]. Лечение острого простатита проводили в течение 7 дней, а хронического – 15 дней. У животных с острым простатитом, леченных Аденопросином, в предстательной железе при морфологическом исследовании отмечали минимальную выраженность воспалительного процесса без признаков застойных явлений, в то время как у нелеченых животных выявляли острый воспалительный процесс с выраженным отеком паренхимы, полнокровием сосудов и атрофией секреторного эпителия. Гистологическое исследование предстательной железы крыс с экспериментальным хроническим простатитом без лечения показало наличие интерстициального отека, пролиферацию соединительной ткани с большим содержанием фибробластов и лимфоцитарной инфильтрацией. В то же время

у крыс после лечения Аденопросином паренхима предстательной железы была близка к нормальному состоянию, имелись только единичные участки хронического воспаления с лимфоцитарной инфильтрацией. Микроскопическая картина предстательной железы крыс при лечении Аденопросином и препаратом сравнения была практически идентичной. Авторы сделали вывод о высокой эффективности Аденопросина для восстановления нормального состояния предстательной железы как при остром, так и при хроническом экспериментальном простатите.

Продолжение экспериментальных исследований позволило уточнить механизм лечебного действия Аденопросина на клеточном и молекулярном уровнях [15]. С этой целью *in vitro* культивировали 2 линии клеток: PWR-1E – эпителиальные клетки из гиперплазированной предстательной железы, DU145 – клетки карциномы предстательной железы. При добавлении в культуру клеток Аденопросина в клетках линии PWR-1E было отмечено снижение содержания внутриклеточного пероксида водорода и уменьшение концентрации внеклеточных провоспалительных интерлейкинов 6 и 8, что свидетельствовало об антиоксидантных и противовоспалительных свойствах препарата. Кроме того, зарегистрировано антипролиферативное действие Аденопросина: образование колоний простатических клеток PWR-1E уменьшилось на 95 %. Весьма впечатляющими оказались эффекты Аденопросина и в отношении клеточной линии DU145. Выявлены антиангиогенный эффект препарата за счет его способности ингибировать синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и цитотоксическое действие вследствие подавления синтеза ДНК в раковых клетках.

Результаты проведенных экспериментальных исследований раскрывают механизм лечебного эффекта Аденопросина и во многом объясняют клинические данные, полученные у пациентов с заболеваниями предстательной железы.

Патогенез и фармакотерапия заболеваний предстательной железы

Хронический простатит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одни из самых распространенных заболеваний урологического профиля. Нарушения мочеиспускания, связанные с ДГПЖ, являются наиболее частой причиной обращений мужчин старшей возрастной группы за медицинской помощью, а хронический простатит занимает значительную долю в структуре заболеваемости пациентов молодого и среднего возраста [16]. Медицинская и социальная значимость заболеваний предстательной железы определяется не только их высокой распространенностью, но и существенным снижением качества жизни и риском развития различных, порой весьма тяжелых, осложнений.

В патогенезе хронического простатита ведущую роль отводят нарушению кровотока в тканях предстательной железы с развитием в ней конгестивных нарушений [17, 18]. Расстройства микроциркуляции являются ведущим фактором патогенеза не только хронического абактериального простатита (категория III по классификации Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH)), но и острого, и хронического бактериального простатита (категории I и II по классификации NIH) [19, 20]. Хронический абактериальный простатит – наиболее частая форма воспаления предстательной железы, в несколько раз превосходящая по частоте бактериальную форму заболевания. Последняя при этом в подавляющем большинстве случаев изначально развивается как асептическое воспаление с последующим переходом в инфекционный процесс. Причинами инфицирования предстательной железы являются, по-видимому, возникающие на фоне конгестии уретропростатические рефлюксы и снижение бактерицидного потенциала секрета предстательной железы.

Патогенез ДГПЖ на сегодняшний день изучен достаточно хорошо, хотя многие его аспекты, особенно на молекулярном уровне, остаются неясными. Не подлежит сомнению гормональная теория развития заболевания. В то же время большинство исследователей указывают на важную роль воспаления в развитии и прогрессировании гиперплазии. Было показано, что у пациентов с хроническим простатитом вероятность обнаружения ДГПЖ повышается в 2,4 раза [21]. Воспалительный процесс проявляется лейкоцитарной инфильтрацией ткани предстательной железы и сопровождается увеличением содержания в ней цитокинов и факторов роста. Это приводит к усилению пролиферации стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы и подавлению апоптоза [22]. Ряд исследователей полагают, что пролиферативные процессы при ДГПЖ усиливают не столько само повреждение клеток вследствие воспаления, сколько следующие затем процессы регенерации ткани предстательной железы [23]. Нарушение иммунореактивности организма наряду с гормональными изменениями у мужчин старшего возраста способствуют подавлению популяции супрессорных иммунокомпетентных клеток, также внося свой вклад в усиление пролиферативных процессов в предстательной железе [24].

Таким образом, патогенетический подход к лечению как хронического простатита, так и ДГПЖ подразумевает применение лекарственных средств, обладающих противовоспалительной и иммуностропной активностью. Именно эти свойства и были выявлены на доклиническом этапе у энтомопрепарата Аденопросин.

Арсенал медикаментозных средств для лечения заболеваний предстательной железы и симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП) достаточно

большой. Перечень используемых препаратов у больных ДГПЖ включает ингибиторы 5 α -редуктазы, α -адреноблокаторы, антихолинергические препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [25–27]. Пациентам с бактериальным простатитом назначают антибактериальные препараты, а при наличии простатического болевого синдрома – нестероидные противовоспалительные средства [28]. Также при воспалительных заболеваниях предстательной железы широко применяются физические методы лечения. Основными проблемами при назначении фармакотерапии заболеваний предстательной железы являются зачастую недостаточная ее эффективность, плохая переносимость лечения с развитием побочных явлений, а также низкая комплаентность пациентов. Возможны следующие побочные эффекты на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний предстательной железы: нарушение полового влечения, ретроградная эякуляция, гипотензия, когнитивные нарушения, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и т. д. Усугубляют данную ситуацию следующие 2 фактора. В большинстве случаев пациентам назначают комбинированную терапию с включением в нее 2–3 и более лекарственных средств. Увеличение количества потребляемых медикаментов не только увеличивает число побочных эффектов, но и нередко потенцирует их выраженность. Также необходимо принимать во внимание, что больные с заболеваниями предстательной железы, особенно ДГПЖ, зачастую пожилого возраста, с сопутствующими болезнями и уже принимающие большое количество лекарств, и назначаемые урологические препараты не всегда с ними совместимы [29].

В последние годы в лечении заболеваний предстательной железы широкое распространение получили препараты растительного и животного происхождения – фитопрепараты и простатические биорегуляторные пептиды [14, 30, 31]. Они хорошо переносятся больными, достаточно эффективны и являются реальной альтернативой стандартной медикаментозной терапии.

Результаты исследований клинической эффективности Аденопросина при лечении заболеваний предстательной железы

Энтомологический препарат Аденопросин относится к натуральным препаратам и обладает всеми преимуществами этого класса лекарственных средств. Первое сообщение о клиническом применении Аденопросина появилось в 2006 г. А. Tănase и соавт. информировали о результатах его применения у 30 пациентов с заболеваниями предстательной железы [32]. Препарат принимали 16 больных с ДГПЖ и 14 – с хроническим простатитом. Аденопросин назначали по 1 ректальному суппозиторию на ночь ежедневно в течение 2 мес. Другого лечения пациенты в период

исследования не получали. Авторы обратили внимание на достаточно быстрое появление эффекта лечения – уже на 5-е сутки терапии пациенты указывали на уменьшение выраженности симптомов ДГПЖ и простатита. К окончанию лечения у больных с ДГПЖ сумма баллов по анкете IPSS (International Prostate Symptom Score, международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы) снизилась на 22 %, а у пациентов с хроническим простатитом – на 13 %. Уменьшение выраженности симптоматики сопровождалось улучшением качества жизни: у больных с ДГПЖ – на 28 %, а у пациентов с хроническим простатитом – на 25 %. Отмечено увеличение скорости потока мочи на 2,7 мл/с (28 %) у пациентов с ДГПЖ и на 2,6 мл/с (19 %) у пациентов с хроническим простатитом. У больных с простатическим болевым синдромом снижалась выраженность боли. Назначение Аденопросина не влияло на уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови и показатели клинического и биохимического анализов крови. Также ни у одного пациента не было отмечено побочных эффектов лечения. Авторы сделали несколько важных выводов, впоследствии подтвержденных более масштабными исследованиями: возможность назначения Аденопросина в виде монотерапии; быстрое начало лечебного эффекта; основное улучшение клинических показателей происходит уже к концу 1-го месяца лечения и продолжается 4–6 мес после его окончания.

В 2011 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности длительного применения Аденопросина у больных с ДГПЖ [12]. Аденопросин назначали 85 больным с ДГПЖ в виде монотерапии однократно в сутки в течение 3 мес, контрольную группу составили 42 пациента с таким же диагнозом, получавшие плацебо. К окончанию терапии у больных основной группы по сравнению с контрольной группой были достоверно меньше сумма баллов по опроснику IPSS и объем остаточной мочи, лучше качество жизни и выше скорость потока мочи. У пациентов, получавших Аденопросин, было отмечено снижение объема предстательной железы. Наиболее быстрая динамика клинических показателей происходила в первые 3 нед лечения. Высокая эффективность лечения пациентов основной группы сопровождалась хорошей переносимостью терапии.

Два клинических исследования эффективности Аденопросина были проведены в 2013 г. в Казахстане. Е.А. Бугаев и Б.Б. Тулаев [33] включали Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг в состав стандартной терапии 18 больных с ДГПЖ и 12 больных с хроническим простатитом. Контрольную группу составили также 30 больных (12 с ДГПЖ и 18 с хроническим простатитом), получавших стандартную терапию без энтмопрепарата. Продолжительность лечения составляла 1 мес. После окончания лечения у больных

основной группы было отмечено более выраженное по сравнению с контрольной группой улучшение симптоматики заболевания, качества жизни, показателей урофлоуметрии и снижение объема остаточной мочи. Б.У. Шалекенов и соавт. [34] наблюдали 35 пациентов с ДГПЖ и сопутствующим хроническим абактериальным простатитом. Всем больным назначали стандартную терапию, а 22 из них – дополнительно Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг в течение 20 дней ежедневно. Включение энтмопрепарата в состав комплексной терапии способствовало более выраженному и длительному снижению клинической симптоматики заболевания, в том числе и после окончания курса терапии.

Важным этапом в оценке клинической эффективности Аденопросина стало масштабное исследование, проведенное проф. И.В. Думбрэвяну и соавт. в 2015 г. [35]. В исследование были включены 372 пациента с хроническим простатитом категорий II и III согласно критериям NIH, у 172 из которых также была диагностирована ДГПЖ. Все больные случайным образом были распределены в 2 группы по 186 человек. Пациентам основной группы назначали стандартную терапию с добавлением Аденопросина в форме ректальных суппозиторий 150 мг однократно в сутки в течение 30 дней. Больным контрольной группы назначали только стандартное лечение. Результаты исследования показали, что у пациентов с хроническим простатитом независимо от его формы и наличия ДГПЖ при назначении Аденопросина происходило более быстрое и выраженное улучшение показателей клинического течения заболевания по сравнению с контрольной группой. Подобная тенденция отмечена и для показателей урофлоуметрии. Средняя максимальная скорость потока мочи повысилась с $9,5 \pm 1,9$ до $15,6 \pm 2,3$ мл/с у больных основной группы и с $9,6 \pm 1,9$ до $12,3 \pm 1,9$ мл/с – контрольной группы ($p < 0,001$). У больных с хроническим простатитом в основной группе к окончанию лечения достоверно уменьшился объем предстательной железы по сравнению с исходным уровнем – с $19,8 \pm 1,8$ до $17,1 \pm 1,6$ см³ ($p < 0,001$). В то же время в контрольной группе размер предстательной железы значимо не изменился. Аналогичная тенденция отмечена и у пациентов с сочетанием хронического простатита и ДГПЖ. В основной группе объем предстательной железы снизился с исходного уровня $43,4 \pm 7,0$ см³ до $37,9 \pm 5,5$ см³ ($p < 0,001$), а в контрольной группе остался прежним. По мнению авторов, такое достаточно быстрое и выраженное уменьшение объема предстательной железы под влиянием Аденопросина связано с его противовоспалительным эффектом. Препарат хорошо переносился больными, побочные эффекты (диарея, общая слабость) были редкими и ни в одном случае не послужили причиной выбытия из исследования. В другом исследовании, проведенном этой же научной группой,

изучали эффективность Аденопросина у больных с хроническим простатитом в сочетании с эректильной дисфункцией [36]. Находившиеся под наблюдением 60 пациентов были разделены на 2 равные группы. Пациентам основной группы наряду со стандартным лечением назначали Аденопросин в ректальных суппозиториях 150 мг, пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию. Продолжительность лечения составила 30 дней. Авторы отметили, что назначение энтомологического препарата больным основной группы способствовало более выраженному по сравнению с контрольной группой снижению суммы баллов по опроснику NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, индекс симптомов хронического простатита) – с 19,1 до 8,2 балла и с 19,6 до 11,4 балла соответственно, а также увеличению международного индекса эректильной функции – с 14,9 до 20,9 балла и с 15,1 до 18,7 балла соответственно.

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, выполненного Л. Сайдуллоевым и соавт. [37]. Аденопросин назначали в форме ректальных суппозиторий 150 мг (ежедневно в течение 30 дней) 61 пациенту с хроническим простатитом в сочетании с традиционной терапией. Контрольную группу составили 74 пациента с хроническим простатитом, получавшие только стандартное лечение. Авторы отметили, что улучшение симптоматики у пациентов, получавших Аденопросин, происходило раньше и было более выраженным, чем в контрольной группе.

В 2018 г. энтомологический препарат Аденопросин был зарегистрирован в Российской Федерации (№ РУ ЛП-004871), после чего он стал активно применяться и изучаться отечественными специалистами. Уже в 2020 г. были опубликованы результаты 3 клинических исследований эффективности Аденопросина у больных с заболеваниями предстательной железы [38–40]. В.Л. Медведев и М.Е. Ефремов [38] проводили лечение 60 больных хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации NIH), распределенных в 2 равные по численности группы. Пациентам 1-й группы назначали антибактериальную терапию и Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг, а пациентам 2-й группы – только противомикробное лечение. Общая длительность терапии составляла 30 дней с последующим наблюдением в течение 2 мес. Уже к 14-м суткам от начала лечения у больных 1-й группы наблюдалась более выраженная положительная динамика клинических симптомов по сравнению со 2-й группой. Данная тенденция еще более усилилась во время лечения и сохранялась после его окончания. У пациентов 1-й группы быстрее восстанавливалась эректильная функция, причем достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Проведенные лабораторные исследования показали, что у больных

1-й группы по сравнению со 2-й группой (контрольной) в процессе лечения и после его окончания в секрете предстательной железы отмечалось меньшее количество лейкоцитов и амилоидных телец и большее количество лецитиновых зерен [38]. В другом исследовании А.И. Неймарк и соавт. [39] изучали эффективность Аденопросина при лечении 73 пациентов с хроническим абактериальным простатитом (категории IIIВ по классификации NIH) с нарушением репродуктивной функции. Всем больным назначали Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней в виде монотерапии. К окончанию лечения отмечен значимый регресс клинической симптоматики – снижение выраженности боли, степени дизурии и улучшение сексуальной функции. По данным трансректального ультразвукового исследования выявлено уменьшение объема предстательной железы в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем – с $27,38 \pm 6,35$ до $18,37 \pm 5,57$ см³ ($p < 0,05$). На фоне лечения Аденопросином установлено достоверное улучшение показателей спермограммы: повышение концентрации сперматозоидов и количества активно-подвижных сперматозоидов, снижение числа патологических форм сперматозоидов. Е.В. Кульчавеня и А.А. Бреусов [40] изучали эффективность энтомотерапии у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (категория IIIА по классификации NIH). Под наблюдением находились 40 больных, у половины из которых также была диагностирована ДГПЖ. Лечение проводили в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. Дополнительно 18 пациентам, отнесенным к основной группе, назначали Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг ежедневно в течение 30 дней. При обследовании непосредственно после окончания лечения у больных основной группы отмечены достоверные различия по сравнению с контрольной группой по всем показателям опросника NIH-CPSI (общая сумма баллов и отдельно сумма баллов в доменах «боль», «качество жизни», «нарушение мочеиспускания»), сумме баллов по анкете IPSS и результатам урофлоуметрии. Положительная динамика клинических показателей сохранялась и через 2 мес после окончания лечения, что указывает на пролонгированность эффекта Аденопросина. Результаты проведенного исследования позволили авторам сделать вывод о двунаправленном эффекте энтомотерапии, поскольку она оказывает положительное влияние на клиническое течение как хронического простатита, так и ДГПЖ.

А.С. Аль-Шукри и соавт. (2021) [41] изучили эффективность Аденопросина при лечении больных с СНМП вследствие ДГПЖ. Вошедшие в итоговый анализ 79 пациентов были распределены в 2 группы – основную ($n = 39$) и контрольную ($n = 40$). Больным основной группы назначали α -адреноблокатор

тамсулозин (0,4 мг однократно в сутки) и Аденопросин (ректальные суппозитории, содержащие по 150 мг активного вещества, по одному на ночь), курс лечения – 30 дней. Пациенты контрольной группы получали монотерапию тамсулозином. К окончанию лечения у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой отмечена более выраженная положительная динамика клинических показателей – снижения суммы баллов по шкале IPSS, улучшения качества жизни, повышения скорости потока мочи, уменьшения объема остаточной мочи. Авторы сделали вывод о целесообразности включения Аденопросина в комбинированную терапию пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ.

Эффективность применения Аденопросина у больных с ДГПЖ в сочетании с хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации NIH) была изучена А.В. Кузьменко и соавт. (2021) [42]. Все 60 находившихся под наблюдением больных были распределены на 2 равные группы – основную и контрольную. Пациентам обеих групп проводили стандартную терапию α -адреноблокатором и антибактериальным препаратом. Больным основной группы дополнительно назначали Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг ежедневно в течение 3 мес. К окончанию терапии у больных основной группы по сравнению с контрольной группой выраженность основных клинических проявлений заболевания была достоверно меньше ($p < 0,05$): снизилась частота дневных и ночных мочеиспусканий, уменьшилась сумма баллов по опросникам NIH-CPSI и IPSS, улучшилось качество жизни (оценка по шкале QoL (Quality of Life)), увеличилась максимальная скорость потока мочи, уменьшился объем предстательной железы и количество остаточной мочи.

А. Colta (2021) сообщает, что включение Аденопросина в стандартную терапию больных хроническим абактериальным простатитом (категория III по классификации NIH) приводит к более выраженной положительной динамике клинических показателей [43]. Также автор приводит данные о результатах выполнения Ho:YAG лазерной энуклеации предстательной железы 36 больным со склерозом предстательной железы, из которых 6 пациентам ранее назначали Аденопросин. Оказалось, что у больных, получавших энтомопрепарат, реже возникали послеоперационные осложнения и были лучше клинические результаты операции.

Эффективность Аденопросина в лечении больных хроническим простатитом была подтверждена в 3 исследованиях, результаты которых были опубликованы в текущем году [44–46]. А.В. Полищук и соавт. (2022) [44] наблюдали 60 больных хроническим абактериальным простатитом (категория III по классификации NIH), осложнившимся СНМП и эректильной дисфункцией. Пациенты основной группы принимали α -адреноблокатор тамсулозин 0,4 мг/сут в течение 30 дней

и нестероидное противовоспалительное средство нимесулид 100 мг/сут в течение 5 дней, а также Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг ежедневно в течение 30 дней. Больным контрольной группы назначали только тамсулозин и нимесулид. К окончанию лечения у пациентов обеих групп отмечена положительная динамика – снижение степени дизурии, улучшение показателей, оцениваемых по опросникам NIH-CPSI, IPSS, и международного индекса эректильной функции. При этом различия по большинству параметров между пациентами 2 групп были недостоверны. Однако при обследовании через 30 сут и особенно через 60 сут после окончания терапии отмечено статистически значимое различие по всем исследуемым признакам. Если у больных контрольной группы после завершения лечения показатели постепенно возвращались к исходным значениям, то у пациентов основной группы, получавших Аденопросин, не только не наблюдалось отрицательной динамики, но и по ряду параметров отмечалось еще более выраженное улучшение. Также у пациентов основной группы отмечено достоверное снижение объема предстательной железы до $33,5 \pm 3,1$ см³ к 90-м суткам наблюдения по сравнению с исходным уровнем $42,6 \pm 2,5$ см³. Авторы сделали вывод о целесообразности включения Аденопросина в комплексную терапию больных хроническим простатитом. К подобным выводам пришли также В.А. Филиппович и соавт. (2022) [45], изучавшие эффективность Аденопросина у больных хроническим абактериальным простатитом (категория IIIA по классификации NIH), и М.А. Франк и соавт. (2022) [46], лечившие Аденопросином пациентов с хроническим простатитом категорий II и IIIA по классификации NIH.

З.А. Кадыров и соавт. (2020) обобщили результаты проведенных ранее клинических исследований по применению Аденопросина у больных с ДГПЖ и хроническим абактериальным простатитом и отметили высокую эффективность энтомопрепарата у данной категории пациентов [47]. По мнению авторов, терапия Аденопросином носит патогенетический характер, а его действие обусловлено наличием антиоксидантной, противовоспалительной и антипролиферативной активности.

Ю.Л. Демидко и соавт. (2021) [48] опубликовали результаты метаанализа 5 клинических исследований применения Аденопросина у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом (всего 417 пациентов, в том числе в основных группах – 241, в контрольных – 176). Критерием включения результатов исследования в анализ было наличие оценки симптоматики заболевания по шкале IPSS в динамике как в основной, так и в контрольной группах. Авторы отметили, что у больных, принимавших Аденопросин, была статистически достоверно меньше сумма баллов по шкале IPSS по сравнению с контрольной группой, что указывает



на целесообразность использования энтомопрепарата в лечении пациентов с заболеваниями предстательной железы.

Фармакологические особенности клинического применения Аденопросина

Результаты клинического применения Аденопросина свидетельствуют о его высокой эффективности при лечении заболеваний предстательной железы, причем как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Препарат обладает доказанными противовоспалительным, иммуностропным и антиоксидантным эффектами, что позволяет отнести его к средствам патогенетического воздействия. Установлено, что Аденопросин способствует улучшению микроциркуляции в предстательной железе, что сопровождается уменьшением отека и вследствие этого объема органа. Клинически наблюдается улучшение оттока мочи из мочевого пузыря. Во всех проведенных исследованиях указывается, что при лечении Аденопросином улучшаются показатели урофлоуметрии и уменьшается объем остаточной мочи, снижается степень дизурии. При анализе анкет IPSS пациентов, лечившихся Аденопросином, обращает на себя внимание снижение выраженности не только симптомов опорожнения, но и симптомов накопления. В тех исследованиях, в которых пациенты заполняли дневники мочеиспускания, отмечалось уменьшение частоты мочеиспускания в процессе лечения Аденопросином. Возможным механизмом лечебного действия Аденопросина у больных с дизурией и вторичной (симптоматической) гиперактивностью мочевого пузыря может быть улучшение кровотока в стенке мочевого пузыря. Известно, что ишемия стенки мочевого пузыря может быть причиной развития различных нарушений мочеиспускания [49]. Особое значение этот фактор приобретает в патогенезе расстройств мочеиспускания у пожилых больных, у которых в сосудах мочевого пузыря часто развиваются атеросклеротические и ангиотонические изменения, приводящие к гипоксии детрузора и развитию в нем склеротических изменений [50]. Доказано, что степень ухудшения кровотока в мочевом пузыре коррелирует с выраженностью дизурии [51, 52]. Можно выделить 2 возможных механизма лечебного действия Аденопросина у больных с симптомами накопления. С одной стороны, энтомопрепарат способствует снижению степени инфравезикальной обструкции, которая усугубляет расстройства микроциркуляции в стенке мочевого пузыря. С другой стороны, выявленная биологическая активность Аденопросина позволяет предположить, что он оказывает положительное влияние на кровоток не только в предстательной железе, но и в стенке мочевого пузыря. Такое двухкомпонентное действие Аденопросина

на мочевой пузырь является еще одним предполагаемым механизмом, способствующим устранению дизурических расстройств у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом.

Что касается действующего вещества (активной фармацевтической субстанции) Аденопросина, с которым связаны его лечебные свойства, известно, что в состав Аденопросина входят аминокислоты, холестерин и триглицериды [9]. Действие лекарственного препарата Аденопросин является совокупным действием биологически активных компонентов биомассы, полученной из личинок насекомых вида *Lymantria dispar*. В этом отношении весьма важными представляются результаты исследований научной группы известного отечественного энтомолога С.И. Черныша: они установили, что биологическая активность энтомопрепаратов, в частности иммуностропные свойства, обусловлена входящими в их состав олигопептидами [53]. Можно предположить, что активной субстанцией Аденопросина также является пока еще не выделенный пептид. В эксперименте было подтверждено, что олигопептиды способны проникать в ядро клетки через цитоплазму и нуклеарную мембрану, воздействовать на промоторные зоны генов, что является сигналом для транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах [54]. Именно такой механизм терапевтического действия описан для биорегуляторных пептидов – цитомединов, также полученных из природных источников: органов и тканей животных [55]. Проведя анализ результатов выполненных исследований, можно утверждать, что клинические эффекты Аденопросина и цитомединов во многом сходны [56]. Так, лечебное действие Аденопросина проявляется не только при приеме препарата, но и продолжительное время после его окончания. Данный эффект может быть объяснен концепцией «пептидного каскада», впервые описанной выдающимся отечественным физиологом и биохимиком И.П. Ашмариним [57]. Согласно этой концепции синтезированные в организме или поступившие извне пептиды способствуют высвобождению новых порций пептидов, которые, в свою очередь, повторяют этот же эффект. Данный процесс может происходить достаточно продолжительное время. Концепция «пептидного каскада» позволяет объяснить пролонгированность клинического эффекта Аденопросина, который сохраняется и после прекращения поступления лекарственного препарата в организм. Еще одним свидетельством о наличии у Аденопросина регуляторных свойств служат результаты исследования L. Olariu и соавт. (2017). Было продемонстрировано *in vitro*, что при наличии воспаления Аденопросин защищал эпителиальные клетки предстательной железы от апоптоза, в то же время при отсутствии воспаления действие было противоположным: Аденопросин

выступал как индуктор апоптоза [15]. Такая зависимость эффекта препарата от состояния органа или ткани является основополагающим свойством регуляторной субстанции.

Заключение

Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают патогенетическую обоснованность, высокую эффективность и хорошую переносимость энтомологического препарата Аденопросин при лечении хронического простатита и ДГПЖ. Клиническое действие

Аденопросина обусловлено его высокой биологической активностью и наличием выраженных противовоспалительного, иммуностропного, антиоксидантного и антипролиферативного эффектов. Препарат выпускается в форме ректальных суппозиторий, содержащих 150 мг активного комплекса (в пересчете на общий белок 29 мг), и назначается однократно в сутки в течение 1 мес. В зависимости от клинической ситуации длительность курса может быть увеличена. Аденопросин применяют как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения пациентов с ДГПЖ и хроническим простатитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alves R.R., Alves H.N. The faunal drugstore: animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America. *J Ethnobiol Ethnomed* 2011;7:9. DOI: 10.1186/1746-4269-7-9
- Still J. Use of animal products in traditional Chinese medicine: environmental impact and health hazards. *Complement Ther Med* 2003;11(2):118–22. DOI: 10.1016/s0965-2299(03)00055-4
- Alamgir A.N.M. Bioactive compounds and pharmaceutical excipients derived from animals, marine organisms, microorganisms, minerals, synthesized compounds, and pharmaceutical drugs. In: *Therapeutic use of medicinal plants and their extracts*. Volume 2. *Progress in Drug Research*, vol. 74. Springer, Cham, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-92387-1_4
- Brown D.G., Lister T., May-Dracka T.L. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery. *Bioorg Med Chem Lett* 2014;24(2):413–8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.059
- Seabrooks L., Hu L. Insects: an underrepresented resource for the discovery of biologically active natural products. *Acta Pharm Sin B* 2017;7(4):409–26. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.05.001
- Grimald I.D., Engel M. *Evolution of the insects*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2005. 755 p.
- Pettit G.R., Ye Q., Herald D.L. et al. Antineoplastic agents. 573. Isolation and structure of papilistatin from the papilionid butterfly *Byasa polyeuctes termessa*. *J Nat Prod* 2010;73(2):164–6. DOI: 10.1021/np9004689
- Ali M.M., Arumugam S.B. Effect of crude extract of *Bombyx mori* cocoons in hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Ayurveda Integ Med* 2011;(2):72–8. DOI: 10.4103/0975-9476.82527
- Погоня И.Н. Новые возможности получения эффективных лекарственных средств (энтомологические препараты). *Биомедицина* 2010;1(5):115–7. Pogonya I.N. New opportunities for obtaining effective drugs (entomological preparations). *Biomeditsina = Biomedicine* 2010;1(5):115–7. (In Russ.). DOI: 10.4103/0975-9476.82527
- Гуцу И.А., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н., Пикавый В.И. Препараты энтомологического происхождения и возможности их клинического применения. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения* 2015;S:24–6. Gutsu I.A., Bachinskiy N.G., Pogonya I.N., Gikavy V.I. Medications of entomological origin and the possibility of their clinical use. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavoohraneniya = Issues of organization and informatization of healthcare* 2015;S:24–6. (In Russ.).
- Ciuhrii V. [Ciuhrii V. The antiradical and antioxidant activity of *Lymantria* biomass extracts disappears (In Moldovan)]. *Intellectus* 2009;(3):109–13.
- Ghicavii V., Tanase A., Ceban E. et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using Adenoprosin: biologically active entomological medicine. *Urology* 2011;78(3):S96. DOI: 10.1016/j.urology.2011.07.209
- Dumbrăveanu I., Ciuhrii C., Tanase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. *Moldovan Medical Journal* 2017;60(4):4–10. DOI: 10.5281/zenodo.1105101
- Кузьмин И.В. Витапрост-форте в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология* 2019;4:141–7. DOI: 10.18565/urology.2019.4.141-147
- Kuzmin I.V. Vitaprost forte in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiia* 2019;4:141–7. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.4.141-147
- Olariu L., Dumitriu B., Ciuhrii V. et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic dysplasia cells. *EUROINVENT Cat.*, Timisoara, 2017.
- Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;2:4–13. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12
- Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008–2017. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;2:4–13. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12
- Коган М.И., Белоусов И.И., Болотцов А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология* 2011;3:22–8. Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.S. Arterial blood flow in the prostate in the syndrome of chronic pelvic pain/chronic prostatitis. *Urologiya = Urology* 2011;3:22–8. (In Russ.).
- Цуканов А.Ю., Рудченко Н.В., Кузовкин А.Н. и др. Состояние предстательной железы в условиях варикоза малого таза (экспериментальное исследование). *Урологические ведомости* 2021;11(2):97–104. DOI: 10.17816/uroved64917
- Tsukanov A.Yu., Rudchenko N.V., Kuzovkin A.N. et al. Prostate state under varicosis of the pelvis (experimental study). *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(2):97–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved64917
- Крупин В.Н., Крупин А.В., Нашивочникова Н.А. Оценка кровотока в предстательной железе у больных хроническим бактериальным простатитом. *Урологические ведомости* 2017;7(3):38–43. DOI: 10.17816/uroved7338-43
- Krupin V.N., Krupin A.V., Nashivochnikova N.A. Evaluation of blood flow in prostate in patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2017;7(3):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved7338-43
- Горбачев А.Г., Тюрин А.Г. Лечение острого и хронического простатита пептидным препаратом из предстательной железы

- в эксперименте. Урологические ведомости 2015;5(4):20–6. Gorbachev A.G., Tyurin A.G. The treatment of acute and chronic prostatitis in experiment by peptides of the prostate gland. Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg) 2015;5(4):20–6. (In Russ.).
21. St Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E. et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2008;71(3):475–9; discussion 479. DOI: 10.1016/j.urology.2007.11.155
 22. Kramer G., Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 2006;16(1):25–9.
 23. De Nunzio C., Kramer G., Marberger M. et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011;60(1):106–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.055
 24. Cao D., Sun R., Peng L. et al. Immune cell proinflammatory microenvironment and androgen-related metabolic regulation during benign prostatic hyperplasia in aging. *Front Immunol* 2022;13:842008. DOI: 10.3389/fimmu.2022.842008
 25. Zitoun O.A., Farhat A.M., Mohamed M.A. et al. Management of benign prostate hyperplasia (BPH) by combinatorial approach using alpha-1-adrenergic antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2020;883:173301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173301
 26. Баранников И.И., Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко В.В. Оценка эффективности персонализированной комплексной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом. Урологические ведомости 2021;11(1):39–48. DOI: 10.17816/uroved56773
Barannikov I.I., Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko V.V. Evaluation of the effectiveness of personalized complex therapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(1):39–48. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved56773
 27. Кузьмин И.В., Аюб А.Х., Слесаревская М.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении дисфункций нижних мочевых путей. Урологические ведомости 2020;10(1):67–74. DOI: 10.17816/uroved10167-74
Kuzmin I.V., Ajub A.K., Slesarevskaya M.N. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in treatment of lower urinary tract dysfunctions. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2020;10(1):67–74. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved10167-74
 28. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Борисенко Д.В., Максимова С.С. Комплексная консервативная терапия хронического абактериального простатита. Урологические ведомости 2021;11(4):315–24. DOI: 10.17816/uroved71567
Neymark A.I., Neymark B.A., Borisenko D.V., Maksimova S.S. Complex conservative therapy of chronic abacterial prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(4):315–24. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved71567
 29. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты. Клиническая геронтология 2021;27(11–12):21–34. DOI: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2021;27(11–12):21–34. (In Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
 30. Аль-Шукри А.С., Костюков С.В. Возможности фитотерапии в лечении пациентов с симптомами нижних мочевых путей вследствие доброкачественного увеличения предстательной железы. Урологические ведомости 2020;10(4):317–23. DOI: 10.17816/uroved48969
Al-Shukri A.S., Kostyukov S.V. Possibilities of phytotherapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate enlargement. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2020;10(4):317–23. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved48969
 31. Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилен: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. Урологические ведомости 2020;10(3):243–58. DOI: 10.17816/uroved42472
Kuzmin I.V., Borovets S.Y., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.K. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2020;10(3):243–58. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved42472
 32. Tănase A., Ghicavii V., Ceban E. et al. [Results of the clinical study for “Adenoprosine” in the treatment of benign hyperplasia and inflammatory processes of the prostate (In Moldovan)]. *Arta Medica* 2006;(Suppl 1):47–9.
 33. Бугаев Е.А., Тулаев Б.Б. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты. Вестник хирургии Казахстана 2013;29(1):61–4. Bugaev E.A., Tulaev B.B. Treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery in Kazakhstan* 2013;29(1):61–4. (In Russ.).
 34. Шалекенов Б.У., Пильязов А.Х., Богуспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник хирургии Казахстана 2013;29(1):72–4. Shalekenov B.U., Gilyazov A.H., Boguspaev D.A., Al’ Tal’bani H.I. The use of Adenoprosin 250 mg (suppositories) in the complex treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery in Kazakhstan* 2013;29(1):72–4. (In Russ.).
 35. Dumbrăveanu I., Chiukhrîi C., Cornea N. et al. [Adenoprosin in the treatment of prostate diseases (In Moldovan)]. *Arta Medica* 2015;57(4):101–4.
 36. Dumbrăveanu I., Banov P., Arian I., Tănase A. Use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *MJHS* 2017;14(4):31–43.
 37. Сайдуллоев Л., Ишонаков Х.С., Муминов Н.О., Еронов О.Дж. Эффективность применения аденопросина у больных хроническим простатитом. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана 2018;8(3):361–6. DOI: 10.31712/2221-7355-2018-8-3-361-368
Saidulloev L., Ishonakov Kh.S., Muminov N.O., Yoronov O.Dzh. Effectiveness application of the adenoprosin in patients with chronic prostatitis. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan* 2018;8(3):361–6. (In Russ.). DOI: 10.31712/2221-7355-2018-8-3-361-368
 38. Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Эффективность применения препарата Аденопросин® в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Инновационная медицина Кубани 2020;(3):45–51. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51
Medvedev V.L., Efremov M.E. The efficacy of Adenoprosin® in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Innovatsionnaya meditsina Kubany = Innovative Medicine of Kuban* 2020;(3):45–51. (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51
 39. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А. и др. Применение препарата Аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом. Фармакология & Фармакотерапия 2020;(2):81–5. DOI: 10.46393/2713-2129_2020_2_81-85
Neimark A.I., Davydov A.V., Neimark B.A. et al. Application of the drug Adenoprosin in patients with chronic abacterial prostatitis. *Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy* 2020;(2):81–5. (In Russ.). DOI: 10.46393/2713-2129_2020_2_81-85
 40. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Двухнаправленный эффект энтотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium Medicum* 2020;22(6):64–7. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200178

- Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. *Consilium Medicum* 2020;22(6):64–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200178
41. Аль-Шукри А.С., Костюков С.В., Максимова А.В. Оценка эффективности применения энтомологического препарата «Аденопросин®» в комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественным увеличением предстательной железы. *Урологические ведомости* 2021;11(4):335–42. DOI: 10.17816/uroved89410
- Al-Shukri A.S., Kostuykov S.V., Maksimova A.V. Efficiency evaluation of entomological drug Adenoprosin® usage in combined treatment of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate enlargement. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(4):335–42. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved89410
42. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Энтомологический препарат Аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. *Урология* 2021;(1):39–44. DOI: 10.18565/urology.2021.1.39–44
- Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Entomological drug adenosine for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologiya = Urology* 2021;(1):39–44. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.1.39–44
43. Colta A. [Drug treatment in improving the results and reducing the complications of endoscopic transurethral surgery in chronic non-bacterial sclerosis of prostate (In Moldovan)]. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova* 2021;71(3):195–9. DOI: 10.52692/1857-0011.2021.3-71.08
44. Полищук А.В., Шкодкин С.В., Шкодкин К.С. Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом III категории. *Андрология и генитальная хирургия* 2022;23(1):76–81. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-76-81
- Polishchuk A.V., Shkodkin S.V., Shkodkin K.S. Adenoprosin in the complex treatment of lower urinary tract symptoms in combination with prostatitis of category III. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(1):76–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-76-81
45. Филиппович В.А., Мосько Ю.В., Филиппович Д.В. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Аденопросин в комбинированной терапии пациентов с хроническим простатитом (II и/или IIIA категории) в сравнении со стандартной терапией. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2022;12(2):281–7. DOI: 10.34883/PI.2022.12.2.013
- Filippovich V., Mosko Yu., Filippovich D. Study of the efficacy and safety of the use of the medicine Adenoprosin in mixed therapy of patients with chronic prostatitis (II and/or IIIA categories) in comparison with standard therapy. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe* 2022;12(2):281–7. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2022.12.2.013
46. Франк М.А., Аверин В.В., Мурзин М.О. и др. Оценка эффективности препарата Аденопросин у пациентов с хроническим простатитом. *Фармакология & Фармакотерапия* 2022;(1):54–8. DOI: 10.46393/27132129_2022_1_54
- Frank M.A., Averin V.V., Murzin M.O. et al. Evaluation of the effectiveness of the drug Adenoprosin in patients with chronic prostatitis. *Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy* 2022;(1):54–8. (In Russ.). DOI: 10.46393/27132129_2022_1_54
47. Кадыров З.А., Степанов В.С., Фаниев М.В. Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита. *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(3):69–74. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74
- Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Faniev M.V. Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(3):69–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74
48. Демидко Ю.Л., Алленов С.Н., Узегов Т.А., Каситериди И.Г. Эффективность Аденопросина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и симптомами нижних мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия* 2021;17(3):34–40. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-3-34-40
- Demidko Yu.L., Allenov S.N., Uzhegov T.A., Kasiteridy I.G. Efficacy of Adenoprosin in patients with benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, and lower urinary tract symptoms. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2021;17(3):34–40. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-3-34-40
49. Speich J.E., Tarcan T., Hashitani H. et al. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage leading to lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *NeuroUrol Urodyn* 2020;39(Suppl 3):S16–S22. DOI: 10.1002/nau.24313
50. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах. *Урологические ведомости* 2021;11(3):241–56. DOI: 10.17816/uroved70710
- Shormanov I.S., Solovyov A.S., Tyuzikov I.A., Kulikov S.V. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):241–56. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved70710
51. Pinggera G., Mitterberger M., Steiner E. et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour doppler ultrasonography. *BJU Int* 2008;102(4):470–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07587.x
52. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г. и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2011;15(1):58–64.
- Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Boriskin A.G. et al. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(1):58–64. (In Russ.).
53. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(20):12628–32. DOI: 10.1073/pnas.192301899
54. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченных пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК *in vitro*. *Биохимия* 2011;76(11):1505–16. DOI: 10.1134/S0006297911110022
- Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Havinson V.Kh., Vanjushin B.F. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA. *Biokhimiya = Biochemistry* 2011;76(11):1505–16. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0006297911110022
55. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. *Успехи геронтологии* 2009;22(1):11–23.
- Havinson V.Kh., Anisimov V.N. 35-year experience in study of peptide regulation of aging. *Uspehy gerontologii = Advances in Gerontology* 2009;22(1):11–23. (In Russ.).
56. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. и др. Лечение больших аденомой предстательной железы простатиленом. *Урология* 2006;6:22–5.
- Al-Shukri S.H., Gorbachev A.G., Borovets S.Yu. et al. Treatment of patients with prostate adenoma with prostatilen. *Urologiya = Urology* 2006;6:22–5. (In Russ.).
57. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 1982;26(4):13–27.
- Ashmarin I.P. Small peptides in norm and pathology. *Patologicheskaya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy* 1982;26(4):13–27. (In Russ.).



Вклад авторов

И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Кузьмин / I.V. Kuzmin: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

М.Н. Слесаревская / M.N. Slesarevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

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.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-41-47



Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы, включая ассоциации с гормональным статусом пациента и поствакцинальные реакции

Л.О. Севергина, П.В. Глыбочко, И.А. Коровин, Л.М. Рапопорт, А.В. Беляков, А.И. Крюкова, С.М. Ефимочкина, А.Г. Яворовский, Д.Г. Цариченко, Д.О. Королев

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

Контакты: Любовь Олеговна Севергина losevergina@gmail.com

К настоящему времени наиболее изученными негативными эффектами вируса SARS-CoV-2 являются его легочные проявления, а также поражение сердечно-сосудистой системы. Оценка постковидных изменений в органах мужской репродуктивной системы, а также анализ механизмов их возникновения представляются нам важными, поскольку они оказывают непосредственное влияние на фертильность, т. е. играют существенную роль в долгосрочной перспективе. Исследования, основанные на применении флуоресцентной гибридизации *in situ*, показали, что большинство эпителиальных клеток ацинусов, а также некоторые мезенхимальные и эндотелиальные клетки были положительны на РНК SARS-CoV-2. Что же касается коэкспрессии клеточных рецепторов ACE2 и сериновой протеазы TMPRSS2, которые вирус использует для проникновения в клетки, то она также была обнаружена в большинстве эпителиальных и стромальных клеток предстательной железы. Механизм поражения предстательной железы при COVID-19 может быть также связан с дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы. Повышенный уровень секреции ангиотензина II в предстательной железе у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы может усиливать влияние вируса непосредственно на клетки органа. Эти механизмы могут объяснить повышение уровня простатического специфического антигена в сыворотке пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, в активный период COVID-19. Неспецифический механизм поражения предстательной железы связан с развитием коагулопатии – тромбозом ее венозного сплетения и гемодинамическими нарушениями, которые могут вызывать вторичное поражение паренхимы железы. Существует определенная связь между гормональным статусом пациента и тяжестью течения инфекции: низкие уровни как тестостерона, так и дигидротестостерона способствуют развитию тяжелых осложнений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Рассматривается возможность применения препаратов тестостерона у пациентов, страдающих гипогонадизмом и COVID-19, в качестве альтернативного варианта лечения – для подавления феномена цитокинового шторма. Пациенты с раком предстательной железы в анамнезе, с локализованным раком предстательной железы при отсутствии метастазов участвовали в исследованиях вакцин: среди побочных эффектов вакцинации в нескольких случаях отмечалась лишь регионарная лимфаденопатия на стороне инъекции препарата.

Ключевые слова: COVID-19, цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы, поствакцинальные реакции, гормональная терапия рака предстательной железы

Для цитирования: Севергина Л.О., Глыбочко П.В., Коровин И.А. и др. Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы, включая ассоциации с гормональным статусом пациента и поствакцинальные реакции. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):41–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-41-47

Mechanisms of SARS-CoV-2 virus effects on prostate tissues, including associations with patient hormonal state and postvaccination reactions

L.O. Severgina, P.V. Glybochko, I.A. Korovin, L.M. Rapoport, A.V. Belyakov, A.I. Kryukova, S.M. Efimochkina, A.G. Yavorovskiy, D.G. Tsarichenko, D.O. Korolev

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

Contacts: Lubov Olegovna Severgina losevergina@gmail.com

Nowadays, the most notable negative effects of SARS-CoV-2 are the pulmonary manifestations as well as cardiovascular system damage. Evaluation of postvaccination changes in the male reproductive system and analysis of their mechanisms seem to be important because of their direct effect on fertility. Thus, it may play a significant role in perspective. Studies based on the application of fluorescence *in situ* hybridization showed that most acini epithelial cells, as well as some mesenchymal and endothelial cells were positive for SARS-CoV-2 RNA. As for co-expression of the ACE2 cell receptor and the serine protease TMPRSS2, which the virus uses to enter cells, it was also detected in most prostate epithelial and stromal cells. The mechanism of prostate damage in COVID-19 may also be related to dysregulation of the renin-angiotensin system. Increased levels of angiotensin-2 secretion in the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia may increase the effect of the virus directly on the cells of the organ. These mechanisms may explain the elevated serum prostatic specific antigen levels in patients with benign prostatic hyperplasia during the active period of COVID-19. Non-specific mechanism of prostate damage is connected with coagulopathy development – thrombosis of venous plexus and hemodynamic disturbances, which can cause secondary damage of parenchyma. There is a definite relationship between the hormonal status of the patient and the severity of the infection – low levels of both testosterone and dihydrotestosterone contribute to the development of severe complications in patients infected with SARS-CoV-2. The possibility of using testosterone drugs in patients with hypogonadism and COVID-19 as an alternative treatment option – to suppress the cytokine storm phenomenon – is being considered. Patients with a history of prostate cancer, with localized prostate cancer in the absence of metastases participated in vaccine studies – among the side effects of vaccination in several cases only regional lymphadenopathy on the injection side of the drug was noted.

Keywords: COVID-19, cytopathic effects of SARS-CoV-2 virus, post-vaccination reactions, hormonal treatment of prostate cancer

For citation: Severgina L.O., Glybochko P.V., Korovin I.A. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 virus effects on prostate tissues, including associations with patient hormonal state and postvaccination reactions. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):41–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-41-47

Введение

Несомненно, пандемия COVID-19 стала одним из самых серьезных вызовов для глобального здравоохранения за последние десятилетия. И если в первые месяцы борьбы с SARS-CoV-2 акцент делали на лечении поражения нижних дыхательных путей, то с накоплением новых знаний о вирусе встал вопрос о влиянии перенесенной новой коронавирусной инфекции на состояние других органов и их систем. К текущему моменту подобные исследования стали актуальными как никогда ранее – с момента объявления пандемии прошло 2 года, и сейчас на первый план выходят отсроченные проявления заболевания. К настоящему времени наиболее изученными негативными эффектами вируса SARS-CoV-2 являются его легочные проявления, а также поражение сердечно-сосудистой системы. Оценка выраженности постковидных изменений в органах мужской репродуктивной системы, а также анализ механизмов их возникновения представляются нам важными, поскольку они непосредственно отражаются на фертильности, т. е. играют существенную роль в долгосрочной перспективе за счет потенциально значимого влияния на качество жизни.

Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы

На данный момент известно, что для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку необходимо наличие клеточного рецептора к ангиотензинпревращающему

ферменту 2 (ACE2), а также клеточной сериновой протеазы TMPRSS2, непосредственно с которыми вирус связывается, используя свой S-белок [1]. Очевидно, что для оценки возможной роли вируса в повреждении ткани предстательной железы необходимо оценить коэкспрессию данных рецепторных белков. Исследование клеток интактной предстательной железы человека, основанное на изучении общедоступной базы данных секвенированной ПНК (single-cell RNA sequencing data), показало, что из 24 519 проанализированных эпителиальных клеток лишь 0,11 % экспрессировали одновременно ACE2 и TMPRSS2 [2]. Данные о крайне низком уровне коэкспрессии данных белков, а следовательно, и возможности проникновения вируса в клетки предстательной железы, нашли подтверждение в других исследованиях. Так, из 98 образцов простатического секрета мужчин, болеющих COVID-19, ни в одном не было обнаружено SARS-CoV-2 [3]. В настоящее время изучение представленности рецепторов вируса и возможности его проникновения в клетки предстательной железы активно продолжается. Исследование аутопсийного материала пациентов, болевших COVID-19, показало неоднозначные результаты. По данным анализа методом полимеразной цепной реакции только 1 из 5 образцов предстательной железы был положителен на SARS-CoV-2, в то время как исследование с применением флуоресцентной гибридизации *in situ* показало, что большинство эпителиальных клеток ацинусов, а также некоторые мезенхимальные

и эндотелиальные клетки были положительны на РНК SARS-CoV-2. Что же касается экспрессии ACE2 и TMPRSS2, то по данным исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* она также была обнаружена в большинстве эпителиальных и стромальных клеток предстательной железы [4].

Механизм поражения предстательной железы при COVID-19 может быть также связан с дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы, представленность которой в ткани предстательной железы хорошо известна. Так, ангиотензин II был обнаружен в базальном слое ацинарного эпителия предстательной железы, а рецепторы к ангиотензину I (AT1R) были обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов предстательной железы. Имеются данные и о повышении экспрессии ACE, и ангиотензина II, а также подавлении экспрессии рецепторов к ангиотензину I вследствие повышенного уровня ангиотензина II у пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). ACE2 противостоит эффектам ACE, превращая ангиотензин II в ангиотензин (1–7), который действует на Mas-рецептор и выполняет сосудорасширяющую, противовоспалительную и антифибротическую функции. Данные эффекты ангиотензина (1–7) заключаются в регуляции уровня лейкоцитарной инфильтрации, а также ингибировании транскрипционного фактора NF-κB внутриклеточного сигнального пути и снижении влияния таких цитокинов, как интерлейкины 6, 8, фактор некроза опухоли α. Повышенная концентрация ангиотензина II у пациентов с ДГПЖ приводит к подавлению ACE2 и уменьшению уровня ангиотензина (1–7); связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 снижает активность фермента. Так как ACE2/ангиотензин (1–7)/Mas-система тормозит пролиферативные и провоспалительные эффекты ангиотензина II, можно сделать вывод, что инфицирование SARS-CoV-2 и подавление активности ACE2 может привести как к обострению «дремлющего» воспалительного процесса – простатита конгестивного характера, так и к прогрессированию ранее диагностированной ДГПЖ. Как известно, наличие воспалительных изменений в предстательной железе, сопряженных с синтезом медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), является фактором риска прогрессирования ДГПЖ – у таких пациентов отмечается увеличение содержания CD45⁺-лейкоцитов в интерстиции, а также макрофагов, В- и Т-популяций лимфоцитов. Согласно результатам ряда исследований, при ДГПЖ происходит активация транскрипционного фактора NF-κB, что дает провоспалительный эффект, кроме того, отмечается связь между тяжестью перенесенной инфекции COVID-19 и выраженностью активности данного сигнального пути [5].

Подтверждением теоретической модели, представленной выше, могут служить данные о повышении

уровня простатического специфического антигена у пациентов с ДГПЖ, болеющих COVID-19. Так, согласно данным А.Е. Cinislioglu и соавт., уровень простатического специфического антигена у пациентов с ДГПЖ, инфицированных SARS-CoV-2, был достоверно выше в период разгара заболевания по сравнению с уровнем до болезни, а также после нее. Как уже упоминалось выше, SARS-CoV-2 вызывает подавление ACE2, активируя выброс провоспалительных цитокинов и усиливая воспалительный процесс. Авторы считают, что повышенный уровень секреции ангиотензина II в предстательной железе у пациентов с ДГПЖ может усиливать влияние вируса непосредственно на клетки органа. Эти механизмы могут объяснить повышение уровня простатического специфического антигена в сыворотке крови пациентов, страдающих ДГПЖ, в активный период COVID-19 [6]. Несмотря на имеющиеся теории, механизм и возможность поражения предстательной железы при COVID-19-инфекции остаются не до конца изученными.

Некоторые авторы отмечают возможность реализации неспецифического механизма поражения предстательной железы при COVID-19. Как известно, способность вызывать развитие коагулопатии является одной из наиболее характерных черт SARS-CoV-2. По данным проведенного D. Wichmann и соавт. аутопсийного исследования, в 6 из 9 образцов предстательной железы были обнаружены тромбы в ее венозном сплетении [7]. Гемодинамические нарушения в виде полной или частичной блокировки кровотока и могут вызывать вторичное поражение паренхимы железы – эффект гипоксического повреждения или ишемизации.

В современной литературе также обсуждаются вопросы альтернативных путей проникновения, а следовательно, и поражения тканей вирусом SARS-CoV-2. Помимо хорошо изученного механизма проникновения вируса через ACE2 широко обсуждается и роль клеточного рецептора CD147, экспрессия которого была обнаружена в ткани предстательной железы. Стоит отметить, что экспрессия данного рецептора достоверно выше в ткани предстательной железы при раке по сравнению с тканью интактной предстательной железы и тканью с признаками ДГПЖ [8]. Следовательно, изучение возможностей взаимодействия вируса с данным рецептором как альтернативного пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки имеет большое значение, особенно у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). По данным ряда исследований, рецептор CD147 не способен самостоятельно связываться с S-белком вируса SARS-CoV-2 и обеспечить проникновение вируса в клетку [9, 10]. Однако в работе С. Fenizia и соавт. было показано, что активация рецепторов CD147 может влиять на течение COVID-19 посредством модулирования экспрессии уже изученного ACE2. Кроме того, отмечается неспецифическая роль CD147 в развитии

воспалительной реакции, активации метаболических процессов и повышении проницаемости сосудов при SARS-CoV-2-инфекции [11].

Другим широко обсуждаемым возможным путем проникновения SARS-CoV-2 является активация рецептора нейролипидин-1 (NRP1). Согласно полученным данным, связывание вируса с NRP1 способствует более эффективной диссоциации S-белка вируса, что запускает процесс проникновения вируса в клетку. Как предполагают исследователи, представленность данного рецептора повышает способность вируса к «заражению» клеток. NRP1 можно рассматривать как дополнительный фактор, который повышает способность вируса к проникновению в клетку при коэкспрессии с ACE2. Кроме того, NRP1 может способствовать развитию коагулопатии при COVID-19 [12]. Следует упомянуть, что представленность данного рецептора в ткани предстательной железы достоверно выше при наличии в ней раковых клеток по сравнению с интактной предстательной железой [13]. Это может косвенно свидетельствовать о значимой роли данного рецептора в патогенезе поражения предстательной железы при COVID-19 у пациентов, страдающих РПЖ.

На роль рецепторов альтернативного пути проникновения вируса в клетки предстательной железы могут претендовать и толл-подобные рецепторы (TLR), в частности TLR4. Существуют данные о представленности TLR4 в ткани неизменной предстательной железы, как в стромальных, так и в эпителиальных (ацинарных и протоковых) клетках [14]. По данным ряда исследований, активация этих рецепторов может приводить к прогрессированию РПЖ, а препараты, ингибирующие TLR4, потенциально могут применяться в лечении РПЖ [15]. Активация данных рецепторов вирусом приводит к усилению секреции провоспалительных цитокинов, например интерлейкина 1β , что может приводить к повреждению ткани предстательной железы [16]. Таким образом, активированные при COVID-19 TLR могут играть существенную роль в поражении интактной предстательной железы, а также способствовать прогрессированию РПЖ.

Отдельно следует остановиться на связи COVID-19 с гормональным статусом пациента с учетом проводимой гормональной (антиандрогенной) терапии по поводу РПЖ. Как известно, андрогены не только провоцируют развитие РПЖ, но и способствуют более высокой восприимчивости к вирусным и бактериальным заболеваниям, а также подавляют активность Т- и В-лимфоцитов, что объясняет меньшую распространенность аутоиммунных заболеваний среди мужчин, но в то же время — большую частоту развития у них различных инфекций [17].

Своеобразная «защитная» функция эстрогенов объясняется их способностью модулировать иммунные реакции и предотвращать чрезмерную активацию

иммунных клеток с развитием цитокинового шторма, столь характерного для SARS-CoV-2 [17]. У молодых мужчин концентрация эстрона и андростендиона выше, что в целом делает их менее восприимчивыми к инфекционным заболеваниям. Некоторые гены, связанные с регуляцией работы иммунной системы, расположены на X-хромосоме. Следовательно, белков и антител, экспрессия которых кодируется этими генами, у женщин должно быть в 2 раза больше. Для создания своеобразного иммунного равновесия одна из X-хромосом в каждой клетке остается инактивированной. Однако таким генам, как *TLR7*, удается этого избежать — *TLR7* повышенно экспрессируется в иммунных клетках: макрофагах, дендритных клетках и В-клетках [18]. Самцы мышей, инфицированные SARS-CoV-2 в эксперименте, были более восприимчивы к вирусу, чем самки, однако после проведения овариэктомии смертность особей женского пола увеличилась [19]. Андрогены способны усиливать экспрессию TMPRSS2, которую вирус активно использует для проникновения в клетку. Кроме того, андрогены оказывают непосредственное влияние на качество воспалительной реакции и иммунный статус в целом — они усиливают рекрутинг нейтрофилов и снижают качество взаимодействия антител с проникающими в организм антигенами.

На основании представленных данных можно предположить, что проводимая антиандрогенная терапия может способствовать более мягкому течению COVID-19. Однако, согласно данным литературы, у большинства мужчин, госпитализированных с подтвержденной инфекцией COVID-19, наблюдается пониженный уровень тестостерона, это связывают с более тяжелым течением заболевания и увеличением риска смерти [20]. Впрочем, нельзя исключать, что подобные выводы обусловлены превалированием в структуре госпитализированных в стационары мужчин старшей возрастной группы, у которых андрогенный статус снижен по естественным причинам.

Иммunosuppressивные эффекты тестостерона объясняют большую подверженность мужчин инфекционным заболеваниям по сравнению с женщинами. Таким образом, гипогонадизм может играть защитную роль на начальном этапе, однако ухудшать течение COVID-19 на более поздних стадиях. Итальянские [21], немецкие [22] и китайские [23] исследователи показали, что у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, был снижен уровень андрогенов. Полученные данные служат подтверждением гипотезы, согласно которой низкий уровень как тестостерона, так и дигидротестостерона способствует развитию тяжелых осложнений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [24]. Низкий уровень тестостерона дает преимущество лишь на этапе восприимчивости к инфекции за счет блокады TMPRSS2.

Известно, что тестостерон использовался в качестве заместительной терапии у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и аутоиммунными заболеваниями. В итоге уменьшалась продукция *ex vivo* провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1 β , 6, а также фактора некроза опухолей α . Некоторые авторы рассматривают возможность применения препаратов тестостерона у пациентов, страдающих гипогонадизмом и COVID-19, в качестве альтернативного варианта лечения – для подавления феномена цитокинового шторма [17].

Как известно, РПЖ на начальных этапах является андрогензависимым, и лечение проводится с применением андрогендепривационной терапии (АДТ), которая ингибирует андрогеновые рецепторы, в результате чего снижается экспрессия TMPRSS2 и ее связывание с онкогенным фактором ERG [25]. В Венето (Италия) было проведено исследование, в котором выполнили анализ данных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Среди 9280 заболевших мужчин было 4532, 47,0 % ($n = 2131$) из них были госпитализированы и 6,9 % ($n = 312$) умерли [26]. В то же время среди пациентов, страдающих РПЖ, эти показатели были несколько выше: 67,9 % ($n = 292$) госпитализированы и 17,4 % ($n = 75$) умерли. Затем пациентов с раком разделили на 2 группы: тех, кто получает АДТ, и не получающих АДТ. Только у 4 мужчин с АДТ развился COVID-19, кроме того, в этой группе не было зафиксировано ни одного летального исхода. В другом исследовании у пациентов, принимавших агонист гонадотропин-рилизинг-гормона лейпролид, отмечено снижение экспрессии TMPRSS2 [17]. Таким образом, можно сделать вывод, что АДТ уменьшает иммуносупрессивный эффект тестостерона и тем самым улучшает иммунный ответ, а также блокирует TMPRSS2, снижая проникновение вируса в клетку. АДТ, применяемая при РПЖ, может снизить риск развития SARS-CoV-2, однако ухудшить при этом течение заболевания на поздней стадии [17, 24]. Некоторые исследователи ставят под сомнение эффективность применения блокаторов андрогеновых рецепторов в качестве препаратов выбора при лечении SARS-CoV-2: в частности, проведенный метаанализ позволил установить, что у пациентов, получавших АДТ, не наблюдалось снижения смертности и риска госпитализации при наличии SARS-CoV-2 [27].

Следует упомянуть еще один аспект гендерной теории заболеваемости COVID-19: ряд исследователей объясняют большую восприимчивость мужчин к SARS-CoV-2 повышенной по сравнению с женщинами экспрессией рецепторов к ACE2, которые вирус наряду с TMPRSS2 наиболее активно использует для проникновения в клетку [28]. Однако другие авторы не обнаруживают существенных различий между экспрессией ACE2 у мужчин и женщин. Самая высокая экспрессия ACE2 выявлялась

в яичках, а TMPRSS2 – в предстательной железе. В жировой ткани, сердце, артериях и яичниках наблюдалась высокая экспрессия ACE2 и низкая – TMPRSS2; в предстательной железе, желудке, мочевом пузыре, коже, печени и гипофизе – высокая экспрессия TMPRSS2 и низкая – ACE2. Только при исследовании подкожной жировой клетчатки была выявлена значимая разница в полученных данных между мужчинами и женщинами: экспрессия ACE2 была достоверно ниже у мужчин. В остальных тканях показатели различались незначительно [29]. Полученные результаты делают гипотезу о взаимосвязи экспрессии ACE2 и более высокой восприимчивости мужчин к SARS-CoV-2 маловероятной.

В одной из работ исследовали связь между применением АДТ и выработкой антител при вакцинации от коронавирусной инфекции. Пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным РПЖ принимали препараты, нацеленные на андрогены (ARTA). У больных были взяты 3 анализа крови: на 1-й день (до вакцинации), на 22-й день (через 3 нед после вакцинации), на 50-й день (3–4 нед после получения 2-й дозы вакцины). Уровни нейтрализующих антител на 22-й и 50-й дни после получения 1-й дозы вакцины были сходны с таковыми показателями контрольной группы (здоровые вакцинированные пациенты) [30]. Можно сделать вывод, что применение АДТ не влияет на выработку антител при вакцинации от COVID-19.

Анализируя COVID-19-ассоциированные изменения ткани предстательной железы, следует отдельно остановиться на поствакцинальных изменениях. Клинические испытания вакцин против SARS-CoV-2 включали изучение потенциальных морфологических и функциональных изменений в предстательной железе с помощью оценки различных показателей мужского репродуктивного здоровья. В исследовании по влиянию мРНК-вакцины BNT162b2 на сперму у групп мужчин с нормальной спермограммой и диагнозом мужского бесплодия не было выявлено побочных эффектов после процедуры вакцинации [31]. Среди проанализированных параметров спермы, таких как объем, концентрация, общее количество подвижных сперматозоидов, отсутствовали значимые изменения в пробах, взятых до и после вакцинации.

Особое внимание в исследованиях вакцин было уделено пациентам с подтвержденным диагнозом РПЖ с целью оценки рисков и необходимости проведения вакцинации этой группы. В частности, пациенты, у которых были выявлены злокачественные опухоли с минимальным риском развития рецидива после лечения (например, локализованный РПЖ), карцинома предстательной железы, при отсутствии метастазов участвовали в исследованиях вакцин Ad26.COV2.S/JNJ-78436735 и ChAdOx1 nCoV-19 [32].

Среди побочных эффектов вакцин у пациентов с РПЖ в анамнезе в нескольких случаях отмечалась

регионарная лимфаденопатия в левой подмышечной области — на стороне, куда была выполнена инъекция препарата. Сообщается, что все пациенты проходили позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фторметилхолином [33, 34]. Мужчина 79 лет был вакцинирован ChAdOx1 nCoV-19 за 6 дней до проведения плановой ПЭТ/КТ: в анамнезе аденокарцинома предстательной железы (баллы по шкале Глисона 4 + 5), по поводу которой была выполнена радикальная простатэктомия [35]. Другой мужчина, 74 лет, получивший дозу мРНК-вакцины перед обследованием, обратился с рецидивом РПЖ (баллы по шкале Глисона 4 + 3) после радикальной простатэктомии и тазовой лимфаденоэктомии с целью определения дальнейшей тактики лечения [34]. На ПЭТ/КТ-изображениях обоих пациентов наблюдалось повышенное поглощение радиофармпрепарата в округлых, выступающих над поверхностью левых подмышечных узлах. В связи с недавней вакцинацией в области левого плеча и низким риском развития лимфогенных метастазов РПЖ в подмышечных лимфатических узлах данные изменения были интерпретированы как доброкачественные: увеличение лимфатических узлов как поствакцинальная лимфаденопатия. С целью улучшения дифференциальной диагностики реактивных и метастатических изменений лимфатических узлов при ПЭТ/КТ-исследовании была предложена оценка временного тренда поглощения радиофарм-

препарата: показано, что для метастазов характерно увеличение поглощения вещества клетками лимфатических узлов в промежутке времени (30 мин) [36]. Таким образом, для корректной интерпретации побочного действия вакцин у пациентов, страдающих РПЖ, необходимо детальное медицинское обследование: лабораторные данные, качественный анализ результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

Заключение

В настоящее время исследования в области механизмов развития SARS-CoV-2-инфекции активно продолжаются — рассматриваются новые возможные альтернативные пути заражения клеток, приводящие к повреждению тканей, в том числе и предстательной железы. Предположительно повреждение предстательной железы, как и других органов, в результате заражения SARS-CoV-2 может зависеть от сочетания рецепторов, связывающих S-белок и способствующих проникновению вируса в клетку. Особенности поражения предстательной железы при COVID-19 могут быть связаны с ранее диагностированными заболеваниями, такими как рак или ДГПЖ, а также с проводимой АДТ. Не стоит также забывать про неспецифический путь поражения предстательной железы при COVID-19, в частности коагулопатию, вызванную вирусом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Song H., Seddighzadeh B., Cooperberg M.R., Huang F.W. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. *Eur Urol* 2020;78(2):296–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.065
- Tur-Kaspa I., Tur-Kaspa T., Hildebrand G., Cohen D. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F S Rev* 2021;2(2):140–9. DOI: 10.1016/j.xfnr.2021.01.002
- Wong D.W.L., Klinkhammer B.M., Djudjaj S. et al. Multisystemic cellular tropism of SARS-CoV-2 in autopsies of COVID-19 patients. *Cells* 2021;10(8):1900. DOI: 10.3390/cells10081900
- Haghpanah A., Masjedi F., Salehipour M. et al. Is COVID-19 a risk factor for progression of benign prostatic hyperplasia and exacerbation of its related symptoms?: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25(1):27–38. DOI: 10.1038/s41391-021-00388-3
- Cinislioglu A.E., Demirdogen S.O., Cinislioglu N. et al. Variation of serum PSA levels in COVID-19 infected male patients with benign prostatic hyperplasia (BPH): a prospective cohort study. *Urology* 2022;159:16–21. DOI: 10.1016/j.urology.2021.09.016
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268–77. DOI: 10.7326/M20-2003
- Peng F., Li H., Ning Z. et al. CD147 and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(9):e0163678. DOI: 10.1371/journal.pone.0163678
- Shilts J., Crozier T.W.M., Greenwood E.J.D. et al. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci Rep* 2021;11(1):413. DOI: 10.1038/s41598-020-80464-1
- Ragotte R.J., Pulido D., Donnellan F.R. et al. Human basigin (CD147) does not directly interact with SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *mSphere* 2021;6(4):e0064721. DOI: 10.1128/mSphere.00647-21
- Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C. et al. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2. *Cells* 2021;10(6):1434. DOI: 10.3390/cells10061434
- Chekol Abebe E., Mengie Ayele T., Tilahun Muche Z., Asmamaw Dejenie T. Neuropilin 1: a novel entry factor for SARS-CoV-2 infection and a potential therapeutic target. *Biologics* 2021;15:143–52. DOI: 10.2147/BTT.S307352
- Tse B.W.C., Volpert M., Rattner E. et al. Neuropilin-1 is upregulated in the adaptive response of prostate tumors to androgen-targeted therapies and is prognostic of metastatic progression and patient mortality. *Oncogene* 2017;36(24):3417–27. DOI: 10.1038/onc.2016.482
- Gatti G., Quintar A.A., Andreani V. et al. Expression of toll-like receptor 4 in the prostate gland and its association with the severity of prostate cancer. *Prostate* 2009;69(13):1387–97. DOI: 10.1002/pros.20984
- Ou T., Lilly M., Jiang W. The pathologic role of toll-like receptor 4 in prostate cancer. *Front Immunol* 2018;9:1188. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01188

16. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(5):2735–9. DOI: 10.1002/jmv.26826
17. Salciccia S., Del Giudice F., Eisenberg M.L. et al. Testosterone target therapy: focus on immune response, controversies and clinical implications in patients with COVID-19 infection. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12:20420188211010105. DOI: 10.1177/20420188211010105
18. Acheampong D.O., Barfour I.K., Boye A. et al. Male predisposition to severe COVID-19: review of evidence and potential therapeutic prospects. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110748. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110748
19. Mjaess G., Karam A., Aoun F. et al. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Prog Urol* 2020;30(10):484–7. DOI: 10.1016/j.purol.2020.05.007
20. Mauvais-Jarvis F. Do anti-androgens have potential as therapeutics for COVID-19? *Endocrinology* 2021;162(8):bqab114. DOI: 10.1210/endoocr/bqab114
21. Rastrelli G., Di Stasi V., Inglese F. et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 2021;9(1):88–98. DOI: 10.1111/andr.12821
22. Schroeder M., Schaumburg B., Mueller Z. et al. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect* 2021;10(1):1807–18. DOI: 10.1080/22221751.2021.1969869
23. Ma L., Xie W., Li D. et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *medRxiv* (preprint) 2020. DOI: 10.1101/2020.03.21.20037267
24. Cattrini C., Bersanelli M., Latocca M.M. et al. Sex hormones and hormone therapy during COVID-19 pandemic: implications for patients with cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2325. DOI: 10.3390/cancers12082325
25. 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
26. Montopoli M., Zumerle S., Vettor R. et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol* 2020;31(8):1040–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
27. Duarte M.B.O., Leal F., Argenton J.L.P., Carvalheira J.B.C. Impact of androgen deprivation therapy on mortality of prostate cancer patients with COVID-19: a propensity score-based analysis. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):66. DOI: 10.1186/s13027-021-00406-y
28. Jin J.M., Bai P., He W. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8:152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
29. Baughn L.B., Sharma N., Elhaik E. et al. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1989–99. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.018
30. Lontos M., Terpos E., Kunadis E. et al. Treatment with abiraterone or enzalutamide does not impair immunological response to COVID-19 vaccination in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25(1):117–8. DOI: 10.1038/s41391-021-00455-9
31. Safrai M., Herzberg S., Imbar T. et al. The BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters. *Reprod Biomed Online* 2022;44(4):685–8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.01.008
32. Corti C., Curigliano G. Commentary: SARS-CoV-2 vaccines and cancer patients. *Ann Oncol* 2021;32(4):569–71. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.019
33. Nawwar A.A., Searle J., Singh R., Lyburn I.D. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccination induced lymphadenopathy on [18F] Choline PET/CT – not only an FDG finding. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(8):2657–8. DOI: 10.1007/s00259-021-05279-2
34. Wong F.C., Martiniova L., Masrani A., Ravizzini G.C. ¹⁸F-Fluciclovine-avid reactive axillary lymph nodes after COVID-19 vaccination. *Clin Nucl Med* 2022;47(2):154–5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003844
35. Albano D., Volpi G., Dondi F. et al. COVID-19 vaccination manifesting as unilateral lymphadenopathies detected by ¹⁸F-Choline PET/CT. *Clin Nucl Med* 2022;47(2):e187–9. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003951
36. Oprea-Lager D.E., Vincent A.D., van Moorselaar R.J. et al. Dual-phase PET-CT to differentiate [18F]Fluoromethylcholine uptake in reactive and malignant lymph nodes in patients with prostate cancer. *PLoS One* 2012;7(10):e48430. DOI: 10.1371/journal.pone.0048430

Вклад авторов

Л.О. Севергина: написание текста статьи, научное редактирование;
П.В. Глыбочко, Л.М. Рапопорт, А.Г. Яворовский, Д.Г. Цариченко: научное консультирование;
И.А. Коровин: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.В. Беляков, А.И. Крюкова, С.М. Ефимочкина: подбор, анализ, обзор публикаций по теме статьи;
Д.О. Королев: анализ публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.O. Severgina: article writing, scientific editing;
P.V. Glybochko, L.M. Rapoport, A.G. Yaworovsky, D.G. Tsarichenko: scientific consulting;
I.A. Korovin: analysis of publications on the topic of the article, article writing;
A.V. Belyakov, A.I. Kryukova, S.M. Efimochkina: collection, analysis and review of publications on the topic of the article;
D.O. Korolev: analysis of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.О. Севергина / L.O. Severgina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-8707>
И.А. Коровин / I.A. Korovin: <https://orcid.org/0000-0003-4009-346X>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
А.Г. Яворовский / A.G. Yaworovsky: <https://orcid.org/0000-0001-5103-0304>
Д.О. Королев / D.O. Korolev: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 11.06.2022. **Принята к публикации:** 22.06.2022.
Article received: 11.06.2022. **Accepted for publication:** 22.06.2022.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53



Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия

Е.А. Ефремов^{1,2}, Е.В. Касатонова³

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

²Международный центр андрологии; Россия, 127486 Москва, Коровинское шоссе, 9, корп. 2;

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Контакты: Елена Владимировна Касатонова kasatonova@yandex.ru

Для значительного числа пар во всем мире мужское бесплодие является серьезным испытанием. Это непростой клинический вызов и для андролога – до 50 % случаев мужского бесплодия не имеют идентифицируемой этиологии, и в арсенале врачей отсутствуют эффективные, основанные на доказательствах, методы лечения. Длительное время для эмпирической терапии использовались антиоксиданты, но до сих пор нет убедительных данных, что фертильность и частота живорождений действительно улучшаются после приема антиоксидантных добавок. Данный обзор является попыткой обобщить текущие и перспективные методы терапии идиопатического бесплодия у мужчин. Особое внимание уделено регуляторным пептидам как многообещающим средствам для улучшения мужской фертильности.

Ключевые слова: мужское бесплодие, антиоксидантная терапия, регуляторные пептиды

Для цитирования: Ефремов Е.А., Касатонова Е.В. Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):48–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53

Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment

E.A. Efremov^{1,2}, E.V. Kasatonova³

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

²International Center of Andrology; Bld. 2, 9 Korovinskoe Shosse, Moscow 127486, Russia;

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Elena Vladimirovna Kasatonova kasatonova@yandex.ru

For a significant number of couples around the world, male infertility is a serious ordeal. The truth is that this is also a major clinical challenge for the andrologist – up to 50 % of men with infertility have no identifiable etiology and there is no effective, available evidence-based treatment. For a long time, antioxidant supplements have been used as empiric therapy, but there is still no conclusive evidence that fertility and live birth rates actually improve after this approach has been used. This review is an attempt to summarize current and prospective treatments for idiopathic male infertility. Particular attention is paid to regulatory peptides as promising candidates for improving male fertility.

Keywords: male infertility, antioxidant therapy, regulatory peptides

For citation: Efremov E.A., Kasatonova E.V. Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53

Введение

На сегодняшний день, несмотря на общие достижения в области репродуктивного здоровья человека, не наблюдается прогресса в области лечения мужского бесплодия. Последнее руководство Всемирной организации здравоохранения по ведению мужского бесплодия было опубликовано более 2 десятилетий назад [1]. Большинство случаев являются идиопатическими, и клиницистам не хватает инструментов для точной диагностики и терапии [2]. Появляется все больше свидетельств того, что низкое качество спермы может повлиять на здоровье потомства, в то же время эффективных методов лечения все еще не существует. В частности, нет лекарств, которые можно было бы назначить *in vivo* или добавить к сперме *in vitro* для улучшения мужской фертильности или функции сперматозоидов [3]. Большинство клинически успешных подходов были направлены на лечение патологий с очевидным фенотипом [4]. Это терапия гипогонадотропного гипогонадизма [5], хирургическая коррекция варикоцеле [6], а также активное применение методов вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе и методов хирургической экстракции сперматозоидов при азооспермии [7].

В настоящем обзоре рассмотрены современные и перспективные направления в лечении мужского бесплодия, особое внимание уделено возможностям использования регуляторных пептидов.

Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия

Несмотря на длительную историю, продолжают исследования активных форм кислорода (АФК) и оксидативного стресса (ОС). Причинами неугасающего интереса к ним являются доказанная роль ОС в мужском факторе бесплодия, наличие воспроизводимых методик определения АФК и фрагментации ДНК сперматозоидов и, как следствие, многочисленные данные, подтверждающие эффективность антиоксидантной терапии. АФК являются побочными продуктами клеточного метаболизма и необходимы для нормальной функции сперматозоидов, включая капацитацию, гиперактивацию, акросомную реакцию и оплодотворение. ОС возникает при перепроизводстве АФК, что приводит к повреждению клеток. Чрезмерное количество АФК не только повреждает мембрану сперматозоида, что влияет на его подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки, но и вызывает поломки ДНК [8]. От 25 до 87 % случаев мужского бесплодия считаются следствием ОС. К основным причинам образования АФК относят курение, ожирение и неправильное питание, а также факторы окружающей среды, включая пестициды и загрязнение [9, 10]. Сперматозоиды особенно уязвимы для ОС, поскольку в них

очень мало цитоплазмы, что ограничивает возможности эндогенной антиоксидантной защиты. Повреждение ДНК сперматозоидов не только снижает вероятность естественного зачатия, но также влияет на успех вспомогательных репродуктивных технологий и может способствовать более высокому риску выкидыша и возникновения заболеваний у потомства [8–10]. Наиболее изучены антиоксиданты, которые естественным образом содержатся в эякуляте, – витамины С, Е, В₉ (фолиевая кислота), микроэлементы цинк и селен, карнитины и каротиноиды [10].

Использование **антиоксидантных добавок** представляет собой логичный терапевтический подход, который, помимо модификации образа жизни, длительное время был фактически единственным подходом для улучшения параметров эякулята при идиопатическом бесплодии. В недавнем Кокрановском обзоре рекомендуется с осторожностью интерпретировать имеющиеся на сегодняшний день публикации и выводы. В эту работу были включены 90 исследований с общей популяцией 10 303 мужчины. Выявлено, что антиоксиданты могут улучшить частоту наступления клинической беременности и живорождений, но доказательства этого имеют очень низкий и низкий уровень достоверности соответственно [11]. Антиоксиданты широко представлены на рынке, однако отмечено, что суммарные дозировки значительно ниже, чем те, о которых сообщается в научных публикациях [9]. Более того, наблюдаются существенные различия в результатах. Некоторые исследования сообщают о значительном улучшении нескольких параметров спермы, другие – об отсутствии эффекта при использовании того же перорального антиоксиданта [10].

Последние достижения в области репродуктивной медицины связаны с использованием **плюрипотентных стволовых клеток** для дифференцировки в гаметы с целью решения проблемы бесплодия. Для получения искусственных гамет было использовано несколько вариантов клеток, включая плюрипотентные стволовые клетки (эмбриональные и индуцированные), стволовые клетки гонад (сперматогонияльные и яичников), костного мозга, мезенхимальные клетки и клетки кожи плода. Большая часть знаний, накопленных при изучении развития зародышевой линии млекопитающих, получена на животных моделях, в основном грызунах, в то время как у людей этот процесс еще плохо изучен [12, 13]. Несколько дальше с точки зрения перспектив терапии продвинулась концепция **сперматогонияльных стволовых клеток**. Методика заявлена как многообещающая альтернатива для регенерации сперматогенного эпителия в случае выраженных олигозооспермии и азооспермии. Первый этап включает выделение и криоконсервацию клеток путем биопсии яичка перед началом лечения рака. В последующем предполагается трансплантация сперматогонияльных

стволовых клеток, что особенно актуально в детской популяции до начала пубертата. Основные надежды, возлагаемые на эту методику, связаны с возможностью научиться культивировать незрелые сперматиды *in vitro* до полноценных сперматозоидов. На сегодняшний день исследования проведены на грызунах и приматах. Концепция на данный момент не получила должной реализации своего потенциала, что связано с рядом серьезных препятствий [14, 15].

Широкое развитие получили «-омические» технологии и трансляционные медицинские исследования — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика. Применение их в области медицинской науки представляется многообещающим инструментом для выявления этиологии идиопатического мужского фактора бесплодия. Геномика занимает центральное место после полногеномного секвенирования: большинство фенотипов болезней — результат накопления нескольких геномных изменений, приводящих к субгенотипам. Несмотря на большое количество исследований генетики мужского бесплодия, около 60–75 % случаев мужского бесплодия, по-видимому, являются идиопатическими. При каталогизации библиотек большая часть генов, ассоциированных с идиопатическим бесплодием, были связаны с АФК, что могло бы объяснить роль дисбаланса генов, АФК и их белковых продуктов, присутствующих в семенной плазме, а также сперматозоидов с повреждениями мембран, которые считались первичными причинами [16]. Тем не менее существует огромный разрыв между исследованиями и клиническим применением их результатов при мужском бесплодии. Новые исследования в основном сосредоточены на разработке диагностических тестов, отборе подходящих кандидатов для хирургического получения сперматозоидов и преимплантационном генетическом тестировании, не предполагая в ближайшем будущем иных решений для лечения мужского бесплодия [17, 18].

Одно из последних прорывных исследований в области протеомики и нанотехнологий — доставка белка PIN1 при помощи наносистемы Fibroplex для восстановления гематотестикулярного барьера у бесплодных мышей. Интратестикулярные инъекции белка безопасно восстанавливали экспрессию гена, необходимую для пролиферации сперматогонимальных клеток и целостности гематотестикулярного барьера, и в лабораторных условиях было получено здоровое потомство [19]. Тренд на **использование наночастиц (нанофармацевтика)** в репродуктивной медицине находится в начальной точке, однако имеет огромный потенциал для развития. Общая стратегия заключается в том, чтобы инкапсулировать полезную «нагрузку» (реагент, комбинацию лекарств или визуализирующий агент) в дендример, липосому, мицеллу, нанокристалл, наночастицу на основе полимера. Возможное клиническое

применение в области репродуктивного здоровья распространяется на защиту зародышевой линии, чтобы сохранить фертильность путем непосредственного уменьшения повреждений или усиления внутренней защиты от различных форм экзогенных и эндогенных повреждений [20, 21].

В имеющихся работах показано, что сперматозоиды и семенная плазма доставляют к ооциту не просто мужской геном, но и специфическую эпигенетически маркированную ДНК, сложные белки и РНК, имеющие решающее значение для эмбриогенеза [17, 18]. Успехи в протеомике позволили исследователям лучше идентифицировать белки семенной плазмы и сперматозоидов и определить, как их присутствие или концентрация могут отличаться у фертильных и бесплодных пациентов [22]. Есть надежда, что полученные результаты будут способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики мужского бесплодия.

В частности, продолжаются исследования биоактивных пептидов. **Регуляторные пептиды** представляют собой специфические фрагменты белков, которые действуют как сигнальные элементы и выполняют важнейшие биологические функции, участвуя в регуляции физиологических процессов. С совершенствованием методов лабораторной очистки в последнее десятилетие были идентифицированы многочисленные виды регуляторных пептидов, что привело к различным направлениям их применения, начиная от разработки биоматериалов и заканчивая терапевтическим использованием [23]. Биоактивные пептиды обычно состоят из 2–20 аминокислотных остатков. Пептиды с низкой молекулярной массой имеют большую биодоступность, чем белки или свободные аминокислоты, и менее аллергенны, чем их нативные белки [24, 25].

Некоторым пептидам, которые выделяются *in vitro* или *in vivo* из животных белков, свойственны различные эффекты, включая противомикробные свойства, способность снижать артериальное давление, уровень холестерина, антитромботическую и антиоксидантную активность, опиоидную активность, усиление поглощения минералов и повышение их биодоступности, цитомодулирующее, иммуномодулирующее и антигенотоксическое действие [26–31]. Многие пептиды обнаруживают многофункциональные свойства, т. е. определенные пептидные последовательности могут инициировать различные биологические активности — 2 и более (пептидный каскад). Активность пептидов основана на их аминокислотном составе и последовательности, они проявляют свои свойства только высвобождаясь из белка-предшественника, в котором они зашифрованы. Такие экзогенные пептиды могут иметь механизм, сходный с эндогенными пептидами, а некоторые из них могут даже регулировать высвобождение эндогенных активных пептидов и играть синергетическую роль [32].



По некоторым данным, клетки, находящиеся в состоянии окислительного стресса, с большей вероятностью имеют измененную экспрессию белка [22]. В ходе многообещающих исследований природных антиоксидантов регуляторные пептиды вызвали большой интерес как потенциально перспективные терапевтические агенты [33]. Основные механизмы действия антиоксидантных пептидов – ингибирование окисления за счет инактивации АФК, удаление свободных радикалов, хелатирование прооксидантных переходных металлов и восстановление гидропероксидов. Использование искусственных антиоксидантов строго регламентировано из-за их потенциального негативного воздействия на здоровье. Поэтому замена синтетических химических веществ природными биоактивными антиоксидантами стала ключевой областью исследований [34].

Как известно, яички при участии клеток Сертоли продуцируют эндогенные регуляторные биоактивные пептиды для модуляции гематотестикулярного барьера и функций сперматогенеза [35]. Репродукция позвоночных регулируется различными нейропептидами и гормонами, рецепторы которых принадлежат к семейству GPCR (G-protein-coupled receptors), например мелатонин, кинин, нейрокин В, гонадотропин-ингибирующий гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и прогестерон [36]. Многие регуляторные пептиды проявляют свои биологические эффекты через рецепторы, связанные с G-белком [37]. Фармацевтические соединения, действующие через такой рецептор (GPCR), могут по-разному активировать его нижележащие сигнальные пути [38]. Рецепторы, связанные с G-белком, представляют собой самый большой класс мишеней для лекарственных средств, но их функции и влияние на терапевтические разработки для мужского бесплодия в значительной степени остаются «неуловимыми». Тем не менее недавние исследования показали, что несколько членов суперсемейства GPCR играют решающую роль в поддержании ионно-водного гомеостаза придатка, формировании гематоэпидидимального барьера и созревании сперматозоидов [39]. Знание функций, генетических вариаций и рабочих механизмов этих рецепторов обеспечивает будущее направление для исследований и разработки потенциальной терапии мужского бесплодия с возможностью

применения регуляторных пептидов. Высвобождаясь, экзогенные биоактивные пептиды действуют как потенциальные модуляторы метаболизма и регуляторные соединения с гормоноподобной активностью [40].

Для терапии пациентов с мужским бесплодием был создан лекарственный препарат Фертивелл[®], который представляет собой комплекс регуляторных пептидов с молекулярной массой не более 10 кДа, выделенных из семенников половозрелого крупного рогатого скота. На этапе доклинических исследований были получены убедительные данные о безопасности препарата – отсутствие острой и хронической токсичности, канцерогенных, эмбриотоксических, мутагенных, иммунотоксических и тератогенных свойств. Не были выявлены аллергические и местные реакции^{1, 2}. Получены доказательства тканеспецифичности [41], выявлены защитные свойства при облучении животных в лабораторных условиях с повышением количества сперматозоидов и оплодотворяющей способности и уменьшением частоты пороков развития плода в 3,3 раза³.

Проведенные в дальнейшем клинические исследования I фазы с участием здоровых мужчин-добровольцев и исследования II фазы с участием пациентов с нарушениями сперматогенеза подтвердили благоприятный профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных пептидов семенников в отношении влияния на концентрацию и подвижность сперматозоидов^{4, 5}. Опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования препарата Фертивелл[®] у пациентов с мужским бесплодием [41]. Введение препарата в дозировке 5 мг внутримышечно 1 раз в неделю курсом 10 инъекций показало превосходящую эффективность по отношению к плацебо с трехкратным увеличением концентрации сперматозоидов после окончания терапии, с пятикратной разницей в эффектах между группами Фертивелл[®] и плацебо по средним относительным изменениям концентрации сперматозоидов в эякуляте. Кроме того, был выявлен достоверный более чем двукратный рост абсолютного количества прогрессивно подвижных сперматозоидов с превышением эффекта плацебо в 3,4 раза сразу после окончания курса и в 5 раз – через 3 нед. Абсолютное количество сперматозоидов с нормальной морфологией в группе Фертивелл[®] увеличилось по сравнению с исходными значениями в 2,6 раза через

¹Отчет «Экспериментальное исследование токсичности фармакологического вещества Тестонорм[®]. Острая токсичность, 1-й и 2-й этапы; мутагенные свойства; изучение влияния на развитие спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей линии СВА; изучение репродуктивной токсичности фармакологического вещества; изучение аллергизирующих свойств Тестонорма; изучение иммунотоксического действия». СПб., 2006.

²Отчет «Экспериментальное исследование токсичности фармакологического вещества Тестонорм[®]. Хроническая токсичность». СПб., 2007.

³Отчет «Изучение влияния Тестонорма на органотипическую культуру различных тканей». СПб., 2007.

⁴Отчет о клиническом исследовании ANDR-TSN-01, 2018.

⁵Отчет «Многоцентровое простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование II фазы в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата «Тестонорм[®]», 2019.

3 нед после завершения курса, при эффекте плацебо не более 6,7–11 % [41].

Таким образом, одним из главных результатов курсового лечения препаратом Фертивелл® является сохранение терапевтического эффекта даже после его завершения, что может быть обусловлено механизмом действия регуляторных пептидов, которые запускают каскад реакций и сигнальных процессов, продолжающихся после окончания курса терапии [41].

Рецептурный лекарственный препарат Фертивелл® выпускается российской фармацевтической компанией «ПептидПро», специализацией которой являются именно пептидные препараты, и с сентября 2022 г. доступен на российском рынке.

Заключение

Несмотря на успехи в понимании механизмов мужского бесплодия, идиопатические его формы все еще преобладают. Есть надежда, что благодаря текущим и будущим усилиям по изучению молекулярных и генетических факторов, ответственных за сперматогенез и оплодотворение, этиология бесплодия станет более понятной и эффективное лечение будет найдено. Научные данные по применению регуляторных пептидов из хорошо спланированных исследований обнадеживают, и, возможно, в ближайшее время нам будет доступна информация о час-тоте достижения клинической беременности и живорождений для формирования надежных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014
3. Martins da Silva S.J., Brown S.G., Sutton K. et al. Drug discovery for male subfertility using high-throughput screening: a new approach to an unsolved problem. *Hum Reprod* 2017;32(5):974–84. DOI: 10.1093/humrep/dex055
4. Nixon B., Bromfield E.G. New horizons in male subfertility and infertility. In: *Male and sperm factors that maximize IVF success*. Ed. by R.J. Aitken, D. Mortimer, G. Kovacs. Cambridge University Press, 2020. P. 15–27. DOI: 10.1017/9781108762571.002
5. Khourdjaji I., Lee H., Smith R.P. Frontiers in hormone therapy for male infertility. *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 3):S353–S66. DOI: 10.21037/tau.2018.04.03
6. Shah R., Agarwal A., Kavoussi P. et al. Consensus and diversity in the management of varicocele for male infertility: results of a global practice survey and comparison with guidelines and recommendations. *World J Mens Health* 2022. Ahead of print. DOI: 10.5534/wjmh.220048
7. Punjani N., Kang C., Lamb D.J., Schlegel P.N. Current updates and future perspectives in the evaluation of azoospermia: a systematic review. *Arab J Urol* 2021;19(3):206–14. DOI: 10.1080/2090598X.2021.1954415
8. Simon L., Zini A., Dyachenko A. et al. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017;19(1):80–90. DOI: 10.4103/1008-682X.182822
9. Martins da Silva S.J. Male infertility and antioxidants: one small step for man, no giant leap for andrology? *Reprod Biomed Online* 2019;39(6):879–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.08.008
10. Majzoub A., Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol* 2018;16(1):113–24. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.013
11. De Ligny W., Smits R.M., Mackenzie-Proctor R. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5(5):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5
12. Moreno I., Míguez-Forjan J.M., Simón C. Artificial gametes from stem cells. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(2):33–44. DOI: 10.5653/term.2015.42.2.33
13. Bhartiya D., Anand S., Patel H., Parte S. Making gametes from alternate sources of stem cells: past, present and future. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):89. DOI: 10.1186/s12958-017-0308-8
14. Abdelaal N.E., Tanga B.M., Abdelgawad M. et al. Cellular therapy via spermatogonial stem cells for treating impaired spermatogenesis, non-obstructive azoospermia. *Cells* 2021;10(7):1779. DOI: 10.3390/cells10071779
15. Tan K., Song H.W., Thompson M. et al. Transcriptome profiling reveals signaling conditions dictating human spermatogonia fate *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(30):17832–41. DOI: 10.1073/pnas.2000362117
16. Kothandaraman N., Agarwal A., Abu-Elmagd M., Al-Qahtani M.H. Pathogenic landscape of idiopathic male infertility: new insight towards its regulatory networks. *NPJ Genom Med* 2016;1:16023. DOI: 10.1038/npjgenmed.2016.23
17. Cannarella R., Barbagallo F., Crafa A. et al. Seminal plasma transcriptome and proteome: towards a molecular approach in the diagnosis of idiopathic male infertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7308. DOI: 10.3390/ijms21197308
18. Jodar M., Soler-Ventura A., Oliva R. Semen proteomics and male infertility. *J Proteomics* 2017;162:125–34. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.08.018
19. Kim W.J., Kim B.S., Kim H.J. et al. Intratesticular peptidyl prolyl isomerase 1 protein delivery using cationic lipid-coated fibroin nanoparticle complexes rescues male infertility in mice. *ACS Nano* 2020;14(10):13217–31. DOI: 10.1021/acsnano.0c04936
20. Fraser B., Peters A.E., Sutherland J.M. et al. Biocompatible nanomaterials as an emerging technology in reproductive health; a focus on the male. *Front Physiol* 2021;12:753686. DOI: 10.3389/fphys.2021.753686
21. Ertas Y.N., Abedi Dorcheh K., Akbari A., Jabbari E. Nanoparticles for targeted drug delivery to cancer stem cells: a review of recent advances. *Nanomaterials (Basel)* 2021;11(7):1755. DOI: 10.3390/nano11071755
22. Agarwal A., Durairajanayagam D., Halabi J. et al. Proteomics, oxidative stress and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;29(1):32–58. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.013
23. Liu G., Li S., Ren J. et al. Effect of animal-sourced bioactive peptides on the in vitro development of mouse preantral follicles. *J Ovarian Res* 2020;13(1):108. DOI: 10.1186/s13048-020-00695-8

24. Sánchez A., Vázquez A. Bioactive peptides: a review. *Food Qual Saf* 2017;1:29–46. DOI: 10.1093/fqsafe/fyx006
25. Bhat Z.F., Kumar S., Bhat H.F. Bioactive peptides of animal origin: a review. *J Food Sci Technol* 2015;52(9):5377–92. DOI: 10.1007/s13197-015-1731-5
26. Porta A., Petrone A.M., Morello S. et al. Design and expression of peptides with antimicrobial activity against *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol* 2017;19(2):e12645. DOI: 10.1111/cmi.12645
27. Ibrahim H.R., Ahmed A.S., Miyata T. Novel angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides from caseins and whey proteins of goat milk. *J Adv Res* 2017;8(1):63–71. DOI: 10.1016/j.jare.2016.12.002
28. Shiratsuchi E., Ura M., Nakaba M. et al. Elastin peptides prepared from piscine and mammalian elastic tissues inhibit collagen-induced platelet aggregation and stimulate migration and proliferation of human skin fibroblasts. *J Pept Sci* 2010;16(11):652–8. DOI: 10.1002/psc.1277
29. Kongcharoen A., Poolex W., Wichai T., Boonsombat R. Production of an antioxidative peptide from hairy basil seed waste by a recombinant *Escherichia coli*. *Biotechnol Lett* 2016;38(7):1195–201. DOI: 10.1007/s10529-016-2096-1
30. Blaurock N., Schmerler D., Hünninger K. et al. C-terminal alpha-1 antitrypsin peptide: a new sepsis biomarker with immunomodulatory function. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6129437. DOI: 10.1155/2016/6129437
31. Iwaniak A., Darewicz M., Minkiewicz P. et al. [Biologically active peptides derived from food proteins as the food components with cardioprotective properties (In Polish)]. *Pol Merkur Lekarski* 2014;36(216):403–6.
32. Wang J., Wu Y., Chen Z. et al. Exogenous bioactive peptides have a potential therapeutic role in delaying aging in rodent models. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1421. DOI: 10.3390/ijms23031421
33. Zhou J., Yang X., Zhang W. et al. Construction of an anticancer fusion peptide (ACFP) derived from milk proteins and an assay of anti-ovarian cancer cells *in vitro*. *Anticancer Agents Med Chem* 2017;17(4):635–43. DOI: 10.2174/1871520616666160627091131
34. Tadesse S.A., Emire S.A. Production and processing of antioxidant bioactive peptides: a driving force for the functional food market. *Heliyon* 2020;6(8):e04765. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04765
35. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and Germ cells in male fertility. *Trends Mol Med* 2020;26(2):215–31. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.09.006
36. Satake H., Matsubara S., Aoyama M. et al. GPCR heterodimerization in the reproductive system: functional regulation and implication for biodiversity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:100. DOI: 10.3389/fendo.2013.00100
37. Hauser A.S., Chavali S., Masuho I. et al. Pharmacogenomics of GPCR drug targets. *Cell* 2018;172(1–2):4–54.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.033
38. Vaudry H., Tonon M.C., Vaudry D. Editorial: trends in regulatory peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:125. DOI: 10.3389/fendo.2018.00125
39. Zhang D., Wang Y., Lin H. et al. Function and therapeutic potential of G protein-coupled receptors in epididymis. *Br J Pharmacol* 2020;177(24):5489–508. DOI: 10.1111/bph.15252
40. Korhonen H., Pihlanto A. Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. *Curr Pharm Des* 2003;9:1297–308. DOI: 10.2174/1381612033454892
41. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных полипептидов семенников PPR-001. *Урология* 2021;6:100–8. DOI: 10.18565/urology.2021.6.100-108
- Pushkar D.Yu., Kupriyanov Yu.A., Bernikov A.N. et al. Assessment of the safety and efficacy of medicinal product PPR-001 based on regulatory polypeptides of the testes. *Urologiya = Urology* 2021;6:100–8. DOI: 10.18565/urology.2021.6.100-108

Вклад авторов

Е.А. Ефремов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;

Е.В. Касатонова: сбор и обработка информации, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Efremov: research concept and design, article editing;

E.V. Kasatonova: data acquisition and processing, article written.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Ефремов / E.A. Efremov: <https://orcid.org/0000-0001-8078-4535>

Е.В. Касатонова / E.V. Kasatonova: <https://orcid.org/0000-0003-3279-2682>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке компании «ПептидПро».

Funding. The study was financially supported by PeptidPro.

Классификация патозооспермии по степени тяжести у пациентов с бесплодием

Р.В. Назаренко, В.М. Здановский

ООО «Клиника профессора Здановского»; Россия, 115191 Москва, Холодильный пер., 2, стр. 2

Контакты: Руслан Вадимович Назаренко nazrusvad@gmail.com

Введение. Проблема мужского бесплодия вызывает все больший интерес в медицинском и научном сообществах в связи с растущей социальной значимостью. Однако оценить вклад мужского фактора в структуру бесплодного брака подчас представляется затруднительным. Базовым анализом для оценки мужской фертильности является спермограмма, показатели которой подвержены значительным колебаниям даже у фертильных, здоровых мужчин. Также отсутствуют убедительные данные о влиянии многих патологических состояний на основные показатели эякулята.

Цель исследования – анализ причин (заболеваний и/или патологических состояний), которые приводят или могут приводить к ухудшению основных параметров эякулята, т. е. к патозооспермии, а также оценка влияния варикоцеле на ее выраженность.

Материалы и методы. Проведено обследование 383 мужчин с патозооспермией, состоящих в бесплодном браке более 12 мес. Средний возраст составил 35,5 года, средняя продолжительность бесплодия в браке – 4 года. Также была сформирована и проанализирована контрольная группа из 31 мужчины с нормозооспермией и варикоцеле различной степени выраженности. Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование, ультразвуковое исследование половых органов и предстательной железы, а также анализ эякулята, выполненный в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. По показаниям проводили гормональное и генетическое обследование. Для оценки степени тяжести патозооспермии была предложена балльная классификация, учитывающая отклонения в основных параметрах эякулята.

Результаты. На основании разработанной классификации патозооспермии все пациенты были разделены на 5 групп: с легкой степенью патозооспермии ($n = 106$; 27,7 %), средней степенью ($n = 46$; 12 %), умеренно тяжелой степенью ($n = 19$; 4,5 %), тяжелой степенью ($n = 147$; 38,4 %) и с азооспермией ($n = 65$; 17 %). Исходя из такого разделения, были определены патологические факторы, которые доказанно приводят к патозооспермии. Из факторов, которые возможно приводят к патозооспермии, особое внимание уделено варикоцеле. Было показано, что степень варикоцеле коррелирует с тяжестью патозооспермии. При I степени преобладали легкая и средняя патозооспермия (65 %; $n = 20$), при II степени легкая + средняя патозооспермия оказались сравнимы с умеренно тяжелой + тяжелой (50 и 45,24 % соответственно, $n = 84$), при III степени преобладали умеренно тяжелой и тяжелой патозооспермия (54,55 %, $n = 22$). В контрольной группе пациентов ($n = 31$) с нормозооспермией и варикоцеле было отмечено преобладание I и II степеней варикоцеле над III степенью (I степень – 48,4 %, II степень – 41,9 %, III степень – 9,7 %).

Заключение. Предложенная классификация показала свою эффективность и может служить полезным инструментом для урологов при оценке фертильности мужчины и определении показаний к оперативному лечению варикоцеле.

Ключевые слова: патозооспермия, спермограмма, варикоцеле, фертильность

Для цитирования: Назаренко Р.В., Здановский В.М. Классификация патозооспермии по степени тяжести у пациентов с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):54–60. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-54-60

Classification of pathozoospermia in infertile men

R.V. Nazarenko, V.M. Zdanovskiy

“Zdanovskiy medical centre” LLC; Bld.2, 2 Holodilny Ln., Moscow 115191, Russia

Contacts: Ruslan Vadimovich Nazarenko nazrusvad@gmail.com

Background. Since its growing social significance, the male infertility arouses much interest in medical and scientific communities. Nevertheless, it's hardly possible to evaluate the contribution of male factor in all infertility cases. Basic infertility test in men is routine semen analysis. But its parameters often fluctuate vastly even among healthy fertile

men. Also, there is lack of strong evidence concerning influence of different pathological conditions on conventional sperm parameters.

Aim. To analyze causes (diseases and/or pathological conditions) that lead or might lead to decline of conventional sperm parameters, i. e. to pathozoospermia, and to evaluate varicocele impact at this parameters.

Materials and methods. The study group consisted of 383 men (mean age 35,5 years) with pathozoospermia whose partners were unable to conceive more than 12 months (mean duration of infertility 4 years). Also, we have tested control group of 31 men with normozoospermia and varicocele of different grades. All men were undergoing standard physical examination, scrotal and prostate ultrasound and semen analysis according to WHO manual. Hormonal and genetic examination was performed if needed. The classification based of summary of conventional sperm parameters scores was proposed for evaluation of severity of pathozoospermia.

Results. All patients were divided in 5 groups of pathozoospermia according to the classification: mild ($n = 106$; 27,7 %), intermediate ($n = 46$; 12 %), moderately severe ($n = 19$; 4,5 %), severe ($n = 147$; 38,4 %) and azoospermia ($n = 65$; 17 %). Such differentiation allows to reveal pathological factors proven to lead to pathozoospermia. Among factors that might lead to pathozoospermia varicocele was a point of special interest. It was shown that grade of varicocele corresponds to the severity of pathozoospermia. Mild and intermediate pathozoospermia prevailed in grade I varicocele ($n = 20$; 65 %), in grade II mild + intermediate pathozoospermia was almost equivalent to moderately severe + severe ($n = 84$; 50 and 45,24 % respectively), in grade III moderately severe + severe prevailed over mild + intermediate pathozoospermia ($n = 22$, 54,55 % vs 36,37 % respectively). In control group, varicocele I and II grades prevailed over III grade (I grade – 48,4 %, II grade – 41,9 %, III grade – 9,7 %).

Conclusion. Suggested classification of pathozoospermia has shown its efficacy and can be used by urologists, andrologists for assessment of men's fertility and revealing indications for varicocele repair.

Keywords: pathozoospermia, semen analysis, varicocele, fertility

For citation: Nazarenko R.V., Zdanovskiy V.M. Classification of pathozoospermia in infertile men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):54–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-54-60

Введение

В последнее десятилетие отмечается интенсивный рост интереса к значению мужского фактора в структуре причин бесплодия в браке. Можно проследить неуклонную тенденцию к увеличению частоты мужского бесплодия. Так, в настоящее время, по мнению многих авторитетных ученых, доля мужского фактора бесплодия составляет примерно 50 %, т. е. сопоставима с долей женского фактора [1]. Однако оценка фертильности мужчины – это отнюдь не тривиальная задача [2]. Помимо анамнестических данных и физикального обследования базовым исследованием мужской фертильности является анализ эякулята – спермограмма, выполненная согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3]. Следует отметить, что показатели эякулята могут колебаться в значительных пределах даже у здоровых фертильных мужчин, а рекомендации ВОЗ регулярно пересматриваются.

Чтобы уйти от парадигмы «один анализ – один диагноз», были разработаны различные дополнительные тесты для оценки эякулята. К ним можно отнести как достаточно давно известные, например определение антиспермальных антител (MAR-тест), так и относительно новые – исследование функциональной зрелости сперматозоидов на основании их связывания с гиалуроновой кислотой (HBA-тест), исследование фрагментации ДНК сперматозоидов методом TUNEL, а также определение активных форм кислорода в эякуляте и некоторые другие [4–8]. К сожалению, все

перечисленные тесты дают крайне мало практической информации о репродуктивном здоровье мужчины [9]. Учитывая доминирующую роль женского здоровья в достижении и вынашивании беременности, данные о структуре и распространенности мужского бесплодия могут вызывать разумный скепсис. Отдельная проблема – выявление причин, которые приводят или могут приводить к мужской инфертильности. Наряду с известными негативными факторами (крипторхизм, злокачественные новообразования яичек, химио- и лучевая терапия и т. д.) существуют и дискуссионные факторы, значение которых еще до конца не определено. Прежде всего это касается варикоцеле и его влияния на репродуктивную функцию мужчин [10–12]. Несмотря на то что большинство урологов сходятся во мнении об отрицательном воздействии варикоцеле на сперматогенез, объективных данных, достоверно подтверждающих этот факт, пока недостаточно. Еще больше сомнений возникает при определении показаний к оперативному лечению этого заболевания.

Перечисленные проблемы в конечном итоге приводят к тому, что диагноз «мужское бесплодие» зачастую устанавливают неверно, что обрекает мужчину на дальнейшее, подчас дорогостоящее, обследование, необоснованную эмпирическую консервативную терапию или хирургическое лечение.

В настоящей работе мы сфокусировали внимание на мужчинах с патозооспермией, состоящих в бесплодном браке, намеренно избегая указания на наличие

мужского фактора в невозможности достижения беременности. Такой подход представляется целесообразным, так как не учитывает состояние репродуктивного здоровья женщины и является более объективным.

Цель исследования — анализ причин (заболеваний и/или патологических состояний), которые приводят или могут приводить к ухудшению основных параметров эякулята, т. е. к патозооспермии, а также оценка влияния варикоцеле на ее выраженность.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось в Клинике профессора Здановского с 2016 по 2021 г. В исследовании были включены 383 мужчины с патозооспермией, состоящие в бесплодном браке более 12 мес. Средний возраст пациентов составил 35,5 года, средняя продолжительность бесплодия в браке — 4 года. Все пациенты проходили стандартное обследование, которое включало: сбор анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование предстательной железы (трансабдоминально) и органов мошонки с доплерографией, 2 спермограммы, выполненные согласно рекомендациям ВОЗ (2010). По показаниям проводили исследование гормонального статуса (уровни лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона) и генетическое обследование (кариотип, AZF-микроделеции, носительство мутаций в гене *CFTR*). Дополнительное гормональное обследование было проведено при наличии изменений гормонального статуса. Не было выявлено бактериальных или вирусных инфекций посредством бактериологических и молекулярно-биологических методов.

Также была сформирована группа сравнения из 31 мужчины (средний возраст — 33 года, средняя продолжительность бесплодия в браке — 2,6 года) с нормозооспермией и варикоцеле разной степени выраженности. Пациенты этой группы были обследованы аналогичным образом, как и мужчины с патозооспермией.

Анализ эякулята и классификация патозооспермии. Мужчины сдавали эякулят дважды путем мастурбации. Период полового воздержания составлял 2–5 дней. Анализ эякулята проводили согласно рекомендациям ВОЗ (2010) после полного разжижения при комнатной температуре (23 °С). Подсчет количества сперматозоидов и оценку подвижности выполняли в камере Маклера (Sefi Medical Instruments Ltd., Израиль) при увеличении $\times 20$. Морфологию сперматозоидов оценивали на высушенных на воздухе мазках, нанесенных на специально подготовленные предокрашенные стекла Cell-VU (Millennium Sciences, Inc., США), согласно строгим критериям Крюгера (увеличение микроскопа $\times 100$).

С целью выявления причинно-следственных связей между различными негативными факторами и параметрами эякулята была разработана классификация патозооспермии (рис. 1). В основу классификации легла оценка качества эякулята по 3 основным показателям:

- 1) концентрация сперматозоидов в млн/мл;
- 2) подвижность сперматозоидов в процентах (учитывались только прогрессивно подвижные сперматозоиды (PR)). В силу исторически сложившихся традиций клиники и удобства в практическом применении мы использовали нижний порог прогрессивно

а		б								
Степень патозооспермии / Degree of pathozoospermia	Баллы / Score	Концентрация сперматозоидов (C, млн/мл) / Sperm concentration (C, million/mL)			Подвижность сперматозоидов (PR, %) / Sperm motility (PR, %)			Морфология сперматозоидов (N, %) / Sperm morphology (N, %)		
		Критерий (C) / Criteria (C)	Баллы / Score	Категория / Category	Критерий (PR) / Criteria (PR)	Баллы / Score	Категория / Category	Критерий (N) / Criteria (N)	Баллы / Score	Категория / Category
Азооспермия / Azoospermia	—	Азооспермия / Azoospermia			—			—		
Тяжелая / Severe	≥ 10	$0 < C < 1$	10	d	0–9	10	d	0	10	d
Умеренно тяжелая / Moderately severe	8–9	$5 > C \geq 1$	8	c	10–19	8	c	1	5	c
Средняя / Intermediate	5–7	$10 > C \geq 5$	5	b	20–29	4	b	2	2	b
Легкая / Mild	1–4	$15 > C \geq 10$	2	a	30–39	1	a	3	1	a
Норма / Norm	0	$C \geq 15$	0	n	≥ 40	0	n	≥ 4	0	n

Рис. 1. Классификация патозооспермии: а — степени патозооспермии; б — принцип построения классификации. По концентрации сперматозоидов (C) ниже значение в категории “а” (≥ 10) выбрано на основании новых рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (6-е издание, 2021), в которых интервал концентрации от 10 до 20 млн/мл рекомендовано считать пороговым [13]; ниже значение в категории “б” (≥ 5) выбрано как порог отсечения, ниже которого рекомендовано генетическое обследование; ниже пороговое значение в категории “с” (≥ 1) выбрано как минимальное количество сперматозоидов, которое можно сосчитать в камере Маклера. Показатель подвижности сперматозоидов отражает количество (%) прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов. Показатель морфологии сперматозоидов отражает количество (%) морфологически нормальных (N) сперматозоидов

Fig. 1. Classification of pathozoospermia: a — degrees of pathozoospermia; b — design principles of the classification. Sperm concentration (C): lower value in the “a” category (≥ 10) was chosen based on the new guidelines of the World Health Organization (6th edition, 2021) where concentration range between 10 and 20 million/mL is recommended as threshold level [13]; lower value in the “b” category (≥ 5) was chosen as cutoff threshold below which genetic examination is recommended; lower threshold value in the “c” category (≥ 1) was chosen as the minimal number of sperm that can be counted in the Makler chamber. Sperm motility is the number (%) of progressively motile sperm (PR). Sperm morphology is the number (%) of morphologically normal sperm (N)

подвижных сперматозоидов в 40 %, а не 32 %, как указано в рекомендациях ВОЗ;

3) морфология по Крюгеру в процентах.

Каждый показатель представлен 5 категориями, обозначенными латинскими буквами: *n* – норма, *a*, *b*, *c*, *d* – степени отклонения от нее по возрастанию. Категория *a* соответствует незначительным отклонениям в концентрации, подвижности или морфологии от нормы, а категория *d* – самым тяжелым. Каждой категории присвоено определенное количество баллов. При подсчете степени тяжести патозооспермии баллы по всем 3 показателям суммируются. Выбор количества баллов для той или иной категории был сделан на основании клинического опыта и логической обоснованности. В отдельную категорию выделена азооспермия как крайняя форма патозооспермии. По понятной причине баллы при этом не начислялись. Таким образом, мы разделили всех пациентов по степени тяжести патозооспермии: с легкой, средней, умеренно тяжелой, тяжелой степенью и с азооспермией. Для удобства

и оптимизации процесса обработки данных был написан специальный алгоритм на языке Python 3.9.1 (доступно по https://disk.yandex.ru/d/yOf318M_5ptlWw). Статистический анализ данных выполнен в программе StatTech 2.4.8.

Результаты

В исследуемой группе 264 (69 %) из 383 пациентов отмечали хотя бы одну беременность в анамнезе в настоящем или прошлом браке, 115 (30 %) мужчин ни разу не фиксировали беременность у партнерши, у 4 (1 %) мужчин данные получить не удалось. Все пациенты с патозооспермией были разделены на 2 подгруппы в зависимости от выявленных причин патозооспермии: подгруппу I составили пациенты с идиопатической патозооспермией (*n* = 118, 30 %) – в данной подгруппе не удалось выявить ни одной причины, которая могла бы привести к нарушению сперматогенеза; в подгруппе II (*n* = 255, 70 %) у пациентов была выявлена хотя бы одна возможная причина патозооспермии (см. таблицу).

Общая характеристика пациентов с различной степенью патозооспермии, *n* (%)

Common features of patients with various degrees of pathozoospermia, *n* (%)

Негативный фактор, приводящий к патозооспермии Negative factor causing pathozoospermia	Степень патозооспермии Degree of pathozoospermia					Всего Total (<i>n</i> = 383)
	Легкая Mild (<i>n</i> = 106; 27,7 %)	Средняя Intermediate (<i>n</i> = 46; 12 %)	Умеренно тяжелая Moderately severe (<i>n</i> = 19; 4,5 %)	Тяжелая Severe (<i>n</i> = 147; 38,4 %)	Азооспермия Azoospermia (<i>n</i> = 65; 17 %)	
I. Факторы не установлены (идиопатическая патозооспермия) I. Unidentified factors (idiopathic pathozoospermia)	36 (34)	12 (26,1)	6 (31,6)	38 (25,6)	20 (30,8)	112 (29,2)
IIa. Наличие факторов, доказанно приводящих к патозооспермии IIa. Presence of factors leading to pathozoospermia						
Крипторхизм в анамнезе History of cryptorchism	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	9 (6,1)	3 (4,6)	13 (3,4)
Вирусный (паротитный) орхит в анамнезе Viral (parotitic) orchitis	1 (0,9)	0 (0)	2 (10,5)	7 (4,8)	6 (9,2)	16 (4,2)
Генетические нарушения: Genetic abnormalities:	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (6,1)	9 (13,6)	18 (4,7)
аномалии кариотипа karyotype abnormalities	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	3 (4,6)	6 (1,6)
AZFbc	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,6)	3 (0,8)
AZFc	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2,7)	0 (0)	4 (1)
CTFR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,4)	4 (6,2)	6 (1,6)
Неспецифический эпидидимит, эпидидимоорхит в анамнезе History of nonspecific epididymitis, epididymoorchitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	4 (6,2)	7 (1,8)
Рак яичка в анамнезе (орхофуникулэктомия + химиотерапия) History of testicular cancer (orchietomy + chemotherapy)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	2 (0,52)
Туберкулез мочеполовых органов Tuberculosis of the urogenital organs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,3)

Окончание таблицы
End of table

Негативный фактор, приводящий к патозооспермии Negative factor causing pathozoospermia	Степень патозооспермии Degree of pathozoospermia					Всего Total (n = 383)
	Легкая Mild (n = 106; 27,7 %)	Средняя Intermediate (n = 46; 12 %)	Умеренно тяжелая Moderately severe (n = 19; 4,5 %)	Тяжелая Severe (n = 147; 38,4 %)	Азооспермия Azoospermia (n = 65; 17 %)	
Пв. Наличие факторов, возможно приводящих к патозооспермии Пв. Presence of factors possibly causing pathozoospermia						
Варикоцеле* Varicocele*	45 (42,5)	19 (41,3)	7 (36,8)	58 (39,5)	8 (12,3)	137 (35,8)
I степень Grade I	10 (9,4)	3 (6,5)	0 (0)	8 (5,4)	0 (0)	21 (5,5)
II степень Grade II	28 (26,4)	15 (32,6)	6 (31,6)	36 (24,5)	6 (9,2)	91 (23,8)
III степень Grade III	7 (6,6)	1 (2,2)	1 (5,3)	14 (9,5)	2 (3,1)	25 (6,5)
Пластика пахового канала в анамнезе History of plastic surgery of the inguinal canal	3 (2,8)	2 (4,3)	0 (0)	5 (3,4)	3 (4,6)	13 (3,4)
ЗППП (сифилис, гонорея, ХБППП, уrogenитальный трихомониаз) STIs (syphilis, gonorrhoea, STCIs, urogenital trichomoniasis)	9 (8,5)	4 (8,7)	0 (0)	10 (6,8)	10 (15,4)	33 (8,6)

*Классификация варикоцеле (ВОЗ): I степень – варикоцеле пальпируется только при проведении пробы Вальсальвы; II степень – варикоцеле пальпируется в покое; III степень – варикоцеле диагностируется визуально.

*Varicocele classification (WHO): grade I – varicocele is palpated only during Valsalva maneuver; grade II – varicocele is palpated at rest; grade III – varicocele is diagnosed visually.

Примечание. ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем; ХБППП – хламидийные болезни, передающиеся половым путем.
Note. STIs – sexually transmitted infections; STCIs – sexually transmitted chlamydia infections.

Также в подгруппе II были выделены мужчины с наличием факторов, доказанно приводящих к патозооспермии и возможно приводящих к патозооспермии (IIa и IIb соответственно, см. таблицу).

Используя разработанную классификацию патозооспермии, всех пациентов разделили на 5 групп: с легкой степенью патозооспермии (n = 106; 27,7 %), средней степенью (n = 46; 12 %), умеренно тяжелой степенью (n = 19; 4,5 %), тяжелой степенью (n = 147; 38,4 %) и с азооспермией (n = 65; 17 %). Следует отметить, что классификация составлена таким образом, что средняя и умеренно тяжелая степени являются своего рода буферными зонами, где средняя степень больше тяготеет к легкой, а умеренно тяжелая – к тяжелой. Как видно из таблицы, среди пациентов с идиопатической патозооспермией все ее 5 степеней встречаются приблизительно с одинаковой частотой. В подгруппе IIa (у пациентов с факторами, доказанно приводящими к патозооспермии) ожидаемо встречаются только умеренно тяжелая, тяжелая степени патозооспермии и азооспермия. Крипторхизм, вирусный (паротитный) орхит, неспецифический эпидидимоорхит, конечно, не всегда приводят к изменениям в спермограмме, однако если

это происходило, то мы не наблюдали легкой или средней степени патозооспермии у таких пациентов. Генетические нарушения представлены различными аномалиями кариотипа: синдром Клайнфельтера (n = 1), синдром Джексона (n = 2), реципрокные транслокации и инверсии хромосом (n = 3), AZFc- и AZFbc-делеции (n = 4, n = 3 соответственно), мутации в гене CFTR (варианты 5T (n = 3), delF508 (n = 2), poly-T (n = 1)). Любопытно, что мутация в гене CFTR клинически проявлялась в виде отсутствия семявыносящих протоков и обструктивной азооспермии только у 1 пациента. В остальных случаях механизм нарушения сперматогенеза при данной патологии оставался неясным. К факторам, возможно приводящим к патозооспермии, отнесли варикоцеле, пластику пахового канала и заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП). В состав последних включили только клинически значимые инфекции, а именно: сифилис, гонорею, хламидийную инфекцию, уrogenитальный трихомониаз в анамнезе. У пациентов с пластикой пахового канала наблюдали как легкую и среднюю степени патозооспермии (2,8 и 4,3 % соответственно), так и тяжелую степень и азооспермию (3,4 и 4,6 % соответственно).

У пациентов с ЗППП в анамнезе среди всех степеней патозооспермии преобладала азооспермия (15,4 %), причем обструктивного характера.

Общее число пациентов с варикоцеле и патозооспермией составило 137. Однако в некоторых случаях было обнаружено влияние сразу нескольких факторов, поэтому для получения более достоверных данных из общего числа пациентов с варикоцеле были исключены те, которые также имели факторы из числа возможных приводящих к патозооспермии (Па). Таким образом, число пациентов составило 126. Из этого числа легкая степень патозооспермии встречалась у 44 (34,92 %) пациентов, средняя степень – у 19 (15,08 %), умеренно тяжелая – у 7 (5,56 %), тяжелая – у 50 (39,68 %) и азооспермия – у 6 (4,76 %) пациентов. Учитывая особенности классификации (наличие буферных зон в виде средней и умеренно тяжелой степеней), можно сказать, что по степени тяжести патозооспермии пациенты с варикоцеле разделились примерно поровну (легкая + средняя степени составили в сумме 50 %, умеренно тяжелая + тяжелая – 45,24 %). Однако при анализе данных пациентов по степени выраженности варикоцеле отмечена тенденция к утяжелению степени патозооспермии по мере увеличения степени варикоцеле (рис. 2).

При I степени варикоцеле заметно преобладание легкой и средней степеней патозооспермии (65 %). При II степени варикоцеле наблюдаются такие же соотношения, как и в общей группе с варикоцеле, т. е. равное распределение между легкой + средней и умеренно тяжелой + тяжелой степенями (45,24 и 50 % соответственно),

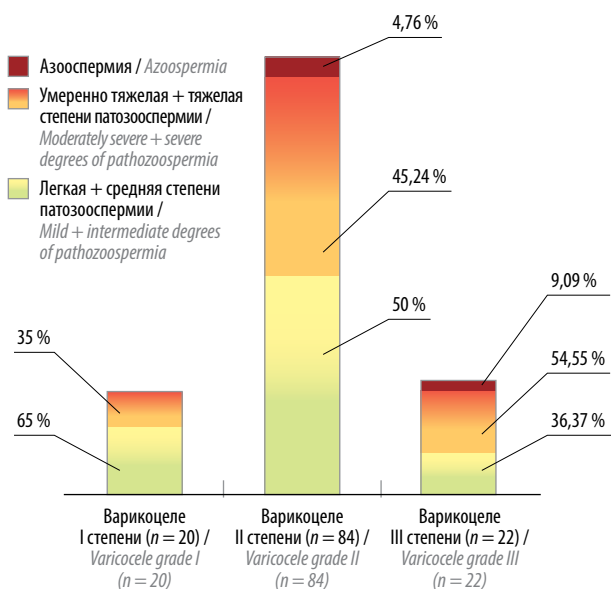


Рис. 2. Распределение пациентов по степени тяжести патозооспермии в зависимости от степени варикоцеле (n = 126). Различия статистически значимы, $p < 0,05$ (точный критерий Фишера, χ^2 Пирсона)

Fig. 2. Patient distribution per pathozoospermia severity depending on varicocele grade (n = 126). The differences are statistically significant, $p < 0.05$ (Fisher's exact criterion, Pearson's χ^2 criterion)

а соотношения степеней патозооспермии при III степени варикоцеле представляют собой практически зеркальное отображение соотношений, наблюдаемых при I степени варикоцеле, учитывая возрастание доли пациентов с азооспермией. Мы не наблюдали пациентов с азооспермией и I степенью варикоцеле. У пациентов со II степенью варикоцеле доля азооспермии составила 4,76 %, а при III степени она возросла до 9,09 %.

В группе пациентов с нормозооспермией и варикоцеле (n = 31) I и II степени варикоцеле встречались у 48,4 и 41,9 % мужчин соответственно, а III степень варикоцеле мы наблюдали только у 9,7 % мужчин (рис. 3).

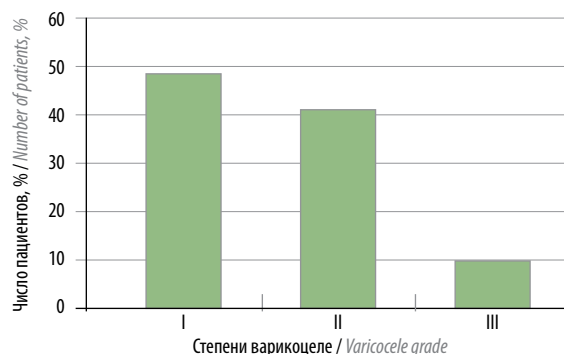


Рис. 3. Распределение пациентов с нормозооспермией в зависимости от степени варикоцеле (n = 31)

Fig. 3. Distribution of patients with normozoospermia per varicocele grade (n = 31)

Обсуждение

В настоящей работе представлены данные о наиболее частых известных причинах, приводящих к патозооспермии. С учетом определенной субъективности в оценке данных спермограммы была предложена классификация тяжести патозооспермии по балльной шкале. С помощью этой классификации проанализирован вклад каждого фактора, доказанно приводящего к патозооспермии (см. таблицу). Было установлено, что генетические аномалии, крипторхизм, вирусный (паротитный) орхит и неспецифический эпидидимоорхит в анамнезе оказывают существенное влияние на сперматогенез и приводят к тяжелой степени патозооспермии вплоть до азооспермии. Вместе с тем остается дискуссионным вопрос о факторах, которые, возможно, приводят к патозооспермии. К их числу мы отнесли пластику пахового канала, ЗППП в анамнезе, а также варикоцеле. Не было выявлено существенных различий в тяжести патозооспермии у пациентов с пластикой пахового канала. У мужчин с ЗППП в анамнезе отмечено преобладание азооспермии обструктивного характера. При этом другие степени патозооспермии также присутствовали без значительного превалирования какой-либо из них. Данное наблюдение позволяет предположить, что описанные ЗППП влияют в большей степени на проходимость семявыносящих путей, нежели на сам сперматогенез в семенных

канальцах. Наиболее детальное внимание в связи с широкой распространенностью и неоднозначностью проблемы нами было уделено роли варикоцеле в развитии патозооспермии. Так как данная патология часто встречается в том числе у фертильных мужчин, для сравнения была взята группа мужчин с нормозооспермией и различными степенями варикоцеле (см. рис. 3). Было показано, что для пациентов с нормозооспермией более характерно наличие варикоцеле I и II (последней – в меньшей степени), нежели III степени, которая встречается значительно реже. Далее был проведен анализ группы мужчин с патозооспермией и варикоцеле. Было установлено, что тяжесть патозооспермии, согласно

предложенной классификации, возрастает при увеличении степени варикоцеле (см. рис. 2). На основании полученных данных можно сделать вывод о несомненном влиянии варикоцеле на развитие патозооспермии, однако учитывать это влияние нужно исходя из степени варикоцеле.

Заключение

Предложенная классификация показала свою эффективность и может служить полезным инструментом для урологов при оценке фертильности мужчины и определении показаний к оперативному лечению варикоцеле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A. et al. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
2. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J. et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017;23(6):660–80. DOI: 10.1093/humupd/dmx021
3. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
4. Назаренко Р.В., Здановский В.М. Методы селекции сперматозоидов для процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в программах экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2019;25(2):83–9. DOI: 10.17116/repro20192502178
Nazarenko R.V., Zdanovskiy V.M. Sperm selection methods in IVF programs (literature review). *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2019;25(2):83–9. DOI: 10.17116/repro20192502178
5. Lazarevic J., Wikarczuk M., Somkuti S.G. et al. Hyaluronan binding assay (HBA) vs. sperm penetration assay (SPA): can HBA replace the SPA test in male partner screening before *in vitro* fertilization? *J Exp Clin Assist Reprod* 2010;7:2.
6. Ribas-Maynou J., Yeste M., Becerra-Tomás N. et al. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2021;96(4):1284–300. DOI: 10.1111/brv.12700
7. Nazarenko R.V., Irzhak A.V., Pomerantsev A.L., Rodionova O.Ye. Confocal Raman spectroscopy and multivariate data analysis for evaluation of spermatozoa with normal and abnormal morphology. A feasibility study. *Chemometr Intell Lab Syst* 2018;182:172–9. DOI: 10.1016/j.chemolab.2018.10.002
8. Dai C., Zhang Z., Shan G. et al. Advances in sperm analysis: techniques, discoveries and applications. *Nat Rev Urol* 2021;18(8):447–67. [published correction appears in *Nat Rev Urol* 2021;18(9):573]. DOI: 10.1038/s41585-021-00472-2
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(3):e18–e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103
10. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S247–S249. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.050
11. Jensen C.F.S., Østergren P., Dupree J.M. et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):523–33. DOI: 10.1038/nrurol.2017.98
12. Punab M., Poolamets O., Paju P. et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod* 2017;32(1):18–31. DOI: 10.1093/humrep/dew284
13. Kandil H., Agarwal A., Saleh R. et al. Editorial commentary on draft of World Health Organization Sixth Edition Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *World J Mens Health* 2021;39(4):577–80. DOI: 10.5534/wjmh.210074

Вклад авторов

Р.В. Назаренко: сбор и анализ данных, написание текста статьи;

В.М. Здановский: научное редактирование статьи.

Author's contributions

R.V. Nazarenko: data collection and analysis, writing the article;

V.M. Zdanovskiy: scientific editing and reviewing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Назаренко / R.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0002-0185-6340>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study 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 gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.12.2021. **Принята к публикации:** 22.06.2022.

Article submitted: 20.12.2021. **Accepted for publication:** 22.06.2022.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-61-71



Агглютинация сперматозоидов и время разжижения эякулята как негативный прогностический фактор при ICSI

Н.П. Наумов^{1,2}, Т.В. Шатылко³, С.И. Гамидов^{1,3}, А.Ю. Попова^{1,3}, Р.И. Сафиуллин³

¹Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²отделение урологии ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская областная больница»; Россия, 142611 Орехово-Зуево, ул. Барышникова, 13;

³отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Никита Петрович Наумов naumovuro@mail.ru

Введение. В настоящее время не для всех патологических механизмов нарушения фертильности у мужчин разработаны корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает вопрос оценки нарушений параметров спермограммы и их влияния на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) чрезвычайно актуальным. В данном исследовании мы ретроспективно оценивали параметры эякулята и их влияние на исходы ВРТ.

Цель исследования – оценить влияние агглютинации сперматозоидов и времени разжижения эякулята на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ICSI) в ооцит.

Материалы и методы. Набор супружеских пар осуществлялся на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. В исследование были включены 6416 супружеских пар, обратившихся для проведения цикла ЭКО-ICSI в период с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г. Возраст мужчин варьировал от 23 до 74 лет, возраст женщин – от 17 до 53 лет. Данные обследования пациентов были взяты из программы ВАВЕ. Параметры спермограммы оценивались в рамках подготовки к программе ЭКО-ICSI и в день трансвагинальной пункции яичников. С помощью методов унивариантного и регрессионного анализа выполнен поиск прогностических факторов наступления клинической беременности и рождения ребенка после ЭКО-ICSI.

Результаты. Степень агглютинации сперматозоидов отрицательно влияет на частоту клинической беременности (отношение вероятностей (ОВ) 0,701; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,589–0,834; $p < 0,001$) и рождения ребенка (ОВ 1,719; 95 % ДИ 1,220–2,422; $p = 0,002$) в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI. Время разжижения эякулята отрицательно влияет на частоту клинической беременности методом ЭКО-ICSI (ОВ 0,967; 95 % ДИ 0,949–0,986; $p = 0,001$).

Выводы. Андрологи должны стремиться улучшить вышеуказанные параметры эякулята различными методами лечения для повышения результативности программ ВРТ.

Ключевые слова: мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, агглютинация сперматозоидов, время разжижения

Для цитирования: Наумов Н.П., Шатылко Т.В., Гамидов С.И. и др. Агглютинация сперматозоидов и время разжижения эякулята как негативный прогностический фактор при ICSI. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):61–71. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-61-71

Sperm agglutination and ejaculate liquefaction time as negative prognostic factor in ICSI

N.P. Naumov^{1,2}, T.V. Shatylo³, S.I. Gamidov^{1,3}, A.Y. Popova^{1,3}, R.I. Safiullin³

¹Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Department of Andrology, Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13 Baryshnikova St., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region 142600, Russia

³Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Nikita Petrovich Naumov naumovuro@mail.ru

Background. Not all pathological mechanisms of fertility disorders in men are currently the correct diagnostic tests, this significantly reduces the prognostic value of the spermogram and makes the question of assessing spermogram character disorders and its impact on the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) procedures extremely relevant. In our study, we retrospectively evaluated the parameters of ejaculate and their effect on ART outcomes.

Aim. To assess the effect of sperm agglutination and ejaculate liquefaction time on *in vitro* fertilization (IVF) with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) results.

Materials and methods. The selection of married couples was carried out on the basis of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia. The study included 6,416 married couples who sought IVF-ICSI in the period from December 2012 to December 2016. Ages of men varied between 23 and 74 years, ages of women between 17 and 53 years. Examination data of the patients were extracted from the BABE software. In the study, sperm analysis parameters were evaluated during preparation to the IVF program, IVF-ICSI, and on the day of transvaginal ovarian puncture. Using univariate and regression analysis, prognostic factors of clinical pregnancy and childbirth after IVF-ICSI were determined.

Results. Sperm agglutination rates adversely affect the incidence of clinical pregnancy (probability ratio (PR) 0.701; 95 % confidence interval (CI) 0.589–0.834; $p < 0.001$) and childbirth (PR 1.719; 95 % CI 1.220–2.422; $p = 0.002$) in IVF-ICSI assisted reproductive technologies. Ejaculate liquefaction has a negative effect on the incidence of clinical IVF-ICSI pregnancy (PR 0.967; 95 % CI 0.949–0.986; $p = 0.001$).

Conclusion. Andrologists should seek to improve the above ejaculate parameters with various treatments to improve the effectiveness of ART programs.

Keywords: male infertility, assisted reproductive technologies, intracytoplasmic sperm injection, sperm agglutination, dilution time

For citation: Naumov N.P., Shatylo T.V., Gamidov S.I. et al. Sperm agglutination and ejaculate liquefaction time as negative prognostic factor in ICSI. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):61–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-61-71

Введение

По данным статистики, 50 % случаев бесплодия связаны с мужским фактором и 30–40 % из них являются идиопатическими [1]. К основным причинам, вызывающим мужское бесплодие, относят урогенитальные инфекции, генетические нарушения, крипторхизм, варикоцеле, гипогонадизм, эякуляторные нарушения, общие и системные заболевания, иммунологические факторы и другие нарушения [2]. Сегодня специалисты отмечают недостаточность доказательной базы в отношении эффективности методов фармакотерапии субфертильности [3]. В связи с этим вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) рассматриваются как один из основных методов преодоления мужского бесплодия. В продолжение разговора о неблагоприятных факторах с большой степенью очевидности можно говорить о негативном влиянии курения на фертильность как мужчины, так и женщины и, как следствие, на результаты ВРТ [4].

В настоящее время не для всех патологических механизмов нарушения фертильности у мужчин разработаны корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает вопрос оценки нарушений параметров спермограммы и их влияния на эффективность ВРТ-процедур чрезвычайно актуальным. В нашем исследовании мы ретроспективно оценивали различные параметры эякулята и их влияние на исходы ВРТ,

но, учитывая большой объем исследования, мы остановились только на отдельных показателях.

Цель нашего исследования — оценить влияние агглютинации сперматозоидов и времени разжижения эякулята на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI).

Материалы и методы

Набор супружеских пар для исследования осуществлялся на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- возраст мужчины — 18–60 лет, возраст женщины — 18–50 лет;
- нормальный кариотип обоих супругов (46,XX; 46,XY);
- бесплодие: мужской, женский и смешанный факторы;
- нормальный овариальный резерв у партнерши (уровни фолликулостимулирующего гормона на 2–3-й день цикла — не более 10 МЕ/л, антимюллерова гормона — не менее 1 нг/мл; наличие не менее 5–6 антральных фолликулов в каждом яичнике по данным ультразвукового исследования органов малого таза).

Критерии не включения:

- азооспермия;
- нарушение эякуляции: ретроградная эякуляция и анэкуляция;
- острые воспалительные заболевания любой локализации у мужчины и женщины;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- злокачественные новообразования, рецидив;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у партнерши (наружный генитальный эндометриоз III–IV степени, синдром поликистозных яичников, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках и др.);
- противопоказания к ЭКО у партнерши.

Критерии исключения:

- осложнения, вызванные лечением в программе ВРТ (синдром гиперстимулированных яичников, внутрибрюшное кровотечение и т. д.);
- отсутствие ооцитов после стимуляции суперооляции.

В исследование были включены 6416 супружеских пар, обратившихся для проведения цикла ЭКО-ICSI и прошедших предварительное обследование в период с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г., строго в соответствии с критериями включения/исключения. Данные обследования пациентов были взяты из программы ВАВЕ.

Обследование пациентов. Перед проведением программы ВРТ все супружеские пары прошли полное клинико-лабораторное обследование в амбулаторных условиях по месту жительства и/или в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 23 августа 2012 г.

Спермиологическое исследование эякулята. Параметры спермограммы анализировали в ходе исследования в рамках подготовки к программе ЭКО-ICSI и в день трансвагинальной пункции яичников. Для анализа

спермограммы использовался эякулят, полученный в день пункции яичников. Перед проведением исследования пациентам были даны необходимые рекомендации. Сбор материала осуществлялся в специальный стерильный контейнер. Показатели оценивались в соответствии с нормативами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2010).

Тип агглютинации оценивали в соответствии с ее степенью:

- I степень: изолированные, менее 10 сперматозоидов на агглютинат, большинство свободны;
- II степень (средняя): 10–50 сперматозоидов на агглютинат, свободные сперматозоиды;
- III степень (значительная): в агглютинатах более 50 сперматозоидов, некоторые клетки остаются свободными;
- IV степень (тяжелая): все сперматозоиды агглютинируют.

Время разжижения эякулята оценивали в минутах.

Характеристика пациентов. В исследуемую группу мужчин, включенных в программу ICSI, вошли пациенты в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст пациентов с нормозооспермией составил $36 \pm 6,5$ года, пациентов с отклонениями в показателях эякулята – $36 \pm 7,2$ года). В исследуемую группу женщин, включенных в программу ICSI, вошли пациентки в возрасте от 17 до 53 лет (средний возраст пациенток из пар с нормозооспермией у партнера – $35 \pm 5,2$ года, из пар с отклонениями в показателях эякулята у партнера – $33 \pm 5,5$ года).

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics.

Результаты

Результаты поиска прогностических факторов наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида

В табл. 1 представлены результаты унивариантного анализа, проведенного с целью поиска предикторов

Таблица 1. Результаты унивариантного анализа потенциальных предикторов наступления клинической беременности после ЭКО-ICSI среди категориальных переменных

Table 1. Results of univariant analysis of potential predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI among categorical variables

Потенциальные предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Potential predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI	Частота наступления беременности, % (n/N) Frequency of pregnancy, % (n/N)	p
Показатели спермограммы Sperm analysis characteristics		
Олигозооспермия: Oligozoospermia:		
да yes	19,5 (195/1001)	0,033
нет no	22,4 (540/2412)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Потенциальные предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Potential predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI	Частота наступления беременности, % (n/N) Frequency of pregnancy, % (n/N)	p
Астенозооспермия: Asthenozoospermia:		
да yes	21,9 (203/928)	0,401
нет no	21,4 (532/2485)	
Тератозооспермия: Teratozoospermia:		
да yes	21,1 (407/1927)	0,265
нет no	22,1 (328/1486)	
Вискозипатия эякулята: Ejaculate viscosopathy:		
да yes	18,8 (127/674)	0,031
нет no	22,2 (608/2739)	
Агглютинация сперматозоидов: Sperm agglutination:		
да yes	17,7 (225/1269)	<0,001
нет no	23,8 (510/2144)	
Гинекологические факторы Gynecological factors		
Эндометриоз: Endometriosis:		
да yes	19,3 (18/93)	0,355
нет no	21,6 (717/3320)	
Миома матки: Uterine fibroids:		
да yes	23,2 (20/86)	0,389
нет no	21,5 (715/3327)	
Трубный фактор бесплодия: Tubal factor infertility:		
да yes	20,8 (570/2742)	0,019
нет no	24,6 (165/671)	
Низкий овариальный резерв: Diminished ovarian reserve:		
да yes	18,5 (35/189)	0,172
нет no	21,7 (700/3224)	
Синдром поликистозных яичников: Polycystic ovarian syndrome:		
да yes	23,4 (34/145)	0,314
нет no	21,4 (701/3268)	

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ЭКО-ICSI – экстракорпоральное оплодотворение с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит.

Note. Here and in table 2–6: IVF-ICSI – in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection.

клинической беременности после ЭКО-ICSI среди категориальных переменных. Значимыми предикторами среди показателей спермограммы оказались агглютинация сперматозоидов ($p < 0,001$), вискозипатия эякулята ($p = 0,031$) и олигозооспермия ($p = 0,033$). В табл. 2 отражены результаты унивариантного анализа среди количественных переменных.

Переменные, отобранные с помощью унивариантного анализа, были использованы для построения модели

логистической регрессии. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 3. Помимо возраста женщины, статистически значимыми предикторами оказались агглютинация сперматозоидов (отношение вероятностей (ОВ) 0,701; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,589–0,834; $p < 0,001$), время разжижения эякулята (ОВ 0,967; 95 % ДИ 0,949–0,986; $p = 0,001$) и доля сперматозоидов с подвижностью категории В (ОВ 0,989; 95 % ДИ 0,981–0,998; $p = 0,012$).

Таблица 2. Результаты унивариантного анализа потенциальных предикторов наступления клинической беременности в результате ЭКО-ICSI среди количественных переменных, Ме (Q_1 – Q_3)

Table 2. Results of univariant analysis of potential predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI among quantitative variables, Me (Q_1 – Q_3)

Потенциальные предикторы наступления клинической беременности в результате ЭКО-ICSI Potential predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI	Беременность наступила Pregnancy occurred	Беременность не наступила Pregnancy did not occur	<i>p</i>
Возраст мужчины, лет Man age, years	35 (32–39,5)	36 (32–41)	<0,001
Время разжижения эякулята, мин Ejaculate liquefaction time, min	30 (30–30)	40 (30–40)	<0,001
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	2,8 (2–3,6)	2,9 (2–3,6)	0,894
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	36 (16–63)	35 (14–62)	0,392
Количество сперматозоидов, млн Sperm count, million	96 (42–187)	91 (36–174)	0,156
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью (категории А), % Progressive motile sperm (category A), %	11 (4–18)	11 (4–17)	0,762
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории В), % Progressive motile sperm (category B), %	27 (20–32)	28 (21–34)	0,047
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категорий А и В), % Progressive motile sperm (category A and B), %	40 (27–50)	40 (29–51)	0,395
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности (категории С), % Non-progressive sperm (category C), %	7 (5–11)	7 (5–10)	0,369
Доля неподвижных сперматозоидов (категории D), % Immotile sperm (category D), %	51 (42–63)	51 (41–62)	0,813
Общее количество подвижных сперматозоидов, млн Total number of motile sperm, million	43 (15–99)	43 (14–94)	0,357
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов, млн Total number of progressive motile sperm, million	35 (11–81)	35 (10–79)	0,526
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of sperm with normal morphology, %	3 (1–5)	3 (1–5)	0,801
Концентрация лейкоцитов в эякуляте, млн/мл Leucocyte concentration in the ejaculate, million/mL	0,1 (0,1–0,3)	0,1 (0,1–0,4)	0,049
Возраст женщины, лет Women age, year	33 (30–36)	34 (30–38)	<0,001

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа предикторов наступления клинической беременности в результате попытки ЭКО-ICSI
Table 3. Results of regression analysis of predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI

Предикторы наступления беременности в результате ЭКО-ICSI Predictors of clinical pregnancy after IVF-ICSI	OB PR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Возраст мужчины Man age	1,009	0,993–1,025	0,295
Время разжижения эякулята Ejaculate liquefaction time	0,967	0,949–0,986	0,001
Олигозооспермия Oligozoospermia	0,850	0,693–1,043	0,120
Вискозипатия эякулята Ejaculate viscosipathy	0,817	0,656–1,016	0,070
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории В) Progressive motile sperm (category B)	0,989	0,981–0,998	0,012
Агглютинация сперматозоидов Sperm agglutination	0,701	0,589–0,834	<0,001
Концентрация лейкоцитов в эякуляте Leucocyte concentration in the ejaculate	1,031	0,979–1,085	0,250
Возраст женщины Woman age	0,937	0,918–0,957	<0,001
Трубный фактор бесплодия Tubal factor infertility	0,896	0,731–1,099	0,293

Примечание. Здесь и в табл. 6: OB – отношение вероятностей; ДИ – доверительный интервал.
Note. Here and in table. 6: PR – probability ratio; CI – confidence interval.

Результаты поиска прогностических факторов рождения ребенка после экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида

Проведен унивариантный анализ для поиска возможных предикторов рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI (табл. 4). Помимо нескольких гинекологических факторов (низкий овариальный резерв, трубный фактор бесплодия), значимым предиктором оказалась агглютинация сперматозоидов ($p < 0,001$).

В табл. 5 показаны результаты унивариантного анализа для количественных переменных. В циклах, которые привели и не привели к рождению ребенка, отмечались различия по возрасту партнеров, времени

разжижения эякулята, количеству сперматозоидов и концентрации лейкоцитов в эякуляте.

Статистически значимые при унивариантном анализе категориальные и количественные переменные были включены в модель логистической регрессии для определения независимых предикторов рождения ребенка в результате попытки ЭКО-ICSI. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 6. Кроме женских факторов (возраст женщины, трубный фактор бесплодия и низкий овариальный резерв), значимыми предикторами оказались время разжижения эякулята (OB 0,965; 95 % ДИ 0,943–0,987; $p = 0,002$) и агглютинация сперматозоидов (OB 0,563; 95 % ДИ 0,453–0,700; $p < 0,001$).

Таблица 4. Результаты унивариантного анализа потенциальных предикторов рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI среди категориальных переменных
Table 4. Results of univariate analysis of potential predictors of childbirth after IVF-ICSI among categorical variables

Потенциальные предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Potential predictors of childbirth after IVF-ICSI	Частота рождения ребенка, % (n/N) Frequency of childbirth, % (n/N)	<i>p</i>
Показатели спермограммы Sperm analysis characteristics		
Олигозооспермия: Oligozoospermia:		
да yes	11,0 (105/952)	0,015
нет no	13,9 (320/2305)	

Окончание табл. 4
 End of table 4

Потенциальные предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Potential predictors of childbirth after IVF-ICSI	Частота рождения ребенка, % (n/N) Frequency of childbirth, % (n/N)	p
Астенозооспермия: Asthenozoospermia:		
да yes	12,9 (114/883)	0,469
нет no	13,1 (311/2374)	
Тератозооспермия: Teratozoospermia:		
да yes	12,9 (238/1847)	0,395
нет no	13,3 (187/1410)	
Вискозипатия эякулята: Ejaculate viscosopathy:		
да yes	11,6 (75/647)	0,121
нет no	13,4 (350/2610)	
Агглютинация сперматозоидов: Sperm agglutination:		
да yes	9,5 (118/1240)	<0,001
нет no	15,2 (307/2017)	
Гинекологические факторы Gynecological factors		
Эндометриоз: Endometriosis:		
да yes	13,2 (12/91)	0,532
нет no	13,0 (413/3166)	
Миома матки: Uterine fibroids:		
да yes	18,6 (16/86)	0,087
нет no	12,9 (409/3161)	
Трубный фактор бесплодия: Tubal factor infertility:		
да yes	12,1 (316/2610)	0,001
нет no	17,1 (109/637)	
Низкий овариальный резерв: Diminished ovarian reserve:		
да yes	8,3 (15/181)	0,028
нет no	13,4 (410/3066)	
Синдром поликистозных яичников: Polycystic ovarian syndrome:		
да yes	15,7 (22/140)	0,201
нет no	13,0 (403/3107)	

Таблица 5. Результаты унивариантного анализа потенциальных предикторов рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI среди количественных переменных, Me (Q_1 – Q_3)

Table 5. Results of univariate analysis of potential predictors of childbirth after IVF-ICSI among quantitative variables, Me (Q_1 – Q_3)

Потенциальные предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Potential predictors of childbirth after IVF-ICSI	Циклы ЭКО-ICSI привели к родам IVF-ICSI cycles led to childbirth	Циклы ЭКО-ICSI не привели к родам IVF-ICSI cycles did not lead to childbirth	<i>p</i>
Возраст мужчины, лет Man age, years	35 (31–39)	36 (32–41)	<0,001
Время разжижения эякулята, мин Ejaculate liquefaction time, min	30 (25–30)	30 (30–30)	<0,001
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	2,8 (2–3,6)	2,9 (2–3,6)	0,867
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	38 (17–66)	36 (14–63)	0,066
Количество сперматозоидов, млн Sperm count, million	101 (45–192)	92 (36–178)	0,026
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью (категории А), % Progressive motile sperm (category A), %	11 (5–19)	11 (4–17)	0,147
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории В), % Progressive motile sperm (category B), %	27 (21–32)	28 (21–34)	0,118
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории А и В), % Progressive motile sperm (category A and B), %	41 (29–51)	40 (29–51)	0,901
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности (категории С), % Non-progressive sperm (category C), %	7 (5–10)	7 (5–10)	0,956
Доля неподвижных сперматозоидов (категории D), % Immotile sperm (category D), %	51 (40–63)	52 (41–62)	0,497
Общее количество подвижных сперматозоидов, млн Total number of motile sperm, million	48 (16–108)	44 (14–95)	0,084
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов, млн Total number of progressive motile sperm, million	38 (13–93)	35 (10–79)	0,131
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of sperm with normal morphology, %	3 (1–5)	3 (1–5)	0,672
Концентрация лейкоцитов в эякуляте, млн/мл Leucocyte concentration in the ejaculate, million/mL	0,1 (0–0,3)	0,2 (0,1–0,4)	<0,001
Возраст женщины, лет Women age, year	32 (30–36)	34 (30–38)	<0,001

Таблица 6. Результаты регрессионного анализа предикторов рождения ребенка в результате попытки ЭКО-ICSI

Table 6. Results of regression analysis of predictors of childbirth after IVF-ICSI

Предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Predictors of childbirth after IVF-ICSI	ОВ PR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Возраст мужчины Man age	1,003	0,983–1,023	0,806
Время разжижения эякулята Ejaculate liquefaction time	0,965	0,943–0,987	0,002
Олигозооспермия Oligozoospermia	1,068	0,809–1,411	0,642
Количество сперматозоидов Sperm count	1,000	0,999–1,001	0,685
Агглютинация сперматозоидов Sperm agglutination	0,563	0,453–0,700	<0,001
Концентрация лейкоцитов в эякуляте Leucocyte concentration in the ejaculate	0,941	0,841–1,052	0,285
Возраст женщины Woman age	0,943	0,918–0,968	<0,001

Окончание табл. 6
End of table 6

Предикторы рождения ребенка в результате ЭКО-ICSI Predictors of childbirth after IVF-ICSI	OB PR	95 % ДИ 95 % CI	P
Трубный фактор бесплодия Tubal factor infertility	0,654	0,503–0,849	0,001
Низкий овариальный резерв Diminished ovarian reserve	0,424	0,237–0,758	0,004

Обсуждение

Как известно, сегодня около 80 млн пар во всем мире вступают в программу ВРТ. Это обусловлено тем, что около 10 % всех супружеских пар испытывают проблемы с физиологическим зачатием ребенка [5].

Однако, несмотря на постоянные усилия специалистов, направленные на повышение вероятности наступления беременности, эффективность программ ВРТ остается на уровне около 30–35 % из расчета на цикл стимуляции [6].

Антиспермальные антитела (АСА) как причина мужского бесплодия были обнаружены у инфертильных мужчин еще в 1954 г. Было выявлено несколько причин продукции АСА, и они связаны с аномальным воздействием зрелых зародышевых клеток на иммунную систему. Исследование АСА (со смешанной антиглобулиновой реакцией и тестом на связывание иммуногранул) было описано в 5-м издании руководства ВОЗ и совсем недавно было включено в число расширенных тестов спермы – в 6-м издании руководства ВОЗ. Связь между АСА и бесплодием недостаточно изучена. Агглютинация сперматозоидов может свидетельствовать о наличии АСА. Однако АСА могут присутствовать и при отсутствии агглютинации сперматозоидов. Андрологическая тактика лечения при АСА зависит от этиологии и индивидуальной практики врачей. Подготовка эякулята к ВРТ может привести к разбавлению определенных антител. Следовательно, различные методы подготовки эякулята могут снизить количество АСА [7].

Антиспермальные антитела представляют собой иммуноглобулины, направленные против антигенов, расположенных на поверхности сперматозоидов [8–10]. Зрелые сперматозоиды в норме находятся за гематотестикулярным барьером. Следовательно, сперматозоиды физиологически не подвержены воздействию мужской иммунной системы. Однако, когда гематотестикулярный барьер нарушен или поврежден из-за травмы или болезни, зрелые зародышевые клетки (носители антигена) подвергаются воздействию иммунной системы, что приводит к развитию АСА и, как следствие, к агглютинации сперматозоидов [11]. Хотя не все АСА нарушают функцию сперматозоидов, они могут изменять подвижность, акросомную реакцию, капацитацию и способность сперматозоидов к оплодотворению [12, 13].

Показания к исследованию АСА при мужском бесплодии обычно основаны на данных анамнеза пациента. Также и определенные параметры спермы могут указывать на наличие АСА. Агглютинация сперматозоидов – важный показатель для проведения теста на АСА [12], хотя связь между агглютинацией сперматозоидов и АСА не является сильной и агглютинация сперматозоидов может происходить в результате других факторов, помимо антител к сперматозоидам [14]. В недавнем исследовании, включившем 195 пациентов с АСА в сперме, была изучена связь между агглютинацией сперматозоидов и АСА [15]. Примечательно, что более 1/3 пациентов с агглютинацией сперматозоидов имели АСА с агглютинацией сперматозоидов в сравнении с менее чем 3 % пациентов без агглютинации сперматозоидов. Лабораторное руководство ВОЗ (2010) по исследованию и обработке эякулята человека описывает агглютинацию сперматозоидов как признак наличия АСА.

В нашем исследовании показано, что степень агглютинации сперматозоидов отрицательно влияет на частоту клинической беременности (ОВ 0,701; 95 % ДИ 0,589–0,834; $p < 0,001$) и рождения ребенка (ОВ 1,719; 95 % ДИ 1,220–2,422; $p = 0,002$) в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI. При агглютинации происходит прилипание сперматозоидов к эпителиальным клеткам, тлям слизи или фрагментам разрушенных клеток, кроме того, при агглютинации наблюдают слипание сперматозоидов, которое может иметь различный характер – «головка к головке», «хвост к хвосту», «головка к хвосту». Возможно, это явление связано с иммунологическими процессами.

Агглютинация сперматозоидов может отражать неизученные иммунные процессы, приводящие к нарушению их функционального статуса и снижению результативности ВРТ.

Согласно полученным нами данным, время разжижения эякулята отрицательно влияет на частоту клинической беременности методом ЭКО-ICSI (ОВ 0,967; 95 % ДИ 0,949–0,986; $p = 0,001$). Физиологическое значение процесса разжижения изучено недостаточно. Возможно, коагуляция препятствует потере сперматозоидов во влагалище, а последующее разжижение обеспечивает подвижность при прохождении через шейку матки.

Повышенная вязкость эякулята встречается, по различным данным, примерно у 30–50 % пациентов. Клиническая значимость повышенной вязкости эякулята

до сих пор остается малоизученной. Считают, что нарушение разжижения снижает оплодотворяющую способность спермы, причем наиболее чувствительным параметром является подвижность сперматозоидов. Было показано, что повышенная вязкость коррелирует с дисфункцией предстательной железы и семенных пузырьков.

Растворимые белки семенной жидкости играют роль в созревании сперматозоидов, влияя на распределение поверхностных зарядов мембраны сперматозоидов. Кроме того, семенная плазма обладает защитным механизмом, предотвращая перекисное окисление фосфолипидов и жирных кислот, что может привести к повреждению мембраны и потере подвижности. Гипервязкость спермы может нарушить любую из этих функций. Обнаружена связь повышенной вязкости эякулята и аномалий хроматина ядер сперматозоидов [16], что влияет на развитие эмбрионов и частоту наступления беременности при ВРТ.

Причиной повышенной вязкости могут быть инфекция, воспаление, лейкоспермия, генетические факторы (муковисцидоз). В некоторых случаях противовоспалительная и муколитическая терапия снижает показатели вязкости.

Наличие повышенной вязкости должно быть отражено в лабораторном заключении.

Агглютинация и вискозипатия могут быть признаками инфекции добавочных половых желез, которая оказалась нераспознанной и повлияла на результат ВРТ.

Все эти возможные факторы не всегда оцениваются у мужчин перед вступлением в программу ВРТ, что повышает риски неудачных исходов ВРТ методом ЭКО-ICSI.

Выводы

На основании результатов проведенного нами ретроспективного анализа можно сделать вывод, что стандартное обследование мужчин не всегда обеспечивает полную оценку фертильного статуса. Следовательно, мужчина не всегда получает лечение в необходимом объеме. Поэтому результаты программ ВРТ могут быть отрицательными на разных этапах. При консультации супружеских пар с диагнозом «бесплодие», планирующих вступление в программу ВРТ методом ICSI, андрологам следует руководствоваться тем, что благоприятный исход программ ICSI зависит в том числе от степени агглютинации, времени разжижения эякулята и вискозипатии. Андрологи должны стремиться улучшить вышеуказанные параметры эякулята с помощью различных методов лечения для повышения результативности программ ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jo J., Lee S.H., Lee J.M., Jerng U.M. Semen quality improvement in a man with idiopathic infertility treated with traditional Korean medicine: a case report. *Explore (NY)* 2015;11(4):320–3. DOI: 10.1016/j.explore.2015.04.007
2. Hamada A., Esteves S.C., Nizza M., Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol* 2012;38(5):576–94. DOI: 10.1590/s1677-55382012000500002
3. Kumar R. Male infertility – current concepts. *Indian J Urol* 2011;21(1):39–40. DOI: 10.4103/0970-1591.78419
4. Nicolau P., Miralpeix E., Solà I. et al. Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(11):759–63. DOI: 10.3109/09513590.2014.938623
5. Sanchez M., Aran B., Blanco J. et al. Preliminary clinical and FISH results on hyaluronic acid sperm selection to improve ICSI. *Hum Reprod* 2005;20:i200. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285075274_Preliminary_clinical_and_FISH_results_on_hyaluronic_acid_sperm_selection_to_improve_ICSI (access date: 22.05.2022).
6. Artini P.G., Obino M.E., Carletti E. et al. Conventional IVF as a laboratory strategy to rescue fertility potential in severe poor responder patients: the impact of reproductive aging. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(11):997–1001. DOI: 10.3109/09513590.2013.822063
7. Gupta S., Sharma R., Agarwal A. Antisperm antibody testing: a comprehensive review of its role in the management of immunological male infertility and results of a global survey of clinical practices. *World J Mens Health* 2022;40(3):380–98. DOI: 0.5534/wjmh.210164
8. Vazquez-Levin M.H., Marín-Briggiler C.I., Veaute C. Antisperm antibodies: invaluable tools toward the identification of sperm proteins involved in fertilization. *Am J Reprod Immunol* 2014;72(2):206–18. DOI: 10.1111/aji.12272
9. Mazumdar S., Levine A.S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 1998;70(5):799–810. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00302-1
10. Restrepo B., Cardona-Maya W. [Antisperm antibodies and fertility association (In Spanish)]. *Actas Urol Esp* 2013;37(9):571–8. DOI: 10.1016/j.acuro.2012.11.003
11. Kaur G., Thompson L.A., Dufour J.M. Sertoli cells – immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2014;30:36–44. DOI: 10.1016/j.semedb.2014.02.011
12. Francavilla F., Santucci R., Barbonetti A., Francavilla S. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. *Front Biosci* 2007;12(8):2890–911. DOI: 10.2741/2280
13. Lombardo F., Gandini L., Dondero F., Lenzi A. Immunology and immunopathology of the male genital tract: antisperm immunity in natural and assisted reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7(5):450–6. DOI: 10.1093/humupd/7.5.450
14. Dimitrov D.G., Urbánek V., Zvěřina J. et al. Correlation of asthenozoospermia with increased antisperm cell-mediated immunity in men from infertile couples. *J Reprod Immunol* 1994;27(1):3–12. DOI: 10.1016/0165-0378(94)90011-6
15. Verón G.L., Molina R.I., Tissera A.D. Incidence of sperm surface autoantibodies and relationship with routine semen parameters and sperm kinematics. *Am J Reprod Immunol* 2016;76(1):59–69. DOI: 10.1111/aji.12519
16. Gopalkrishnan K., Padwal V., Balaiah D. Does seminal fluid viscosity influence sperm chromatin integrity? *Arch Androl* 2000;45(2):99–103. DOI: 10.1080/014850100418783



Вклад авторов

Н.П. Наумов, Т.В. Шатылко: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала, написание текста статьи;

С.И. Гамидов: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала, анализ полученных данных;

А.Ю. Попова: подготовка иллюстративного материала, анализ полученных данных;

Р.И. Сафиуллин: анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.P. Naumov, T.V. Shatylo: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the received data, preparation of illustrative material, article writing;

S.I. Gamidov: review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative material, analysis of the data obtained;

A.Y. Popova: preparation of illustrative material, analysis of the data obtained;

R.I. Safiullin: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Т.В. Шатылко / T.V. Shatylo: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>

А.Ю. Попова / A.Y. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>

Р.И. Сафиуллин / R.I. Safiullin: <https://orcid.org/0000-0002-3379-5853>

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. Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 2 от 27.02.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Commission on Ethics of Biomedical Research at the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 2 dated 02.27.2020).

Исследование влияния инфекции COVID-19 на фрагментацию ДНК в сперматозоидах

Т.М. Сорокина¹, Е.Е. Брагина^{1,2}, Е.А. Сорокина^{3,4}, А.О. Седова¹, М.И. Штаут¹, Л.Ф. Курило¹, В.Б. Черных^{1,5}

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

²Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40;

³НИЦ «Курчатовский институт»; Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1;

⁴ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

Контакты: Сорокина Татьяна Михайловна reprolab@med-gen.ru

Цель исследования – проанализировать показатели спермограммы и фрагментации ДНК в сперматозоидах (ФДС) у мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, и без инфекции в анамнезе.

Материалы и методы. Проанализированы показатели спермограммы и индекс ФДС в 172 образцах эякулята пациентов, обследованных в 2020–2022 гг. На основании данных о наличии или отсутствии инфекции COVID-19 в анамнезе сформированы 3 группы: 1-я группа ($n = 16$) и 2-я группа ($n = 65$) – мужчины, перенесшие инфекцию менее чем за 75 дней и более чем за 75 дней до сдачи эякулята соответственно, 3-я группа (сравнения, $n = 91$) – мужчины, в анамнезе которых отсутствует инфекция. Стандартное спермиологическое исследование выполняли согласно рекомендациям руководства Всемирной организации здравоохранения (2010). ФДС оценивали методом флуоресцентного мечения одно- и двунитевых разрывов ДНК (TUNEL).

Результаты. Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК (индекс ФДС) в 1-й группе варьировало от 2 до 48 %, во 2-й группе – от 0,9 до 39 %, в 3-й группе (сравнения) – от 1,3 до 52,9 %. Среднее количество гамет с разрывами ДНК в 1-й группе ($11,7 \pm 3,3$ %) было больше, чем во 2-й группе ($10,6 \pm 0,8$ %) и в группе сравнения ($10,7 \pm 0,8$ %), но без статистически значимого различия. Доля пациентов, у которых индекс ФДС превышал референсное значение (≤ 15 %), в 1, 2 и 3-й группах составила 18,8; 13,8 и 18,7 % соответственно. Количество прогрессивно подвижных (PR) и морфологически нормальных сперматозоидов во 2-й группе было статистически значимо больше, чем в группе сравнения ($22,5 \pm 1,6$ % против $18,0 \pm 1,2$ % и $5,52 \pm 0,47$ % против $4,03 \pm 0,31$ % соответственно).

Заключение. У мужчин, обследованных в срок менее 75 дней после заболевания COVID-19, содержание сперматозоидов с фрагментированной ДНК выше, чем у пациентов, перенесших COVID-19 более чем за 75 дней до сдачи эякулята, и мужчин, в анамнезе которых отсутствует данная инфекция. В 1-й группе повышенный индекс ФДС отмечали преимущественно у пациентов, перенесших заболевание средней степени тяжести.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция, мужская фертильность, сперматозоиды, фрагментация ДНК, эякулят

Для цитирования: Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А. и др. Исследование влияния инфекции COVID-19 на фрагментацию ДНК в сперматозоидах. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):72–84. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-72-84

Investigation of the effect of COVID-19 infection on sperm DNA fragmentation

T.M. Sorokina¹, E.E. Bragina^{1,2}, E.A. Sorokina^{3,4}, A.O. Sedova¹, M.I. Shtaut¹, L.F. Kurilo¹, V.B. Chernykh^{1,5}

¹N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

²A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;

³National Research Center "Kurchatov Institute"; 1 Akademika Kurchatova Sq., 123182 Moscow, Russia;

⁴RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

Contacts: Tatyana Mikhaylovna Sorokina reprolab@med-gen.ru

Aim. To compare sperm parameters and the DNA fragmentation in patients after the COVID-19 infection and in men without a history of infection.

Materials and methods. Sperm parameters and DNA fragmentation index were evaluated in 172 patients examined in 2020–2022. Based on the data on COVID-19 infection in the anamnesis, the patient's cohort was divided into three groups: group 1 ($n = 16$) and group 2 ($n = 65$) – patients who had an infectious disease less than 75 days and more than 75 days before the delivery of the ejaculate, respectively, and group 3 (control, $n = 91$) – men have no coronavirus infection. A standard semen examination was performed according by the WHO guidelines (2010) recommendation. Sperm DNA fragmentation was evaluated by fluorescent labeling of single- and double-strand DNA breaks (TUNEL method).

Results. The percentage of spermatozoa with fragmented DNA in group 1 varies from 2 to 48 %, in group 2 – from 0.9 to 39 %, in group 3 (control group) – from 1.3 to 52.9 %. The average number of gametes with DNA breaks in group 1 (11.7 ± 3.3 %) is greater than in group 2 (10.6 ± 0.8 %) and in group 3 (10.7 ± 0.8 %), but without a statistically significant differences. The proportions of patients whose DNA fragmentation index exceeds the reference value (≤ 15 %) in groups 1, 2 and 3 are 18.8; 13.8 and 18.7 %, respectively. The count of progressively motile (PR) and morphologically normal spermatozoa in group 2 is statistically significantly greater than in group 3 (22.5 ± 1.6 % vs 18.0 ± 1.2 % and 5.52 ± 0.47 % vs 4.03 ± 0.31 %, respectively).

Conclusion. The content of sperm with fragmented DNA is higher in men examined less than 75 days after COVID-19 disease, than in patients, examined more than 75 days after COVID-19 and in men who have no history of this infection. In group 1 an increased DNA fragmentation index was noted mainly in patients who had suffered from the disease in a moderate form.

Keywords: COVID-19, infection, male fertility, sperm, DNA fragmentation, ejaculate

For citation: Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A. et al. Investigation of the effect of COVID-19 infection on sperm DNA fragmentation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):72–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-72-84

Введение

Фрагментация ДНК в сперматозоидах (ФДС) – часто встречающееся нарушение целостности наследственного материала (хроматина) сперматозоидов, представляющее собой одно- и двухцепочечные разрывы молекулы ДНК. Нарушение целостности ДНК, так же как аномалии компактизации и ремоделирования хроматина в мужских половых клетках, снижает фертильные свойства сперматозоидов, может негативно влиять на состояние и экспрессию отцовского генома и ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты. Повышенная частота мужских гамет с разрывами ДНК снижает вероятность зачатия естественным путем, а также наступления беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ), увеличивает риск ранних репродуктивных потерь, невынашивания беременности [1, 2].

К основным механизмам, оказывающим влияние на целостность ДНК сперматозоидов, относят апоптоз и окислительный стресс, нарушение сперматогенеза и созревания (ремоделирования) хроматина в мужских половых клетках, варикоцеле и другие негативные факторы [3, 4]. Установлено, что повышенный индекс ФДС часто связан с уменьшением содержания в хромосомах протаминов – специальных белков, защищающих молекулу ДНК от внешних повреждений [2].

Известно, что инфекционное заболевание COVID-19, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 и охватившее большую часть популяции человека в 2020–2022 гг., оказывает мультифакторное воздействие на организм, в том числе

на мужскую репродуктивную систему и фертильность, сперматогенный эпителий и созревание сперматозоидов. Однако возможные воздействия COVID-19 на геном в половых клетках человека не изучены. В связи с этим актуально исследование влияния коронавирусной инфекции на мужскую фертильность, состояние наследственного материала (хроматина) и целостность молекул ДНК сперматозоидов.

Цель исследования – сравнительный анализ показателей спермограммы и ФДС у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, и без инфекции в анамнезе.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ индекса ФДС и результатов спермиологических исследований, выполненных у 172 мужчин репродуктивного возраста. Пациенты обследованы в лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» в период с 2020 по 2022 г. Исследование одобрено биоэтическим комитетом при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». От всех обследованных пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Стандартное спермиологическое исследование выполняли в соответствии с рекомендациями Руководства Всемирной организации здравоохранения (2010) [5]. При анализе данных спермограмм оценивали средние значения общего количества сперматозоидов в эякуляте

(млн), количества (%) сперматозоидов с прогрессивно поступательной (progressive motility, PR) подвижностью, морфологически нормальных и аномальных (атипичных) мужских гамет.

Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК оценивали методом флуоресцентного мечения одно- и двунитевых разрывов ДНК (terminal deoxynucleotid transferase-mediated dUTP biotin nick end labeling, TUNEL) в препаратах половых клеток из эякулята. Мазки семенной жидкости наносили на адгезивные стекла HistoBond (Paul Marienfeld, Германия) и обрабатывали реагентом DeadEnd Fluorometric TUNEL System по протоколу изготовителя (Promega, США). Препараты окрашивали DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) красителем (Sigma-Aldrich, США). Для прямого подсчета использовали микроскоп Axiovert 200V (Carl Zeiss, Германия). Рассчитывали индекс ФДС – долю (%) сперматозоидов с фрагментированной ДНК по отношению к общему количеству сперматозоидов в образце. Повышенным считали количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК >15 % [6]. Микроскопическое исследование семенной жидкости и определение ФДС выполнено в условиях одной лаборатории, специалистами одной научной школы.

На основании анамнестических сведений и данных о перенесенной коронавирусной инфекции, подтвержденной лабораторными методами (полимеразная цепная реакция), сформированы 3 независимые группы пациентов. В 1-ю группу включены 16 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию менее чем за 75 дней до сдачи эякулята, во 2-ю группу – 65 пациентов, у которых срок между заболеванием и сдачей эякулята превысил 75 дней (76–450 дней после перенесенной инфекции). В качестве группы сравнения (3-я группа) обследован 91 мужчина без коронавирусной инфекции в анамнезе. Средний возраст пациентов в анализируемых группах составил около 36 лет: 1-я группа – 36,4 ± 1,4 года, 2-я группа – 36,0 ± 0,8 года, 3-я группа – 36,1 ± 0,6 года. В указанных группах сопоставлены уровень ФДС и показатели спермиологических анализов.

В исследуемую выборку не включали вакцинированных пациентов, мужчин с генетически обусловленными формами нарушения фертильности, тяжелыми формами патозооспермии (азооспермия, криптозооспермия, тотальная и субтотальная астено-/тератозооспермия).

При проведении статистического анализа нормальность распределения анализируемых параметров в группах оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка, при этом все распределения с $n < 30$ (n – численность группы) считали отличными от нормального [7]. Для показателей спермограмм рассчитывали средние значения и стандартные ошибки средних величин; для индекса ФДС приведены также значения медианы (Me), нижнего (Q_1) и верхнего (Q_3) квартилей. При анализе различий средних значений в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни [8]. Наличие статистически значимых различий между группами определяли, принимая критический уровень значимости (p) равным менее 0,05.

Результаты

У 81 (47 %) из 172 обследованных мужчин в анамнезе отмечена перенесенная коронавирусная инфекция, при этом у 11 (13,6 %) пациентов заболевание протекало со средней степенью тяжести, потребовавшей госпитализации. У 91 (53 %) обследованного мужчины не отмечено наличия данной инфекции в анамнезе, поэтому они составили группу сравнения (3-ю группу). Поскольку цикл сперматогенеза составляет 74 ± 4 дня, среди переболевших пациентов были выделены 2 группы: 1-я группа из 16 человек, перенесших инфекцию COVID-19 не более чем за 75 дней до сдачи эякулята, и 2-я группа из 65 человек, срок между заболеванием и сдачей эякулята составил более 75 дней. Спермиологические показатели пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Содержание сперматозоидов с фрагментированной ядерной ДНК в трех группах пациентов отражено на рис. 1. Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК (индекс ФДС) в образцах эякулята

Таблица 1. Показатели эякулята у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией менее чем за 75 дней до сдачи эякулята (1-я группа)
Table 1. Ejaculate characteristics in patients who had COVID infection less than 75 days prior to sample collection (group 1)

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1	32	2	30	554	22	7
2	41	2,3	44	556	25	8
3	43	4,7	24	225	17	4
4	36	32,2	45	189	4	3
5	35	13,9	46	247	27	7

Окончание табл. 1
End of table 1

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
6	40	10,5	23	179	28	4
7	32	8,8	30	98	15	3
8	27	48	39	446	18	4
9	40	25,9	38	306	16	4
10	37	7,8	34	1775	8	8
11	30	2,7	41	233	15	4
12	34	2,1	38	340	47	16
13	35	10,5	53	92	0	0
14	36	3	16	215	17	1
15	35	9,8	38	491	3	2
16	50	2,3	70	240	38	4
Среднее значение Average value	36,4 ± 1,4	11,7 ± 3,3 Me: 8,3 Q ₁ : 2,5 Q ₃ : 12,2	38,1 ± 3,2	387 ± 100	18,8 ± 3,1	4,9 ± 0,9

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 полужирным шрифтом выделены номера пациентов, у которых заболевание COVID-19 протекало со средней степенью тяжести.

Note. Here and in tables 2, 3 patients with moderate severity COVID-19 are shown in bold.

Таблица 2. Показатели эякулята у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией более чем за 75 дней до сдачи эякулята (2-я группа)
Table 2. Ejaculate characteristics in patients who had COVID infection more than 75 days prior to sample collection (group 2)

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1	24	14,2	23	1210	36	9
2	42	14,3	42	664	5	4
3	27	5,9	31	420	20	5
4	32	1,4	37	406	31	4
5	43	7,3	36	473	19	4
6	33	10,1	57	124	25	7
7	31	4,7	25	266	28	4
8	43	13,4	37	458	44	15
9	34	14	44	289	33	4
10	49	14	28	199	17	2
11	35	3,8	32	471	35	6
12	40	0,9	44	160	38	8
13	28	14,2	57	105	6	4
14	32	8,5	44	225	16	5
15	27	8,7	48	831	16	6
16	37	8	28	400	17	10



Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
17	38	0,9	33	1484	43	12
18	42	10,6	40	94	53	11
19	44	18,9	37	158	27	7
20	31	7,8	30	330	21	2
21	33	25,5	31	315	2	1
22	36	4	21	130	25	2
23	34	12,7	50	17	3	1
24	29	13,3	44	68	20	2
25	34	6,1	28	890	22	6
26	34	11,7	31	216	15	4
27	24	5,9	37	392	15	4
28	39	8,5	24	1652	33	6
29	32	13,8	52	480	24	3
30	38	19,2	23	210	6	3
31	39	5,5	29	455	26	4
32	36	3,9	21	262	35	8
33	31	10,6	21	604	25	12
34	45	6	36	277	47	12
35	27	14,8	36	9	9	2
36	33	9,4	33	103	22	3
37	40	39	46	97	8	1
38	26	12,8	28	294	43	15
39	36	7,4	41	161	34	7
40	39	1,3	36	369	27	5
41	34	25	—	—	—	—
42	36	14,5	32	400	13	4
43	46	8,9	26	342	35	15
44	43	7,6	28	518	30	11
45	30	26,7	34	693	32	8
46	51	10,1	81	24	0	0
47	43	14,9	28	375	16	4
48	36	10,6	29	135	19	5
49	27	6,4	47	288	13	1
50	33	10,6	51	2772	11	5
51	40	12	—	—	—	—
52	39	4,9	28	84	44	4
53	34	19	32	40	32	4
54	49	6,4	32	48	15	3
55	33	7,7	31	1690	30	7
56	33	9,4	33	103	22	3
57	42	18,9	35	99	9	2
58	35	3,1	39	584	6	4
59	35	11,3	34	1170	33	8
60	35	5	36	730	24	6

Окончание табл. 2
End of table 2

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
61	36	5,2	36	203	21	12
62	35	3,4	22	431	6	2
63	46	15,9	32	2	6	1
64	35	14,1	28	144	25	8
65	37	6,6	11	186	6	1
Среднее значение Average value	36 ± 0,8	10,6 ± 0,8 Me: 9,4 Q ₁ : 6,0 Q ₃ : 14,0	35,0 ± 1,4	426 ± 61	22,5 ± 1,6	5,52 ± 0,47

варьировало в 1-й группе – от 2 до 48 %, во 2-й группе – от 0,9 до 39 %, в 3-й группе – от 1,3 до 52,9 %. При сопоставлении аппроксимационных кривых отмечено более высокое содержание сперматозоидов с фрагментированной ДНК, выходящее за пределы референсного значения в 15 %, у пациентов 1-й группы (см. рис. 1).

В 1-й группе (срок между заболеванием и сдачей эякулята менее 75 дней) повышенный индекс ФДС (25,9–48 %) отмечен у 3 (18,8 %) из 16 пациентов (см. табл. 1), при этом у 2 из них заболевание COVID-19 протекало со средней степенью тяжести, у них диагностированы астенозооспермия (пациент № 9) и астено-тератозооспермия (пациент № 4). Во 2-й группе (срок между заболеванием и сдачей эякулята более 75 дней) повышенный индекс ФДС (15,9–39 %) отмечен у 9 (13,8 %) из 65 пациентов (см. табл. 2), при этом

ни у одного из них в анамнезе не было среднетяжелого течения заболевания. В группе не болевших COVID-19 (3-я группа) повышенное количество гамет с фрагментацией ДНК отмечено у 17 (18,7 %) из 91 мужчины. Таким образом, доли пациентов с повышенным индексом ФДС в 1-й и 3-й группах очень близки, а во 2-й группе повышенная фрагментация ДНК встречалась с меньшей частотой (13,8 %). Показатели эякулята пациентов с уровнем ФДС >15 %, т. е. превышающим референсное значение, приведены в табл. 3.

Средние значения основных показателей эякулята в рассматриваемых группах представлены в табл. 4. Отмечено увеличение среднего количества сперматозоидов с разрывами ДНК (индекс ФДС) в 1-й группе (11,7 ± 3,3 %) по сравнению со 2-й (10,6 ± 0,8 %) и 3-й (10,7 ± 0,8 %) группами. Указанные отличия не являются статистически

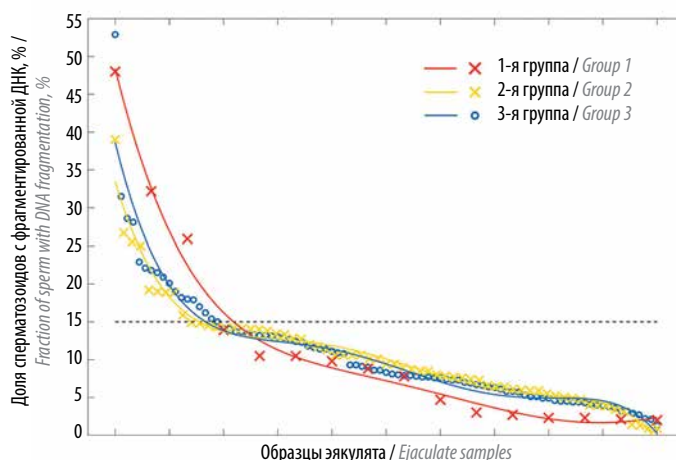


Рис. 1. Количество (%) сперматозоидов с фрагментированной ДНК в трех исследуемых группах. Каждая точка (кружок или крестик) на графике соответствует отдельному образцу эякулята. Горизонтальная пунктирная линия показывает верхнюю границу нормы для индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (15 %), сплошные линии – аппроксимацию данных полиномами 5-й степени

Fig. 1. Number (%) of sperm with DNA fragmentation in the three studied groups. Every point (circle or cross) on the plot corresponds to an ejaculate sample. Horizontal dashed line shows the upper limit of normal DNA fragmentation index (15 %), solid lines show approximation with 5th degree polynomials

значимыми ($p > 0,05$). Средние показатели ФДС у неболевших мужчин и пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в более отдаленный период времени, также статистически значимо не различаются.

Статистически значимые ($p < 0,05$) различия выявлены при сравнении спермиологических параметров эякулята во 2-й и 3-й группах, причем показатели у мужчин с подтвержденным COVID-19 выше, чем у мужчин

Таблица 3. Показатели эякулята с уровнем фрагментации ДНК >15 %

Table 3. Ejaculate characteristics with DNA fragmentation >15 %

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1-я группа Group 1						
1	36	32,2	45	189	4	3
2	27	48	39	446	18	4
3	40	25,9	38	306	16	4
Среднее значение в 1-й группе Average value in group 1	34,3 ± 3,8	35,4 ± 6,6 Me: 32,2 Q ₁ : 29,1 Q ₃ : 40,1	40,7 ± 2,2	314 ± 74	12,7 ± 4,4	3,7 ± 0,3
2-я группа Group 2						
1	44	18,9	37	158	27	7
2	33	25,5	31	315	2	1
3	38	19,2	23	210	6	3
4	40	39	46	97	8	1
5	34	25	—	—	—	—
6	30	26,7	34	693	32	8
7	34	19	32	40	32	4
8	42	18,9	35	99	9	2
9	46	15,9	32	2	6	1
Среднее значение во 2-й группе Average value in group 2	37,9 ± 1,8	23,1 ± 2,3 Me: 19,2 Q ₁ : 18,9 Q ₃ : 25,5	33,8 ± 2,3	202 ± 78	15,3 ± 4,5	3,4 ± 1,0
3-я группа Group 3						
1	35	16,2	41	69	9	1
2	46	18	47	154	1	1
3	32	18,2	19	390	12	4
4	36	22,1	49	40	1	0
5	31	28,6	42	235	10	2
6	40	31,5	24	370	15	4
7	36	15,4	38	234	22	8
8	47	52,9	38	73	6	3
9	38	28,1	37	119	5	1
10	37	19	72	230	9	3
11	34	17	35	95	2	2
12	43	20,9	40	6	9	2
13	33	22,9	—	—	—	—
14	32	21,5	—	—	—	—

Окончание табл. 3
End of table 3

Пациент № Patient No	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
15	33	17,9	59	259	24	2
16	38	20,1	36	137	25	2
17	44	21,8	37	1037	25	5
Среднее значение в 3-й группе Average value in group 3	37,4 ± 1,2	23,1 ± 2,2 Me: 20,9 Q ₁ : 18,0 Q ₃ : 22,9	40,9 ± 3,3	230 ± 65	11,7 ± 2,2	2,7 ± 0,5

из группы сравнения: доля прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов во 2-й группе составила 22,5 ± 1,6 % против 18,0 ± 1,2 % в 3-й группе; доля морфологически нормальных гамет – 5,5 ± 0,5 % во 2-й группе против 4,0 ± 0,3 % в 3-й группе.

В табл. 5 представлено сравнение средних значений показателей эякулята болевших (1-я группа + 2-я группа) и неболевших мужчин (3-я группа). Выявлено статистически значимое различие по количеству морфологически типичных сперматозоидов между мужчинами,

болевшими и не болевшими COVID-19 (5,4 ± 0,4 % против 4,0 ± 0,3 %; $p = 0,02$). Статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не выявлено (табл. 6).

Среди 172 пациентов, принявших участие в исследовании, 123 человека обратились по причине бесплодия в браке, 32 – в связи с наличием в анамнезе у партнерши замерших беременностей, выкидышей на раннем сроке развития (привычного невынашивания беременности (ПНБ)) и 17 – в связи с планированием беременности.

Таблица 4. Сравнение средних значений показателей эякулята пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией из 1-й и 2-й групп с показателями неболевших мужчин (3-я группа)

Table 4. Comparison of mean ejaculate characteristics in patients after coronaviral infection in groups 1 and 2 with characteristics in men who did not have coronaviral infection (group 3)

Группа Group	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1-я группа (n = 16) Group 1 (n = 16)	36,4 ± 1,4	11,7 ± 3,3* ¹ Me: 8,3 Q ₁ : 2,5 Q ₃ : 12,2	38,1 ± 3,2* ³	387 ± 100* ⁵	18,8 ± 3,1* ⁷	4,94 ± 0,94* ⁸
2-я группа (n = 65 – ДНК, n = 63 – спермограмма) Group 2 (n = 65 – DNA, n = 63 – spermogram)	36 ± 0,8	10,6 ± 0,8* ² Me: 9,4 Q ₁ : 6 Q ₃ : 14	35,0 ± 1,4* ⁴	426 ± 61* ⁶	22,5 ± 1,6* ^{**1}	5,52 ± 0,47* ^{**2}
3-я группа (сравнения) (n = 91 – ДНК, n = 87 – спермограмма) Group 3 (control) (n = 91 – DNA, n = 87 – spermogram)	36,1 ± 0,6	10,7 ± 0,8 Me: 8,3 Q ₁ : 5,5 Q ₃ : 13,4	36,8 ± 1,2	307 ± 28	18,0 ± 1,2	4,03 ± 0,31

*Различия статистически незначимы: ¹ $p = 0,33$; ² $p = 0,69$; ³ $p = 0,61$; ⁴ $p = 0,23$; ⁵ $p = 0,3$; ⁶ $p = 0,23$; ⁷ $p = 0,96$; ⁸ $p = 0,36$.

**Различия статистически значимы: ¹ $p = 0,03$; ² $p = 0,01$.

*The differences are statistically insignificant: ¹ $p = 0,33$; ² $p = 0,69$; ³ $p = 0,61$; ⁴ $p = 0,23$; ⁵ $p = 0,3$; ⁶ $p = 0,23$; ⁷ $p = 0,96$; ⁸ $p = 0,36$.

**The differences are statistically significant: ¹ $p = 0,03$; ² $p = 0,01$.

Таблица 5. Сравнение средних значений показателей эякулята пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией (1-я группа + 2-я группа) с показателями неболевших мужчин (3-я группа)

Table 5. Comparison of mean ejaculate characteristics in patients after coronaviral infection (group 1 + group 2) with characteristics in men who did not have coronaviral infection (group 3)

Группа Group	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозо- идов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1-я группа + 2-я группа ($n = 81$ – ДНК, $n = 79$ – спермограмма) Group 1 + Group 2 ($n = 81$ – DNA, $n = 79$ – spermogram)	$36,1 \pm 0,7$	$10,8 \pm 0,9^{*1}$ Me: 9,4 Q ₁ : 5,5 Q ₃ : 14	$35,6 \pm 1,3^{*2}$	$418 \pm 52^{*3}$	$21,8 \pm 1,4^{*4}$	$5,4 \pm 0,42^{**1}$
3-я группа (сравнения) ($n = 91$ – ДНК, $n = 87$ – спермограмма) Group 3 (control) ($n = 91$ – DNA, $n = 87$ – spermogram)	$36,1 \pm 0,6$	$10,7 \pm 0,8$ Me: 8,3 Q ₁ : 5,5 Q ₃ : 13,4	$36,8 \pm 1,2$	307 ± 28	$18,0 \pm 1,2$	$4,03 \pm 0,31$

*Различия статистически незначимы: $^1p = 0,99$; $^2p = 0,4$; $^3p = 0,17$; $^4p = 0,06$. **Различия статистически значимы: $^1p = 0,02$.
*The differences are statistically insignificant: $^1p = 0,99$; $^2p = 0,4$; $^3p = 0,17$; $^4p = 0,06$. **The differences are statistically significant: $^1p = 0,02$.

Таблица 6. Средние значения показателей эякулята в 1-й и 2-й группах

Table 6. Mean ejaculate characteristics in groups 1 and 2

Группа Group	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество спермато- зоидов с патологией головки, % of sperm with head pathologies, %	Общее количество спермато- зоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1-я группа ($n = 16$) Group 1 ($n = 16$)	$36,4 \pm 1,4$	$11,7 \pm 3,3^{*1}$ Me: 8,3 Q ₁ : 2,5 Q ₃ : 12,2	$38,1 \pm 3,2^{*2}$	$387 \pm 100^{*3}$	$18,8 \pm 3,1^{*4}$	$4,94 \pm 0,94^{*5}$
2-я группа ($n = 65$ – ДНК, $n = 63$ – спермо- грамма) Group 2 ($n = 65$ – DNA, $n = 63$ – spermogram)	$36 \pm 0,8$	$10,6 \pm 0,8$ Me: 9,4 Q ₁ : 6 Q ₃ : 14	$35,0 \pm 1,4$	426 ± 61	$22,5 \pm 1,6$	$5,52 \pm 0,47$

*Различия статистически незначимы: $^1p = 0,29$; $^2p = 0,22$; $^3p = 0,88$; $^4p = 0,2$; $^5p = 0,55$.
*The differences are statistically insignificant: $^1p = 0,29$; $^2p = 0,22$; $^3p = 0,88$; $^4p = 0,2$; $^5p = 0,55$.

Доли каждой категории пациентов в исследуемых группах близки: в 1-й группе бесплодие в браке – 68,8 %, ПНБ – 25 %, планирование беременности – 6,2 %; во 2-й группе бесплодие – 70,8 %, ПНБ – 15,4 %, планирование беременности – 13,8 %; в 3-й группе бесплодие – 72,5 %, ПНБ – 19,8 %, планирование беременности – 7,7 %. Это позволяет заключить, что набор анализируемых данных по разным категориям пациентов не оказывает существенного влияния на результаты исследования. В табл. 7 представлены средние значения индекса ФДС

и сперматологических показателей (количество, подвижность и морфология сперматозоидов) для этих трех клинических категорий пациентов. Среднее значение количества сперматозоидов с разрывами ДНК и медиана индекса ФДС у пациентов с ПНБ в браке были выше ($11,8 \pm 1,6$ %; Me – 11 %), чем у пациентов с бесплодием в браке ($10,8 \pm 0,7$ %; Me – 8,7%) и планирующих зачатие ($9,0 \pm 1,3$ %; Me – 8 %). Однако ни по одному из параметров эякулята статистически значимых различий между категориями пациентов не выявлено ($p \geq 0,28$).

Таблица 7. Средние значения показателей эякулята в зависимости от причины обследования

Table 7. Mean ejaculate characteristics depending on the reason for examination

Причина обследования Reason of examination	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
Бесплодие в браке (n = 123 – ДНК, n = 118 – спермограмма) Infertility in marriage (n = 123 – DNA, n = 118 – spermogram)	36,1 ± 0,5	10,8 ± 0,7* ¹ Me: 8,7 Q ₁ : 5,2 Q ₃ : 13,9	36,6 ± 1,1* ³	351 ± 36* ⁵	20,0 ± 1,1* ⁷	4,52 ± 0,30* ⁹
Привычное невынашивание беременности (n = 32 – ДНК, n = 31 – спермограмма) Recurrent pregnancy loss (n = 32 – DNA, n = 31 – spermogram)	37,5 ± 1,2	11,8 ± 1,6* ² Me: 11 Q ₁ : 6,3 Q ₃ : 13,6	35,5 ± 2,0* ⁴	356 ± 49* ⁶	17,6 ± 1,9* ⁸	4,74 ± 0,56* ¹⁰
Планирование беременности (n = 17) Pregnancy planning (n = 17)	33,8 ± 1,5	9 ± 1,3 Me: 8 Q ₁ : 4,6 Q ₃ : 13,3	35,3 ± 2,0	428 ± 97	21,8 ± 3,1	5,76 ± 1,06

*Различия статистически незначимы: ¹p = 0,57; ²p = 0,32; ³p = 0,75; ⁴p = 0,97; ⁵p = 0,29; ⁶p = 0,91; ⁷p = 0,69; ⁸p = 0,28; ⁹p = 0,32; ¹⁰p = 0,54.

*The differences are statistically insignificant: ¹p = 0.57; ²p = 0.32; ³p = 0.75; ⁴p = 0.97; ⁵p = 0.29; ⁶p = 0.91; ⁷p = 0.69; ⁸p = 0.28; ⁹p = 0.32; ¹⁰p = 0.54.

Поскольку нарушение хроматина может сопровождаться аномалиями формы головки, нами исследована возможная связь количества (%) сперматозоидов с морфологическими аномалиями головки и количества гамет с фрагментированной ядерной ДНК. Среди переболевших мужчин не выявлено повышенной частоты атипичии головок сперматозоидов (рис. 2).

На сперматологические параметры у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, может влиять срок давности перенесенного заболевания. Нами исследована зависимость уровня ФДС от временного интервала после COVID-19, в том числе у 3 пациентов, у которых исследование ФДС выполнено неоднократно (рис. 3). Не обнаружено значимой зависимости количества гамет с фрагментированной ДНК от срока после заболевания, но большинство (75 %) образцов эякулята с повышенным индексом ФДС были взяты в срок до 250 дней после коронавирусной инфекции.

Обсуждение

Влияние вирусной инфекции COVID-19 на сперматогенез, качество спермы, мужскую репродуктивную функцию и фертильность – крайне актуальный вопрос, который активно исследуют и обсуждают в научных кругах. Знания в этой области недостаточны, а результаты исследований отчасти противоречивы. В научной

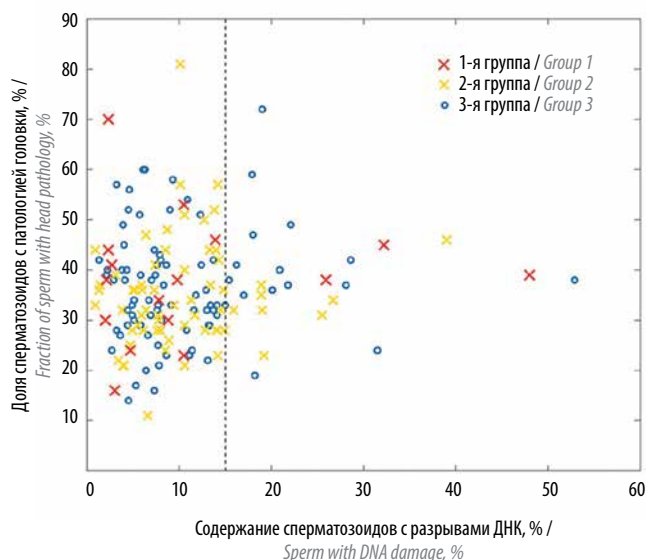


Рис. 2. Количество (%) сперматозоидов с патологией головки в образцах эякулята в трех исследуемых группах. Каждая точка на графике соответствует отдельному образцу эякулята. Вертикальная пунктирная линия показывает верхнюю границу нормы для индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (15 %)

Fig. 2. Number (%) of sperm with head pathologies in ejaculate samples of the three studied groups. Every point on the plot corresponds to an ejaculate sample. Vertical dashed line shows the upper limit of normal DNA fragmentation index (15 %)

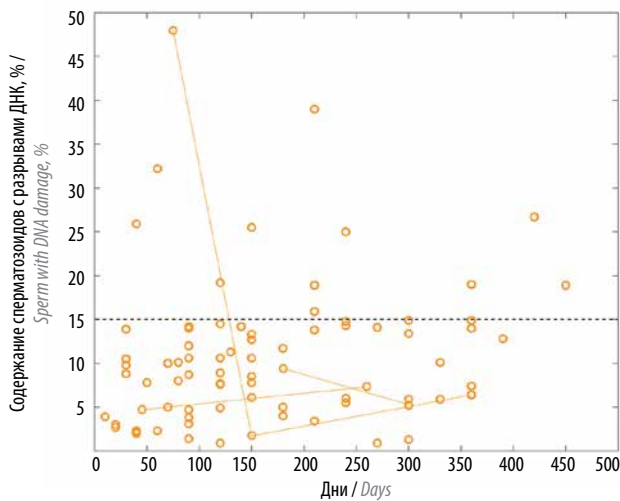


Рис. 3. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в зависимости от временного интервала (в днях) между заболеванием и сдачей анализа. За нулевой день взята дата заболевания COVID-19. Каждая точка на графике соответствует отдельному пациенту. Линиями соединены данные по пациентам, сдававшим анализ не один раз. Пунктирной линией показано критическое значение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов, превышение которого считается отклонением от нормы

Fig. 3. DNA fragmentation index in patients after coronaviral infection depending on time (in days) between the disease and sample collection. Day zero is the day of COVID-19 infection. Every point on the plot corresponds to an individual patient. Lines connect data for patients who have been tested several times. Dashed line shows critical value of DNA fragmentation index of which values are considered abnormal

литературе имеются публикации о выраженных нарушениях показателей спермограммы у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, по сравнению со здоровыми мужчинами [9]. Другие авторы не обнаружили явных доказательств негативного влияния коронавирусной инфекции на параметры спермограммы у выздоровевших субъектов с легким течением заболевания, но отметили снижение качества спермы у пациентов с умеренно тяжелым течением заболевания [10].

Мишенью для попадания внутрь клетки вируса SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). У человека высокий уровень экспрессии данного белка обнаружен в эпителиальных клетках альвеол легких, тонкого кишечника, а также в почках и яичках. В тестикулярной ткани наиболее высокий уровень экспрессии гена ACE2 отмечен в сперматогониях, клетках Сертоли и Лейдига, которые являются потенциальной мишенью для вируса SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 отмечены признаки нарушения сперматогенеза в ACE2-позитивных сперматогониях, что, вероятно, связано с воспалительной реакцией и нарушением гематотестикулярного барьера [11]. Помимо непосредственного патогенного воздействия вирусной инфекции на клетки сперматогенного эпителия, ряд других патогенных факторов могут оказывать негативное влияние на мужскую репродуктивную

систему. Таким образом, в патогенез нарушения сперматогенеза и мужской фертильности при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 могут быть вовлечены различные факторы и механизмы: стресс, гормональные нарушения, воспалительная реакция, связанная с продукцией про- и противовоспалительных, иммунных и аутоиммунных факторов, нарушение гематотестикулярного барьера, активация активных форм кислорода, в том числе в тестикулярной ткани, эпидидимисе и других придаточных половых железах, и прочие факторы [12]. Исследования состояния тестикулярной ткани у мужчин с COVID-19 показали повышение апоптотической активности клеток в 3 раза по сравнению с контролем [13].

Исследования фрагментации ДНК в мужских половых клетках у пациентов с COVID-19 крайне немногочисленны, при этом в некоторых из них обследованы единичные пациенты [14]. Так, у пациента 45 лет с вторичным бесплодием, имевшего нормозооспермию, индекс ФДС при первичном обследовании (до перенесенной инфекции COVID-19) составил 29 %, а после инфекции (спустя 7 мес) – 79 %. Л. Ма и соавт. обследовали группу мужчин репродуктивного возраста (от 20 до 49 лет), перенесших инфекцию COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме. Среднее время между началом заболевания и сбором образцов спермы составило 78,5 дня (от 56 до 109 дней). У 8 (67 %) из 12 обследованных пациентов индекс ФДС был в пределах нормы, у остальных 4 (33 %) пациентов обнаружен повышенный показатель ФДС (в среднем $20,05 \pm 3,80$ %), также отмечена сниженная подвижность сперматозоидов, у двух из них выявлена тератозооспермия, у трех – отсутствие либидо в результате COVID-19. Авторы пришли к выводу, что ухудшение качества спермы, отразившееся в высоком индексе ФДС, может представлять собой осложнение заболевания COVID-19 у некоторых мужчин [15]. Следует отметить, что в вышеупомянутом исследовании не оценивали уровень ФДС до заражения вирусом SARS-CoV-2, что ограничивает возможность объяснения различий в показателях ФДС до и после инфицирования.

Результаты анализа уровня ФДС прямым методом TUNEL в выборке обследованных нами пациентов, переболевших COVID-19, свидетельствуют о возможности повышения индекса ФДС в образцах эякулята вскоре после перенесенного заболевания. У пациентов, обследованных в срок более 75 дней от перенесенного заболевания, количество гамет с фрагментированной ДНК не отличалось от такового в группе сравнения (неболевших мужчин). При этом средние значения основных показателей спермограмм (общее количество сперматозоидов, доля прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов) в группе пациентов, переболевших COVID-19, выше аналогичных показателей группы сравнения.

Следует отметить, что указанные сроки нами определены условно в связи с объективной причиной – отсутствием точной даты начала заболевания.

Среди мужчин, обследованных в срок до 75 дней после перенесенной коронавирусной инфекции, у которых был отмечен повышенный индекс ФДС, у большинства наблюдалось среднетяжелое течение заболевания. При этом среди мужчин, обследованных в срок более 75 дней после заболевания средней и тяжелой степени тяжести, повышенного количества гамет с фрагментированной ДНК не отмечено. Это может указывать на некоторые различия в генезе сперматологических нарушений в данных группах пациентов. Можно сделать предположение о влиянии тяжести течения COVID-19 на целостность ДНК в половых клетках в короткие сроки после заболевания, которое нивелируется с течением времени. Следует учитывать, что при тяжелом течении инфекции серьезные сперматологические нарушения, вероятно, могут приводить к более выраженному повреждению хроматина в созревающих половых клетках, активации апоптоза, прегаметическому отбору половых клеток с большим количеством нерепарированных разрывов молекул ДНК и к другим повреждениям генома половых клеток.

Следует отметить, что численность выборок обследованных мужчин, перенесших COVID-19, невелика, поэтому возможно, что индивидуальные особенности и другие факторы (различия в тяжести COVID-19 и его осложнениях, наличии и выраженности патозооспермии, возрасте, состоянии здоровья, генотипе пациентов, наличии хронических заболеваний, вредных привычек, профессиональных вредностей и т. д.) могут оказывать определенное влияние на спермиологические показатели. Так, при оценке индекса ФДС следует учитывать возраст пациента, поскольку показано влияние возраста мужчин на показатели ФДС и повышение частоты гамет с нарушением целостности наследственного материала у пациентов старше 45 лет [6]. В исследуемых группах средний возраст пациентов был близок и составил около 36 лет, поэтому данный фактор, по видимому, не оказывал влияния на полученные результаты. Ограничением настоящего исследования являлась немногочисленность данных по показателю ФДС

у одних и тех же пациентов в динамике, например до и после перенесенного заболевания COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках пациентов, которые будут продолжены по мере накопления материала.

Как было показано нами ранее на более крупной выборке пациентов, у мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию, выявлено более высокое качество эякулята по сравнению с не болевшими COVID-19 [16]. Возможно, это вызвано некой компенсаторной реакцией организма. Полученные результаты могут быть связаны и с особенностями обследованной выборки. Следует учитывать, что большая часть мужчин, принявших участие в исследовании, обратились в лабораторию для спермиологического исследования в связи с проблемами деторождения в браке. Можно предположить, что в связи с проблемами зачатия у женщин, вызванными COVID-19, увеличивается доля потенциально здоровых мужчин, пришедших на исследование. Эта возможность требует привлечения дополнительного внимания к исследованию влияния COVID-19 на женскую репродуктивную функцию.

В данном исследовании не принимали участие вакцинированные мужчины. Оценка спермиологических показателей у мужчин после вакцинации препаратом «Спутник V» представлена в нашем предыдущем исследовании [17]. Изучению ФДС у вакцинированных пациентов мы планируем посвятить отдельную работу.

Заключение

Проведен сравнительный анализ уровня ФДС в образцах эякулята от 172 мужчин репродуктивного возраста, у 81 из которых в анамнезе перенесенное заболевание COVID-19. Показано, что у мужчин, обследованных в сроки менее 75 дней после заболевания COVID-19, содержание сперматозоидов с фрагментированной ДНК выше, чем у пациентов, перенесших COVID-19 более чем за 75 дней до сдачи эякулята, и у мужчин без инфекции в анамнезе.

Учитывая полученные результаты, мужчинам, перенесшим коронавирусную инфекцию, следует рекомендовать исследовать ФДС и планировать зачатие не ранее чем спустя 3 мес после заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agarwal A., Said T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):331–45. DOI: 10.1093/humupd/dmg027
2. Simon L., Castillo J., Oliva R., Lewis S.E. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 2011;23(6):724–34. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.08.010
3. Muratori M., De Geyter C. Chromatin condensation, fragmentation of DNA and differences in the epigenetic signature of infertile men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(1):117–26. DOI: 10.1016/j.beem.2018.10.004
4. Muratori M., Tamburrino L., Marchiani S. et al. Investigation on the origin of sperm DNA fragmentation: role of apoptosis,

- immaturity and oxidative stress. *Mol Med* 2015;21(1):109–22. DOI: 10.2119/molmed.2014.00158
5. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
 6. Хаят С.Ш., Брагина Е.Е., Арифалин Е.А. и др. Фрагментация ДНК сперматозоидов у мужчин разного возраста. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(4):39–44. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-4-39-44
Khayat S.S., Bragina E.E., Arifulin E.A. et al. Sperm DNA fragmentation in men of different age. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(4):39–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-4-39-44
 7. Chang Y.H. *Biostatistics 101: data presentation*. Singapore Med J 2003;44(6):280–5. PMID: 14560857.
 8. Гржибовский А.М. Анализ количественных данных для двух независимых групп. *Экология человека* 2008;(2):54–61. Grzybowski A.M. Analysis of quantitative data for two independent groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2008;(2):54–61.
 9. Hajizadeh Maleki B., Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* 2021;161(3):319–31. DOI: 10.1530/REP-20-0382
 10. Holtmann N., Edimiris P., Andree M. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril* 2020;114(2):233–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
 11. Fan C., Lu W., Li K. et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)* 2021;7:563893. DOI: 10.3389/fmed.2020.563893
 12. Haghpanah A., Masjedi F., Alborzi S. et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: current status and future prospects. *Andrologia* 2021;53(1):e13883. DOI: 10.1111/and.13883
 13. Li X., Lu H., Li F. et al. Impacts of COVID-19 and SARS-CoV-2 on male reproductive function: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2022;12(1):e053051. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053051
 14. Moryousef J., Alkandari M.H., Zini A. Case – Sperm DNA fragmentation associated with COVID-19 infection. *Can Urol Assoc J* 2022;16(5):E301–E3. DOI: 10.5489/cuaj.7721
 15. Ma L., Xie W., Li D. et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(1):456–62. DOI: 10.1002/jmv.26259
 16. Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А. и др. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на спермиологические показатели мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(3):25–33. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-25-33
Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A. et al. Effect of COVID-19 infection on characteristics of sperm in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(3):25–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-25-33
 17. Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А. и др. Оценка и сравнительный анализ спермиологических показателей у мужчин до и после вакцинации препаратом «Спутник V» (Гам-КОВИД-Вак). *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(4):45–53. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-45-53
Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A. et al. Evaluation and comparative analysis of sperm characteristics in men before and after vaccination with Sputnik V (Gam-COVID–Vac). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-45-53

Вклад авторов:

Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.Е. Брагина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.А. Сорокина: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Л.Ф. Курило: редактирование текста статьи;
М.И. Штаут, А.О. Седова: выполнение спермиологических исследований, редактирование текста статьи;
В.Б. Черных: клиническое обследование пациентов, анализ данных, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

T.M. Sorokina: clinical examination of patients, review of publications on the topic of the article, article writing;
E.E. Bragina: review of publications on the topic of the article, article writing;
E.A. Sorokina: analysis of the received data, editing of the article text;
L.F. Kurilo: editing the text of the article;
M.I. Shtaut, A.O. Sedova: semen analysis, editing of the article text;
V.B. Chernykh: clinical examination of patients, analysis of the received data, writing and editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>
Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>
Е.А. Сорокина / E.A. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-2735-6918>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>
А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
Funding. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов. Исследование одобрено биоэтическим комитетом при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. The study was approved by the Bioethical Committee at the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.03.2022. **Принята к публикации:** 18.06.2022.

Article received: 24.03.2022. **Accepted for publication:** 18.06.2022.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-85-92



Мигренозная цефалгия и тазовый конгестивный синдром. Существует ли связь?

А.Э. Васильев^{1,2}, О.Б. Жуков^{2,3}, С.Т. Цай⁴, А.Н. Сулима⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов; Россия, 105187 Москва, ул. Мироновская, 18;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

⁵Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; Россия, 295017 Симферополь, ул. Воровского, 8

Контакты: Александр Эдуардович Васильев vasilisa_oven@mail.ru

В статье представлены результаты эндоваскулярной диагностики и лечения 76 женщин, страдающих мигренозной цефалгией, у которых в результате обследования также были выявлены признаки тазового конгестивного синдрома. Несостоятельность клапанного аппарата яичниковых вен и реверсированный кровоток по ним с формированием тазового полнокровия был выявлен в 100 % случаев. Результаты эндоваскулярной коррекции тазового венозного кровотока позволяют с высокой долей уверенности утверждать о наличии связи конгестивного синдрома с мигренозной цефалгией.

Ключевые слова: тазовый конгестивный синдром, мигрень, связь, спиральная эмболизация

Для цитирования: Васильев А.Э., Жуков О.Б., Цай С.Т., Сулима А.Н. Мигренозная цефалгия и тазовый конгестивный синдром. Существует ли связь? Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):85–92. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-85-92

Migraine and pelvic congestion syndrome. Is there a connection?

A.E. Vasilyev^{1,2}, O.B. Zhukov^{2,3}, S.T. Tsay⁴, A.N. Sulima⁵

¹Ministry of Health of Russia; 4, Novy Zykovsky proezd, Moscow 125167, Russia;

²Association of Vascular Urologists and Reproductologists; 18 Mironovskaya St., Moscow 105187, Russia;

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Health Department; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

⁵S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 8 Vorovskogo St., Simferopol 295017, Russia

Contacts: Alexander Eduardovich Vasilyev vasilisa_oven@mail.ru

The article presents the results of endovascular diagnosis and treatment of 76 women suffering from migraine cefalgia, which as a result of the survey also identified signs of a congenital disease. The failure of the ovarian vein valve apparatus and reversed blood flow on them with the formation of pelvic full-volume was detected in 100 % of cases. The results of the endovascular correction of pelvic venous blood flow make it possible to approve about the connection of the congenital syndrome with migraine cefalgia with a high propriety.

Keywords: congenital disease, migraine, connection, spiral embolization

For citation: Vasilyev A.E., Zhukov O.B., Tsay S.T., Sulima A.N. Migraine and pelvic congestion syndrome. Is there a connection? Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(3):85–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-85-92

Введение

Впервые варикоцеле у мужчин описал древнегреческий врач Гиппократ (460–356 гг. до н. э.). И только в 50-х годах XIX в. М.А. Richet первым дал характеристику расширенных овариальных вен как причины хронической тазовой боли у женщин [1].

Многолетние наблюдения за пациентами, проводимые исследования и накопленные знания позволили научному медицинскому сообществу принять термин «конгестивная болезнь». Сегодня под этим феноменом понимают расширение гонадных вен и внутритазовых венозных сплетений с формированием венозного полнокровия органов малого таза, проявляющиеся прежде всего хронической тазовой болью, диспареуниями, расстройствами овариально-менструального цикла, нарушением репродуктивной функции. В андрологии это заболевание, как следствие венозного застоя в мочеполовом венозном сплетении, сопровождается дегенеративными изменениями в половых органах, придаточных половых железах и приводит к нарушению копулятивной и генеративной функции, а также к расстройствам мочеиспускания.

Синонимом конгестивной болезни является тазовый конгестивный синдром (ТКС) (также pelvic congestion syndrome, тазовый венозный стаз, синдром тазового венозного полнокровия, варикоцеле) — заболевание венозного отдела кровообращения, которое сопровождается расширением гонадных вен или внутритазовых венозных сплетений с формированием венозного полнокровия органов малого таза. Термин «синдром тазового венозного застоя» впервые был предложен Н.С. Taylor в 1949 г. [2].

Связь приступов мигрени с менструальным циклом у женщин описал еще в XVIII в. голландский врач Ван-дер-Линден, введя понятие «менструальной мигрени». Указание на менструацию как на фактор, усиливающий или провоцирующий приступ мигренозной цефалгии, способствовало более углубленному обследованию эндокринно-половой сферы обращающихся за помощью к врачам пациенток.

Мигрень (повторяющиеся приступы сильных головных болей) как болезнь известна с древности, но до сих пор нет единой этиопатогенетической теории ее возникновения и обоснованных принципов лечения [3]. Наиболее известны сосудистая теория, рассматривающая мигрень как генерализованный срыв вазомоторной регуляции (Н. Wolff, 1937), теория распространяющейся кортикальной нейрональной депрессии (А. Leao, 1944), гипотеза открытия артериовенозных шунтов и их исключения (Н. Neusk, 1954) [4], представление о мигрени как о первичной нейрогенной церебральной дисфункции (группа J. Olesen, 1981) [5], теория асептического воспаления (V. Dimitriadou, K. Krootila, R.G.G. Andressen, Maggi S.A., 1988–1992) [6, 7]. Современная теория мигрени называется тригеминоваскулярной и объединяет

нейрональные и сосудистые механизмы ее возникновения. Предполагается, что в основе мигрени лежит нарушение механизмов взаимодействия между экстра- и интракраниальными сосудами, тройничным нервом и центральной нервной системой, следствием чего является развитие асептического нейрогенного воспаления менингеальных сосудов.

Связь приступов мигренозной цефалгии с синдромом тазовой венозной конгестии у женщин в отечественной и зарубежной литературе практически не освещена, что и стало основанием и целью написания данной работы. На наш взгляд, эта тема будет интересна с клинической точки зрения для врачей разных специальностей.

Цель исследования — проанализировать связь ТКС и приступов мигренозной цефалгии.

Материалы и методы

Ангиографические исследования бассейна нижней полой вены по поводу женского бесплодия и выполняемое в нашей клинике эндоваскулярное лечение привели к положительному результату в ряде случаев. При этом как побочный положительный эффект было отмечено снижение частоты и интенсивности головных болей у тех пациенток, которые страдали от них ранее (патент на изобретение № 2202281 от 20.04.2003 «Способ лучевой диагностики и эндоваскулярного лечения мигренозной цефалгии у женщин») [8]. Проведено подробное неврологическое исследование в группе из 1144 пациенток, включающее изучение клинико-инструментальных параметров (электроэнцефалография, реоэнцефалография, компьютерная, магнитно-резонансная томография) в комплексе с подробным обследованием сердечно-сосудистого статуса, что позволило исключить органическую патологию у большинства обследованных пациенток. У части пациенток был установлен диагноз «мигрень» и после выполнения прямой артерио- и флебографии выявлен ряд признаков сосудистой дисплазии, что привело к мысли о взаимосвязи рентгеноанатомических находок и особенностей организации кровотока в бассейне нижней полой вены с регуляцией системного сосудистого кровотока. В настоящей работе проводится предварительный анализ группы пациенток, страдающих приступами мигренозной цефалгии, которые получили лечение с использованием методов эндоваскулярной хирургии и находились под наблюдением в период с 1998 по 2006 г.

Отбор больных осуществлялся на основании критериев, предложенных в 1988 г. Международной ассоциацией по изучению головных болей: 1) односторонняя локализация головной боли; 2) пульсирующий характер головной боли; 3) интенсивность боли, снижающая активность больного и нарастающая при физической нагрузке и ходьбе; 4) наличие хотя бы одного из следующих симптомов: тошнота, рвота, свето-

или звукобоязнь. У исследуемых пациенток проводилась верификация диагноза по указанным признакам. Диагноз считался подтвержденным при наличии не менее 5 приступов, отвечающих перечисленным критериям, продолжительностью от 4 до 72 ч и при отсутствии других причин возникновения головных болей.

Алгоритм диагностики мигрени включал 3 этапа. На 1-м этапе в общем потоке пациенток с головной болью выявляли больных с подозрением на мигрень. Предварительный диагноз устанавливали при непосредственном (физикальном) исследовании на основании целенаправленного сбора анамнеза по формализованной схеме. Проводили дифференциальную диагностику с другими формами первичной головной боли.

На 2-м этапе проводили комплексное клиническо-инструментальное и лабораторное исследования с использованием в том числе рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, выполняли прямую ангиографию артерий и вен. На этом этапе решались следующие задачи. Во-первых, исключались другие причины головных болей: сосудистые аномалии (мальформации, интракраниальные артериальные аневризмы, патологическая извитость) церебральных и брахиоцефальных сосудов, опухоли, кисты, гематомы головного мозга. Во-вторых, с использованием неинвазивных методик оценивалась морфология почечных артерий и вен, а также характер кровотока по венам почки, малого таза и по яремным венам. В-третьих, пациентки были консультированы неврологом, урологом, акушером-гинекологом и кардиологом с целью исключения и дифференциальной диагностики патологических состояний, ассоциированных с мигренью: стенокардии покоя, аритмий, сосудистых аномалий, некоторых видов симптоматической артериальной гипертензии, эпилепсии, кистозного поражения внутренних органов, очагов хронической инфекции, аллергических ринитов, бронхиальной астмы, миом матки, нарушения репродуктивной функции и менструального цикла у женщин, синдрома Рейно, абдоминальной ишемии и др.

На 3-м этапе проводили ангиографическое обследование, особенностью которого (наряду с церебральной ангиографией) являлось исследование венозного кровотока в гормонально-активной области (почки, надпочечники, яичники). С этой целью чаще трансфеморальным, реже транскубитальным, трансяремным и подключичным доступами выполнялась последовательная катетеризация почечных вен. Затем в покое и при пробе Вальсальвы проводилась видеозапись потока контрастированной крови в исследуемых венозных структурах.

Следующий (лечебный) этап осуществлялся тем пациенткам, у которых был выявлен феномен обратного венозного кровотока по гонадным венам, часто с признаками выраженного венозного застоя в органах

малого таза (тазовой гиперволемии). Указанной группе пациенток проводились различные виды эндоваскулярной коррекции выявленных нарушений. В настоящей работе будут рассмотрены результаты рентгенэндоваскулярной эмболизации гонадных вен у женщин.

В период с 1998 по 2003 г. ангиографически было обследовано более 1000 пациенток с различной цереброваскулярной патологией. Выделена группа больных со сходной клинической картиной, рентгеноанатомическими и гемодинамическими особенностями в исследованных венозных бассейнах, которым проводились эндоваскулярные лечебные вмешательства и длительное наблюдение за эффектом лечения. Сформированная группа состояла из 76 женщин в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст $47,1 \pm 1,5$ года), в том числе до 20 лет – 2 пациентки, 20–29 лет – 5, 30–39 лет – 18, 40–49 лет – 19, 50–59 лет – 15, 60–69 лет – 14, старше 70 лет – 3 пациентки.

У всех пациенток была выполнена эмболизация внутренней яичниковой вены слева, а у 5 женщин – также эмболизация внутренней яичниковой вены справа. При этом только спиральная окклюзия внутренней яичниковой вены проведена у 63 женщин. Во всех случаях контрольная флебография подтвердила эффективное расположение спиралей и наличие эффекта «стоп-контраст» в магистральной и параовариальном венозном сплетении.

Кроме того, применялись следующие варианты эндоваскулярной коррекции (эмболизации) венозного кровотока: эмболизация спиральями Джантурко + 2 мл 3 % раствора этоксисклерола (10 пациенток); эмболизация спиральями Джантурко + 1 мл 3 % раствора тромбобара (3 пациентки).

Результаты

Оценка кровотока в бассейне вен почек, малого таза, подвздошных и яремных вен с помощью прямой флебографии позволила выявить многочисленные патологические состояния, связанные с различными диспластическими изменениями. Для анализа были отобраны пациентки с локализацией сосудистой патологии только в бассейне малого таза и страдающие мигренозной цефалгией.

При левосторонней почечной флебографии во всех 100 % случаев выявлена несостоятельность внутренней яичниковой вены, выразившаяся в ретроградном распространении контрастного вещества, чаще всего обусловленная, в свою очередь, несостоятельностью клапанного аппарата. Фиксировались также диспластические изменения в строении вен паранефральной, паравертебральной областей клетчаточного забрюшинного пространства с формированием различного рода вено-венозных анастомозов, в том числе с коллекторами бассейна непарной и воротной вен.

Проведенный анализ рентгеноанатомических особенностей яичниковых вен позволил выделить следующие наиболее часто встречающиеся варианты:

- 1) 1–2 расширенные яичниковые вены с реверсивным кровотоком;
- 2) несостоятельные гонадные вены с множеством вен-сателлитов с реверсивным кровотоком;
- 3) несостоятельные гонадные вены с множеством вен-сателлитов и сбросом крови в вены паравертебральной и паранефральной областей;
- 4) несостоятельные гонадные вены с множеством вен-сателлитов и сбросом крови в вены паравертебральной, паранефральной областей и далее с контрастированием притоков и магистралей системы воротной вены;
- 5) множественные диспластичные вены, местами образующие сплетения, связанные с кровотоком по почечным венам и/или другим магистральным тазовым венам.

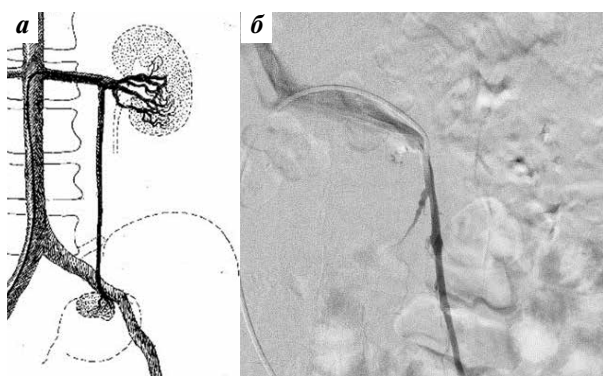


Рис. 1. Впадение в почечную вену гонадной вены в виде одиночного ствола: а – схематическое изображение; б – пример ангиографии

Fig. 1. Inflow of the gonadal vein into the renal vein in the form of an individual branch: а – diagram; б – angiography example

Во всех случаях четко фиксировался реверсивный кровоток. Ангиографические примеры и схемы приведены на рис. 1–5.

Анализ особенностей рентгеноанатомии яичниковых вен и эффективность проведенного эндоваскулярного лечения представлены в таблице.

Положительный непосредственный эффект рентгенэндоваскулярной спиральной эмболизации гонадных вен ангиографически выявлялся как улучшение линейных и объемных характеристик кровотока по левой почечной вене. Непосредственный клинический эффект заключался в исчезновении приступов головной боли и наблюдался в ближайшие 6–8 мес у подавляющего большинства пациенток (92 %). По истечении 1 года эффект был прослежен у 59 (78 %) пациенток. Об остальных 17 пациентках достоверных данных найти не удалось. Из 59 человек положительный эффект в течение 2 лет и более отмечен у 48 (82 %) пациенток. Рецидивы, которые заключались в возобновлении приступов головных болей, отмечены у 11 человек.

Обсуждение

Проведенный анализ отечественных и зарубежных источников и полученного положительного эффекта эндоваскулярной коррекции мигренозной цефалгии при синдроме тазовой венозной конгестии у пациенток различных возрастных групп позволяет сделать следующие предварительные выводы. Часто наблюдаемое сочетание дисплазии, несостоятельности клапанного аппарата яичниковых вен с особенностями организации кровотока в органах малого таза и получаемого общего положительного эффекта от эндоваскулярного лечения позволяет обозначить это явление как реноовариальный рефлюкс, нередко с формированием ангиографического феномена тазового полнокровия, который имеет системное значение, оказывая влияние на регуляцию сосудов мозга, сердца и других органов.

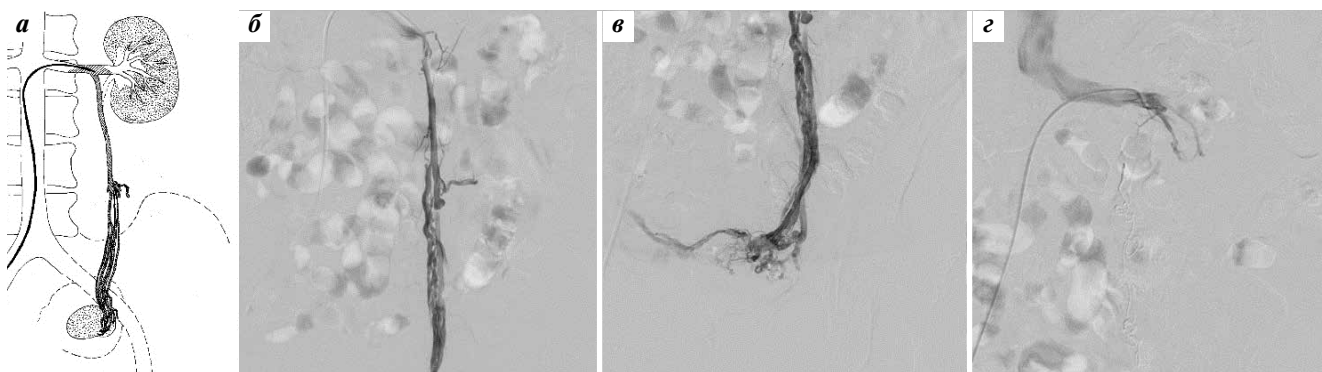


Рис. 2. Впадение в почечную вену гонадной вены в виде большого количества вен-сателлитов: а – схематическое изображение; б–г – примеры ангиографии; г – результат спиральной эмболизации

Fig. 2. Inflow of the gonadal vein into the renal vein in the form of a large number of satellite veins: а – diagram; б–г – angiography examples; г – results of spiral embolization



Рис. 3. Коллатеральный сброс из гонадной вены по венам паранефрия и паравerteбральной области: а – схематическое изображение; б, в – примеры ангиографии; в – результат спиральной эмболизации

Fig. 3. Collateral shunt from the gonadal vein through the paranephric and paravertebral veins: a – diagram; б, в – angiography examples; в – results of spiral embolization



Рис. 4. Ангиографическая картина кава-портального сброса, когда гонадная вена имеет коллатеральный сброс по венам паранефрия, паравerteбральной области и далее в систему воротной вены

Fig. 4. Angiography of cava-portal shunt when the gonadal vein has collateral shunt through the paranephric, paravertebral veins and further into the portal vein system



Рис. 5. Ангиографическая картина: гонадная вена имеет вид сети неструктурированных мелких сосудов

Fig. 5. Angiography: gonadal vein looks like a network of unstructured small vessels

Результаты анализа особенностей рентгеноанатомии яичниковых вен и эффекта от эндоваскулярной коррекции, n (%)

Results of analysis of radiographic anatomy characteristics of ovarian veins and effect of endovascular correction, n (%)

Особенности рентгеноанатомии яичниковых вен Characteristics of radiographic anatomy of ovarian veins	Особенности строения почечных вен Characteristics of renal vein structure	Число пациенток по категориям (n = 76) Number of female patients per category (n = 76)	Положительный эффект эндоваскулярной коррекции (1 год и более) Positive effect of endovascular correction (1 year and longer)	
			Всего случаев (n = 59) Total number of cases (n = 59)	В том числе более 2 лет (n = 48) Including more than 2 year (n = 48)
1–2 расширенные яичниковые вены с реверсивным кровотоком 1–2 varicose ovarian veins with reverse blood flow	Изменений почечных вен не выявлено No changes in renal veins observed	18 (24)	13 (22,0)	12 (25,0)
Несостоятельные гонадные вены с множеством вен-сателлитов с реверсивным кровотоком Incompetent gonadal veins with multiple satellite veins with reverse blood flow	Изменений почечных вен не выявлено No changes in renal veins observed	22 (29)	19 (32,2)	15 (31,3)

Окончание таблицы
End of table

Особенности рентгеноанатомии яичниковых вен Characteristics of radiographic anatomy of ovarian veins	Особенности строения почечных вен Characteristics of renal vein structure	Число пациенток по категориям (n = 76) Number of female patients per category (n = 76)	Положительный эффект эндоваскулярной коррекции (1 год и более) Positive effect of endovascular correction (1 year and longer)	
			Всего случаев (n = 59) Total number of cases (n = 59)	В том числе более 2 лет (n = 48) Including more than 2 year (n = 48)
Несостоятельные гонадные вены с множеством вен-сателлитов и сбросом крови в вены паравертебральной и паранефральной областей Incompetent gonadal veins with multiple satellite veins and blood shunt into the veins of the paravertebral and paranephric areas	Аортомезентериальная компрессия левой почечной вены, гемодинамически значимая Aorto-mesenterial compression of the left renal vein, hemodynamically significant	30 (39,5)	23 (38,9)	17 (35,4)
Несостоятельные гонадные вены с множеством вен-сателлитов и сбросом крови в вены паравертебральной, паранефральной областей и далее с контрастированием притоков и магистралей системы воротной вены Incompetent gonadal veins with multiple satellite veins and blood shunt into the veins of the paravertebral and paranephric areas and with further contrast of the branches and principal veins of the portal vein system	Аортомезентериальная компрессия левой почечной вены, гемодинамически значимая Aorto-mesenterial compression of the left renal vein, hemodynamically significant	4 (5)	2 (3,4)	2 (4,2)
Множественные диспластичные вены, местами образующие сплетения, связанные с кровотоком по почечным венам и/или другим магистральным тазовым венам Multiple dysplastic veins occasionally forming plexuses connected with blood flow through renal veins and/or other principal pelvic veins	Изменений почечных вен не выявлено No changes in renal veins observed	2 (2,5)	2 (3,4)	2 (4,2)

Выявленная закономерность и ее роль в патогенезе мигренозной цефалгии требуют дальнейшего изучения на большей когорте пациенток. Однако можно заключить, что реноовариальный рефлюкс и связанная с ним тазовая гиперволемиа, несомненно, играют существенную роль в развитии заболевания. Исследование дает возможность по-новому взглянуть на одну из важных медицинских проблем современного мира, каковой является мигренозная цефалгия. Определение характера связи тазовой гемодинамики и функций яичников с приступами головной боли поможет уточнить вопросы патогенеза и диагностики мигрени, а возможности эндоваскулярной коррекции позволят существенно изменить положение с результатами лечения, что будет способствовать самому широкому внедрению результатов исследования в медицинскую практику. Междисциплинарный вектор исследований

при ТКС свидетельствует о сложной соподчиненности этого заболевания. Полное исчезновение симптомов после менопаузы говорит о влиянии половых гормонов на ТКС. Это подтверждается тем, что под воздействием эстрогенов может происходить эндотелийзависимое и эндотелийнезависимое расширение сосудов. Клеточная мембрана, связанная с эстрогеновыми рецепторами, вероятно, опосредует негеномную передачу сигналов эстрогена. M. Arnal и соавт. (2017) доказали тот факт, что быстрые ответы эстрогена связаны с активацией цитоплазматических сигнальных путей. Возможно, что эти эффекты обусловлены наличием в кавеолах мембран эндотелиальных клеток эстрогеновых рецепторов. Таким образом, эстрогены могут вызывать расширение вен, служащее патофизиологической основой конгестивного синдрома, и не только. Учитывая системное влияние эстрогенемии, логично предположить

и реакцию церебральных вен, запускающих сосудистый каскад, приводящий к феномену цефалгии. Примерами действия гормонов на тонус сосудов являются расширение вен на фоне влияния прогестерона во время беременности, изменение тонуса сосудов перед менструацией, в период овуляции как результат увеличения выработки простагландинов вследствие гормональных колебаний [9]. Логично предположить, что эмболизация гонадных вен, устраняя или существенно уменьшая проявления тазового полнокровия, способствует улучшению функционального состояния гормонально-активных органов, а значит, и стабилизации гормонального статуса, что, в свою очередь, снижает вероятность флебоэктазии и запуска приступа мигренозной цефалгии. Известны работы Н. Mosnier и соавт. [10], Т. Scholbach [11], J.-M. Berthelot и соавт. [12], в которых были сделаны попытки объяснения природы, в частности, поясничных болей у пациентов с ТКС. Наш опыт лечения указанной категории пациентов, когда только в 2 случаях после эмболизации гонадных вен мы отметили некоторое временное нарастание поясничного болевого синдрома, а у значительной части при его стартовом наличии наступало облегчение (в последующих работах будет дан более подробный анализ), убеждает в том, что механизм любой боли гораздо более сложен. Можно предположить, что определенную роль играют отечный феномен, сопровождающий любую венозную недостаточность; раздражение симпатических ганглиев, которое меняет вегетативную «настройку» организма; миофасциальный феномен, сопровождающий любую вертеброгенную, дискогенную ситуацию. Эти факторы нельзя недоучитывать. И наконец, имеет значение тот факт, что человек в данной ситуации вынужден изменить свой образ жизни, привычки. Зачастую меняются мотивационная и эмоциональная составляющие, а как следствие, и качество жизни.

Что касается связи ТКС с качеством жизни, в зарубежных исследованиях установлены следующие факты. В исследовании А. Laborda и соавт. [13] оценивался клинический исход 5-летнего периода наблюдения после проведения эмболизации спиралями у пациенток с ТКС. Дополнительно проводилась оценка уровня боли до и после лечения с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Технический успех интервенционного вмешательства составил 100 %. Клинический успех достигнут в 93,85 % случаев. Оценка боли

по ВАШ перед процедурой составила $7,34 \pm 0,7$ балла, в конце периода наблюдения – $0,78 \pm 1,2$ балла.

Исследование, проведенное F. Nasser и соавт. [14], также показало высокую эффективность эмболизации спиралями при ТКС. Технический и клинический успех в данном ретроспективном анализе составил 100 %. Через 1 год после вмешательства 53 % пациенток не отмечали болевого синдрома в тазовой области, 47 % сообщили о значимом снижении выраженности боли. Оценка по ВАШ до эмболизации составила в среднем 7,34 балла, через 12 мес после эмболизации – 0,47 балла. Исследователи из медицинского университета Сеула М.Н. Chung и С.У. Nuh [15] провели серию сравнений эмболизации с другими методами лечения и продемонстрировали, что эмболизация превосходит гистерэктомию и овариэктомию в облегчении симптомов конгестии. Средний балл по ВАШ снизился с 7,8 до 3,2 в группе эмболизации по сравнению с 4,6 в группе двусторонней овариэктомии и 5,6 в группе пациенток, перенесших одностороннюю овариэктомию.

Выводы

Одной из причин развития мигренозной цефалгии является затруднение венозного оттока в бассейне нижней полой вены (в системе левой почечной вены, подвздошных вен), приводящее к нарушению функции половых желез и надпочечников и каскаду приспособительных адаптационных реакций организма, связанных со срывом регуляции нейровегетативного и гормонального тонуса венозных сосудов.

Восстановление венозного кровотока, особенно у пациенток репродуктивного возраста, приводит к купированию мигренозной цефалгии или значительному снижению интенсивности болей и частоты приступов в 82 % случаев.

Каждая 5-я пациентка нуждается в более углубленном изучении причин заболевания, в том числе с применением маркеров половых рецепторов в мембранах и эндотелии венозных сосудов, с изучением выброса отсюда биологически активных веществ в ответ на малейшие проявления гипоксии и венозной тканевой ишемии.

Описанная вероятная связь ТКС и мигренозной цефалгии требует наряду с активной терапевтической помощью участия эндоваскулярных хирургов в составе команды специалистов, являющихся компетентными партнерами в лечении этих заболеваний.

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

1. Richet M.A. [Treatise on practical medical-surgical anatomy (In French)]. Paris: Balliere et fils, 1857.
2. Taylor H.C. Jr. Vascular congestion and hyperemia; their effect on function and structure in the female reproductive organs; the clinical aspects of the congestion-fibrosis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1949;57(4):637–53. DOI: 10.1016/0002-9378(49)90704-8
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Мигрень. М., 1995. 180 с.
Vane A.M., Kolosova O.A., Yakovlev N.A., Slyusar T.A. Migraine. М., 1995. 180 p. (In Russ.).
4. Heyck H. [Critical contribution to the question of anatomical changes in the thalamus in schizophrenia (In German)]. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1954;128:106–28.
5. Olesen J., Lipton R.B. Migraine classification and diagnosis. *International Headache Society criteria. Neurology* 1994;44(6 Suppl 4):6–10.
6. Dimitriadou V., Rouleau A., Dam Trung Tuong M. et al. Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. *Clin Sci (Lond)* 1994;87(2):151–63. DOI: 10.1042/cs0870151
7. Maggi C.A. Therapeutic potential of capsaicin-like molecules: studies in animals and humans. *Life Sci* 1992;51(23):1777–81. DOI: 10.1016/0024-3205(92)90047-s
8. Васильев А.Э. Способ лучевой диагностики и эндоваскулярного лечения мигренозной цефалгии у женщин. Патент РФ № 2202281 от 19.04.2000.
Vasiliev A.E. Method of radiation diagnosis and endovascular treatment of migraine cephalgia in women. Patent of Russian Federation No. 2202281 dated 04.19.2000. (In Russ.).
9. Артымук Н.В., Руднева О.Д. Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак* 2015;4(27):42–9.
Artyumuk N.V., Rudneva O.D. Pelvic veno-congestion as one of the leading causes of chronic pelvic pain. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = Status Praesens Gynecology, obstetrics, infertile marriage* 2015;4(27):42–9 (In Russ.).
10. Mosnier H., Calmat A., Leguerrier A., Cabrol C. [Study of anastomoses between the left renal vein and the internal vertebral plexus (In French)]. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1977;61(173):237–41.
11. Scholbach T. From the nutcracker-phenomenon of the left renal vein to the midline congestion syndrome as a cause of migraine, headache, back and abdominal pain and functional disorders of pelvic organs. *Medical Hypotheses* 2007;68(6):1318–27. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.10.040.
12. Berthelot J.-M., Douane F., Ploteau S. et al. Venous congestion as a central mechanism of radiculopathies. *Joint Bone Spine* 2022;89(2):105291. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105291
13. Laborda A., Medrano J., de Blas I. et al. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(4):1006–14. DOI: 10.1007/s00270-013-0586-2
14. Nasser F., Cavalcante R.N., Affonso B.B. et al. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125(1):65–8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.10.008
15. Chung M.H., Huh C.Y. Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2003;201(3):131–8. DOI: 10.1620/tjem.201.131

Вклад авторов

А.Э. Васильев: формулировка гипотезы, разработка дизайна исследования и протокола эндоваскулярного вмешательства, проведение эндоваскулярных вмешательств, оценка ближайших и отдаленных результатов, ведение и анализ базы данных, написание текста статьи;
О.Б. Жуков: разработка дизайна исследования и протокола эндоваскулярного вмешательства, проведение эндоваскулярных вмешательств, оценка ближайших и отдаленных результатов, участие в написании статьи;
С.Т. Цай: формирование потока пациентов, решение вопросов госпитализации и стационарного ведения больных, оценка ближайших и отдаленных результатов, участие в написании статьи;
А.Н. Сулима: формирование потока пациентов, консультация пациентов по смежной специальности, участие в написании статьи.

Authors' contributions

A.E. Vasilyev: formulation of the hypothesis, development of the research design and protocol of endovascular intervention, endovascular interventions, assessment of immediate and long-term results, maintaining and analyzing the database, article writing;
O.B. Zhukov: development of the research design and protocol of endovascular intervention, endovascular interventions, assessment of immediate and long-term results, participation in article writing;
S.T. Tsay: formation of the patients flow, solution of issues of hospitalization and inpatient management of patients, assessment of immediate and long-term results, participation in article writing;
A.N. Sulima: formation of the patients flow, consultation of patients in a related specialty, participation in article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Васильев / A.E. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0001-6550-1939>
О.Б. Жуков / O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>
С.Т. Цай / S.T. Tsay: <https://orcid.org/0000-0002-3856-1343>
А.Н. Сулима / A.N. Sulima: <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declared about the absence of conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without any sponsorship.

Статья поступила: 09.04.2022. **Принята к публикации:** 22.06.2022.
Article submitted: 09.04.2022. **Accepted for publication:** 22.06.2022.

Критерий неинвазивной оценки высокого уретровагинального слияния у пациенток с урогенитальным синусом в пубертатном возрасте

А.В. Аникиев¹, Д.Н. Бровин¹, Д.М. Бабаева¹, В.П. Владимиров¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

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

Контакты: Александр Вячеславович Аникиев anikieal70@gmail.com

Введение. Уровень уретровагинального слияния (УВС) является важным критерием в выборе тактики хирургической пластики входа во влагалище у пациенток с урогенитальным синусом (УГС). Доля высокого УВС среди всех его форм составляет 5–10 %. По мнению большинства авторов, эта форма считается наиболее тяжелой для хирургической коррекции. При этом в литературе существуют единичные работы, посвященные исследованиям уровня УВС у пациенток пубертатного возраста.

Цель исследования – поиск неинвазивного метода диагностики высокого УВС у пациенток пубертатного возраста с УГС.

Материалы и методы. С целью поиска неинвазивного метода диагностики высокого УВС у данной группы пациенток нами проведено исследование, в основу которого легла сравнительная оценка эндоскопических находок и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ). В исследование включены 36 пациенток с УГС в возрасте от 12 до 34 лет (средний возраст 17 ± 5 лет), получивших хирургическое лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с 2019 по 2022 г. Из них с врожденной дисфункцией коры надпочечников сольтеряющей формы – 24 пациентки, вирильной формы – 8, с парциальной 46,ХУ дисгенезией гонад – 2, со смешанной 45,Х0/46,ХУ дисгенезией гонад – 1, с синдромом парциальной нечувствительности к андрогенам – 1. Всем пациенткам последовательно проведены МРТ малого таза и синусоцистоуретровагиноскопия с разницей во времени от 1 до 62 дней.

Результаты. Подтверждено, что высокое УВС у пациенток с УГС в периоде пубертата можно определить неинвазивным способом, а именно при помощи МРТ-исследования. При этом длина уретры ≤ 22 мм соответствует высокому уровню УВС, а глубина УВС < 32 мм практически его исключает.

Заключение. Метод позволяет заблаговременно, до оперативного вмешательства уточнить тяжесть УГС, определить тактику феминизирующей пластики и риск ее осложнений, а также предоставить больной и ее родственникам более подробную информацию для получения согласия на операцию.

Ключевые слова: урогенитальный синус, высокое уретровагинальное слияние, синусоцистоуретровагиноскопия, магнитно-резонансная томография малого таза, нарушение формирования пола

Для цитирования: Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Бабаева Д.М. и др. Критерий неинвазивной оценки высокого уретровагинального слияния у пациенток с урогенитальным синусом в пубертатном возрасте. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):93–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-93-101

Criteria for noninvasive evaluation of high urethrovaginal fusion in patients with urogenital sinus at puberty

A.V. Anikiev¹, D.N. Brovin¹, D.M. Babaeva¹, V.P. Vladimirova¹, O.Yu. Rebrova^{1,2}, N.G. Mokrysheva¹

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alexandr Vyacheslavovich Anikiev anikieal70@gmail.com

Background. The level of urethrovaginal fusion (UVF) is an important criterion in choosing the tactics of surgical vaginoplasty in patients with urogenital sinus (UGS). The frequency of high UVR among all its forms is 5–10 % and considered the most difficult for surgical correction. There are few publications devoted to studies of the level of UVF in patients at puberty.

Aim. To find a non-invasive method for diagnosing high UVF in patients at puberty with UGS.

Materials and methods. In order to find a non-invasive method for diagnosing high UVF in this group of patients, we conducted a study based on a comparative assessment of endoscopic findings and data of magnetic resonance imaging (MRI). The study included 36 patients with UGS aged 12 to 34 years (average age 17 ± 5 years) who underwent surgical treatment at the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia from 2019 to 2022, including patients with congenital adrenal hyperplasia salt-wasting form ($n = 24$), viril form ($n = 8$), partial 46,XY gonadal dysgenesis ($n = 2$), mixed 45,X0/46,XY gonadal dysgenesis ($n = 1$), and partial androgen insensitivity syndrome ($n = 1$). All patients sequentially underwent MRI of the pelvis and endoscopy of the lower urinary tract with a time gap of 1 to 62 days.

Results. We confirmed that high UVF in patients with UGS during puberty can be diagnosed in a non-invasive way, by pelvic MRI study. The length of the urethra of 22 mm or less corresponds to a high level of UVF, and the depth of UVF less than 32 mm practically excludes it.

Conclusion. The method allows to clarify the severity of UGS in advance, before surgery, to determine the tactics of vaginoplasty and the risk of its complications, and to provide the patient and his relatives with more detailed information to obtain consent for the operation.

Keywords: urogenital sinus, high urethrovaginal fusion, endoscopy of the lower urinary tract, pelvic magnetic resonance imaging, disorder of sex development

For citation: Anikiev A.V., Brovin D.N., Babaeva D.M. et al. Criteria for noninvasive evaluation of high urethrovaginal fusion in patients with urogenital sinus at puberty. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):93–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-93-101

Введение

Уровень уретровгинального слияния (УВС) является важным критерием в выборе тактики хирургической пластики входа во влагалище у пациенток с урогенитальным синусом (УГС). Частота высокого УВС среди всех его форм составляет 5–10 %, и, по мнению большинства авторов, эта форма считается наиболее тяжелой для хирургической коррекции [1–3], о чем свидетельствует высокий процент осложнений – 30–100 % [4]. При этом в литературе существуют единичные работы, посвященные исследованиям высоты УВС у пациенток пубертатного возраста [5]. Наиболее точными методами его диагностики являются такие инвазивные методы, как синусоцистоуретровагиноскопия (СЦУВС) [3, 4] и комплексное обследование мочеполовых путей [6]. Данные о неинвазивной диагностике УВС в пубертатном возрасте в литературе отсутствуют. С целью оценки информативности неинвазивного метода диагностики (магнитно-резонансной томографии (МРТ)) высокого УВС у данной группы пациенток нами проведено исследование, в основу которого легла сравнительная оценка эндоскопических находок и МРТ-данных.

Цель исследования – поиск неинвазивного метода диагностики высокого УВС у пациенток пубертатного возраста с УГС.

Материалы и методы

В исследование включены 36 пациенток с УГС и нарушением формирования пола в возрасте от 12 до 34 лет

(средний возраст 17 ± 5 лет), получивших хирургическое лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с 2019 по 2022 г. Критерии включения: пациентки с УГС в пубертатном возрасте, воспитывающиеся в женском поле. Критериев исключения не было. Способ выборки – сплошной. Большую часть выборки составили пациентки с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) сольтеряющей и вирильной форм – 24 и 8 пациенток соответственно; 2 пациентки имели парциальную дисгенезию гонад (с кариотипом 46,XY), 1 пациентка – смешанную дисгенезию гонад (с кариотипом 45,X0/46,XY); синдром парциальной нечувствительности к андрогенам выявлен у 1 пациентки (табл. 1). Всем пациенткам последовательно проведены МРТ органов малого таза и СЦУВС с разницей во времени от 1 до 62 дней.

Магнитно-резонансную томографию органов малого таза выполняли на оборудовании Optima MR450w (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием поверхностной радиочастотной катушки. Применяли режимы T1- и T2-взвешенных изображений, диффузионно-взвешенных изображений в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях с толщиной слоя от 2 до 4 мм. Дополнительно для оценки высоты УВС применялась программа CUBE (General Electric, США), с помощью которой получались тончайшие трехмерные изотропные изображения с высокой мягкотканной контрастностью.

Таблица 1. МРТ и эндоскопические находки (синусоцистоуретровагиноскопия) у пациенток с нарушениями формирования пола
Table 1. MRI and endoscopic findings in patients with disorders of sex

Пациент № Patient No	Диагноз Diagnosis	Возраст, лет Age, years	Уровень УВС по данным эндоскопии UVF level according to endoscopy	Длина уретры по данным МРТ, мм Urethral length according to MRI, mm	Глубина УВС по данным МРТ, мм Depth of UVF according to MRI, mm
1	ВДКН СТФ CAH SW	30	Низкое Low	39	11
2	ВДКН СТФ CAH SW	15	Низкое Low	32	0
3	ВДКН СТФ CAH SW	15	Низкое Low	30	16
4	ВДКН СТФ CAH SW	23	Низкое Low	33	12
5	ВДКН СТФ CAH SW	12	Низкое Low	42	0
6	ВДКН ВФ CAH V	13	Низкое Low	31	26
7	ВДКН ВФ CAH V	17	Низкое Low	27	12
8	ПДГ 46,XY PGD 46,XY	15	Низкое Low	28	35
9	ВДКН СТФ CAH SW	16	Низкое Low	32	15
10	СПАН PAIS	29	Низкое Low	34	28
11	ВДКН СТФ CAH SW	20	Низкое Low	38	23
12	ВДКН ВФ CAH V	34	Среднее Middle	30	27
13	ВДКН СТФ CAH SW	19	Среднее Middle	23	20
14	СДГ 45,Х0/46,XY MGD 45,Х0/46,XY	16	Среднее Middle	25	29
15	ВДКН СТФ CAH SW	16	Среднее Middle	28	19
16	ВДКН СТФ CAH SW	12	Среднее Middle	29	17
17	ПДГ 46,XY PGD 46,XY	15	Среднее Middle	30	30
18	ВДКН ВФ CAH V	15	Среднее Middle	33	29
19	ВДКН СТФ CAH SW	17	Среднее Middle	28	28
20	ВДКН СТФ CAH SW	16	Среднее Middle	23	21
21	ВДКН ВФ CAH V	23	Среднее Middle	28	18
22	ВДКН СТФ CAH SW	18	Среднее Middle	25	19

Окончание табл. 1
End of table 1

Пациент № Patient No	Диагноз Diagnosis	Возраст, лет Age, years	Уровень УВС по данным эндоскопии UVF level according to endoscopy	Длина уретры по данным МРТ, мм Urethral length according to MRI, mm	Глубина УВС по данным МРТ, мм Depth of UVF according to MRI, mm
23	ВДКН СТФ CAH SW	16	Среднее Middle	23	31
24	ВДКН СТФ CAH SW	15	Высокое High	20	33
25	ВДКН СТФ CAH SW	16	Высокое High	16	25
26	ВДКН СТФ CAH SW	17	Высокое High	14	39
27	ВДКН СТФ CAH SW	16	Высокое High	19	38
28	ВДКН СТФ CAH SW	14	Высокое High	20	67
29	ВДКН СТФ CAH SW	12	Высокое High	12	55
30	ВДКН ВФ CAH V	16	Высокое High	19	32
31	ВДКН ВФ CAH V	17	Высокое High	19	46
32	ВДКН СТФ CAH SW	13	Высокое High	19	31
33	ВДКН СТФ CAH SW	15	Высокое High	16	33
34	ВДКН СТФ CAH SW	12	Высокое High	18	26
35	ВДКН ВФ CAH V	13	Высокое High	21	39
36	ВДКН СТФ CAH SW	16	Высокое High	19	57

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; УВС – уретровагинальное слияние; ВДКН СТФ – врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма; ВДКН ВФ – врожденная дисфункция коры надпочечников, вирульная форма; СПАН – синдром парциальной нечувствительности к андрогенам; ПДГ 46,XY – парциальная дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY; СДГ 45,X0/46,XY – смешанная дисгенезия гонад с кариотипом 45,X0/46,XY.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; UVF – urethrovaginal fusion; CAH SW – congenital adrenal hyperplasia salt-wasting form; CAH V – congenital adrenal hyperplasia viril form; PAIS – partial androgen insensitivity syndrome; PGD 46,XY – partial gonadal dysgenesis with karyotype 46,XY; MGD 45,X0/46,XY – mixed gonadal dysgenesis with karyotype 45,X0/46,XY.

Непосредственно перед исследованием в целях измерения глубины УВС пациенткам ставили жиросодержащую метку на проекцию входа во влагалище. Последняя располагается между наружным отверстием общего мочеполового канала и анусом в характерном углублении промежности, которое особенно четко определяется у пациенток при отсутствии ожирения. Используя программу AW VolumeShare 7 (General Electric, США), определяли локализацию УВС и шейки мочевого пузыря. Длину уретры измеряли от шейки мочевого пузыря до УВС. Глубину УВС измеряли от жиро-

содержащей метки на промежности до УВС (рис. 1). Помимо определения локализации УВС, выполняли оценку размеров и структуры матки, придатков матки на предмет развития врожденных аномалий и исключения объемных образований.

Синусоцистоуретровагиноскопию проводили с целью определения тактики хирургического лечения. В зависимости от высоты УВС по отношению к диафрагме таза планировали выполнение различных хирургических приемов, описанных как дифференцированный подход к лечению гипоспадии у девочек с ВДКН [7].

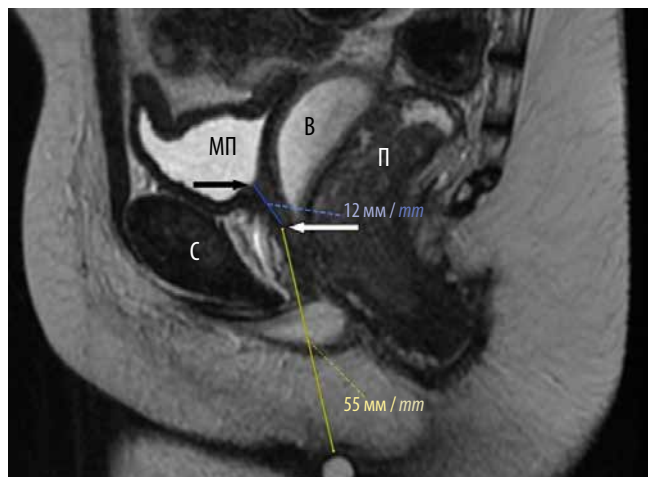


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза в режиме T2-взвешенных изображений в сагиттальной плоскости пациентки № 29 с высоким уретровагинальным слиянием. Визуализируются шейка мочевого пузыря (черная стрелка), уретровагинальное слияние (белая стрелка) с наличием в просвете влагалища небольшого количества жидкости. Длина уретры, измеренная между шейкой мочевого пузыря и уретровагинальным слиянием – 12 мм. Глубина уретровагинального слияния, измеренная между последним и МРТ-меткой, расположенной в проекции входа во влагалище, – 55 мм. МП – мочевого пузыря; С – симфиз; В – влагалище; П – прямая кишка

Fig. 1. Pelvic magnetic resonance T2-weighted images in the sagittal plane of patient 29 with high urethrovaginal fusion. The image shows the bladder neck (black arrow), urethrovaginal fusion (white arrow) with a small amount of fluid in the vagina. The length of the urethra, measured between the neck of the bladder and the urethrovaginal fusion, is 12 mm. The depth of the urethral fusion, measured between the latter and the MRI mark located in the projection of the entrance to the vagina, is 55 mm. МП – bladder; С – symphysis; В – vagina; П – rectum

Высоту УВС определяли, соизмеряя его локализацию и локализацию наружного уретрального сфинктера (НУС), соответствующего уровню диафрагмы таза.

Различали высокое УВС, располагающееся проксимальнее НУС, низкое УВС, располагающееся дистальнее НУС, и промежуточные варианты, объединенные нами в среднее УВС, открывающееся на уровне НУС. Устанавливали баллонированные катетеры: в мочевой пузырь для отведения мочи и во влагалище для идентификации УВС при его диссекции. СЦУВС выполняли под общим обезболиванием, как правило непосредственно перед хирургическим вмешательством. В 2 случаях СЦУВС была выполнена отдельно от феминизирующей пластики.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета PASW Statistics v. 18 (IBM, США). Для оценки информативности МРТ-показателей и поиска отрезных точек применяли ROC-анализ. Критерием выбора отрезных точек служил баланс прогностической ценности положительного результата и прогностической ценности отрицательного результата на высоких значениях. Рассчитывали операционные характеристики тестов, их 95 % доверительные интервалы (ДИ) по методу Клоппера–Пирсона.

Результаты

Высота УВС (качественный показатель), полученная в ходе СЦУВС, была сопоставлена с длиной уретры и глубиной УВС от промежности (количественный показатель), измеренными при помощи МРТ малого таза у каждой пациентки (первичные данные – см. табл. 1). Поскольку основную хирургическую проблему представляет высокое УВС, выполняли ROC-анализ для высокого УВС против низкого и среднего УВС. Оба МРТ-показателя оказались информативными ($p < 0,001$).

Для длины уретры была выбрана отрезная точка 22 мм: значения от 12 до 21 мм соответствовали высокому УВС, значения от 23 до 42 мм – среднему или низкому УВС (табл. 2). Все операционные характеристики

Таблица 2. Соотношение высоты УВС по данным эндоскопии и длины уретры по данным МРТ, операционные характеристики теста (с 95 % доверительным интервалом)

Table 2. Ratio of the height of the UVF according to endoscopy and the length of the urethra according to MRI, operational characteristics of the test (with 95 % confidential interval)

Показатель Parameter		Высота УВС по сфинктеру по данным эндоскопии, мм UVF level according to endoscopy, mm		Без поправки на преваленс высокого УВС Without correction for high UVF prevalence	С поправкой на преваленс высокого УВС 7,5 % With correction for high UVF prevalence 7,5 %
		Высокое УВС High UVF	Низкое и среднее УВС Low and middle UVF		
Длина уретры по данным МРТ Urethral length according to MRI	≤22 мм ≤22 mm	13 ^a	0 ^b	ПЦПР (a/(a + b)), % PPV (a/(a + b)), % 100 (75; 100)*	100 (33; 100)*
	>22 мм >22 mm	0 ^c	23 ^d		
				ПЦОР (d/(c + d)), % NPV (d/(c + d)), % 100 (85; 100)*	100 (89; 100)*

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Высота УВС по сфинктеру по данным эндоскопии, мм UVF level according to endoscopy, mm		Без поправки на преваленс высокого УВС Without correction for high UVF prevalence	С поправкой на преваленс высокого УВС 7,5 % With correction for high UVF prevalence 7,5 %
	Высокое УВС High UVF	Низкое и среднее УВС Low and middle UVF		
Чувствительность (a/(a + c)), % Sensitivity (a/(a + c)), %	100 (75; 100)*			—
Специфичность (d/(b + d)), % Specificity = d/(b + d), %	100 (85; 100)*			—

* В скобках указан 95 % доверительный интервал.

* The 95 % confidence interval is indicated in parentheses.

Примечание. Здесь и в табл. 3: МРТ – магнитно-резонансная томография; УВС – уретровагинальное слияние; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Note. Here and in table 3: MRI – magnetic resonance imaging; UVF – urethrovaginal fusion; PPV – positive result prognostic value; NPV – negative result prognostic value.

этого МРТ-теста имеют значения 100 %; 95 % ДИ достаточно узкие. Однако после поправки на преваленс высокого УВС в целевой популяции [1–3] прогностическая ценность положительного результата имеет широкий ДИ, что связано с малым объемом выборки. Большой преваленс высокого УВС в нашей выборке обусловлен накоплением данных тяжелых форм патологии в федеральном научном центре.

Для глубины УВС была выбрана отрезная точка 32 мм, при этом высокому УВС соответствовала глубина залегания от 67 до 25 мм (рис. 2, табл. 3). На основании высокого значения показателя прогностической ценности отрицательного результата (с учетом преваленса) и его узкого ДИ данный показатель можно использовать как критерий исключения высокого УВС при глубине УВС <32 мм.

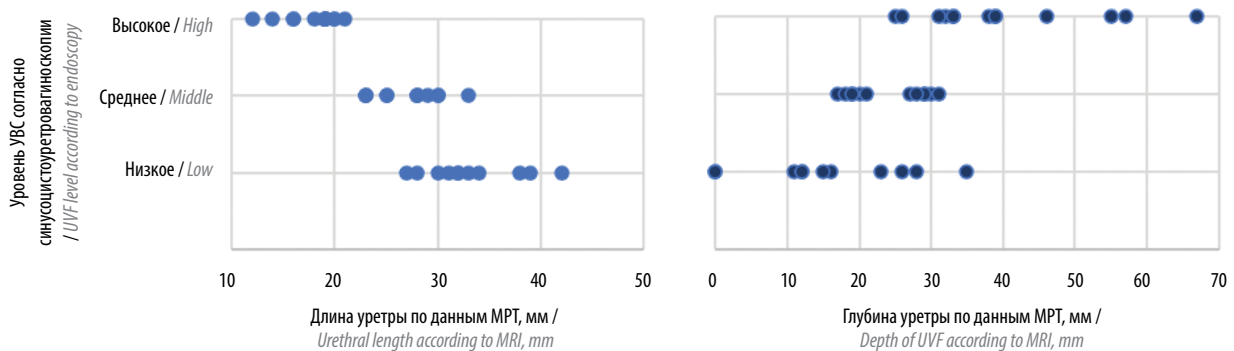


Рис. 2. Соответствие высоты уретровагинального слияния (УВС) по данным синусоцистourethrovaгиноскопии, длины уретры и глубины залегания УВС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Fig. 2. Correspondence of the height of the urethrovaginal fusion (UVF) according to the endoscopy data, the length of the urethra and the depth of the UVF according to the magnetic resonance imaging (MRI) data

Таблица 3. Соотношение высоты УВС по данным эндоскопии и глубины УВС по данным МРТ, операционные характеристики теста (с 95 % доверительным интервалом)

Table 3. Ratio of UVF height according to endoscopy data and UVF depth according to MRI data, operational characteristics of the test (with 95 % confidential interval)

Показатель Parameter		Высота УВС по сфинктеру по данным эндоскопии, мм UVF level according to endoscopy, mm		Без поправки на преваленс высокого УВС Without correction for high UVF prevalence	С поправкой на преваленс высокого УВС 7,5 % With correction for high UVF prevalence 7,5 %
		Высокое УВС High UVF	Низкое и среднее УВС Low and middle UVF		
Глубина УВС по данным МРТ Depth of UVF according to MRI	≥32 мм ≥32 mm	10 ^a	1 ^b	ПЦПР (a/(a + b)), % PPV (a/(a + b)), %	
	<32 мм <32 mm	3 ^c	22 ^d	91 (59; 100)*	59 (17; 91)*
				ПЦОР (d/(c + d)), % NPV (d/(c + d)), %	
				88 (69; 97)*	98 (95; 99)*
Чувствительность (a/(a + c)), % Sensitivity (a/(a + c)), %		77 (46; 95)*		—	—
Специфичность (d/(b + d)), % Specificity (d/(b + d)), %		96 (78; 100)*		—	—

*В скобках указан 95 % доверительный интервал.

*The 95 % confidence interval is indicated in parentheses.

Обсуждение

Четкое представление о длине уретры, общего мочевого канала, глубине залегания УВС, а также высоте УВС по отношению к диафрагме таза позволяет точно планировать оперативное вмешательство, направленное на коррекцию УГС. Заблаговременное получение этих данных дает возможность полностью раскрыть информацию родителям и пациенту для получения согласия и одобрения предполагаемой операции. До последнего времени стандартом исследования патологически развитых наружных половых органов являлось рентгеноконтрастное исследование. Оно позволяет точно определить длину уретры, общего мочевого канала, локализацию УВС. Однако дополнительная лучевая нагрузка, невозможность определить высоту УВС по отношению к тазовой диафрагме поставили под сомнение необходимость данного исследования. В то же время СЦУВС, а также комплексное исследование мочеполовых путей являются наиболее информативными [1, 5]. Комплексное исследование сочетает в себе получение данных эхографического исследования с одновременным использованием эндоскопии. Эти 2 метода не уступают по информативности контрастному исследованию, но дают возможность

определить и высоту УВС по отношению к тазовой диафрагме. Недостаток данных методов — необходимость седации, которая, в свою очередь, требует специальной подготовки пациентов с ВДКН, составляющих подавляющее большинство пациенток с УГС. В последнее время с развитием ультразвуковой диагностики стали популярными эхоконтрастные исследования мочеполовых путей, которые, как и предыдущие методы, позволяют достаточно точно измерить параметры патологически развитых мочеполовых путей [8]. Они требуют введения эхоконтрастного вещества, а также седации пациента, поэтому их трудно отнести к неинвазивным методам.

Необходимость планирования и снижения рисков предстоящего вмешательства оставляет актуальным поиск способов оценки высоты УВС. Группа авторов из Египта в 2020 г. с этой целью предложила МРТ-исследование малого таза [9]. Метод оценки высоты УВС основан на локализации УВС по отношению к нижнему краю симфиза, как принято в диагностике группы клоакальных пороков развития. Предложено выделять 2 уровня УВС: высокое и низкое. Кроме того, исследователи предложили косвенную оценку высоты УВС по форме бульбозного сплетения. Они заметили

изменения формы эректильной ткани (бульбозного тела) наружных половых органов у пациенток с ВДКН по сравнению с нормальной анатомией у пациенток контрольной группы. Выявлена корреляция между трансформацией бульбозного тела и высотой УВС. У пациенток с высоким УВС бульбозное тело было очень похоже на луковичу спонгиозного тела у здоровых мальчиков контрольной группы, которая выглядела как единая округлая структура средней линии. У пациенток с низким УВС бульбозное тело было разделенным на 2 компонента по обе стороны от средней линии, напоминающим бульбозное тело преддверия у здоровых пациенток контрольной группы. При этом чем ниже было УВС, тем больше было расстояние между 2 компонентами бульбозного тела. Предложенный метод сложно использовать на практике, так как выбранный критерий, а именно нижний край симфиза, не соответствует уровню диафрагмы таза или НУС и не позволяет определить тактику феминизирующей пластики.

Интересное исследование с точки зрения классификации высоты УВС было представлено другими египетскими учеными в 2016 г. [3]. Были сопоставлены размеры уретры, общего мочевого канала и глубина залегания УВС, измеренные эндоскопически и при помощи рентгеноконтрастного исследования. Авторы не преследовали цели оценки высоты УВС,

однако определили длину уретры, при которой показаны различные виды феминизирующей пластики. В результате этой работы была подтверждена гипотеза, согласно которой длина уретры и глубина залегания УВС коррелируют с высотой УВС у пациенток раннего и грудного возраста. В результате нашего исследования, основанного на данном тезисе, было подтверждено, что высокое УВС у пациенток с УГС в пубертатном возрасте можно определить неинвазивным способом, а именно при помощи МРТ-исследования. При этом длина уретры в ≤ 22 мм соответствует высокому уровню УВС, а глубина УВС < 32 мм практически его исключает.

Заключение

Впервые предложен неинвазивный метод оценки высокого УВС у девочек пубертатного возраста с УГС при помощи МРТ-исследования органов малого таза без контрастирования. Установлено, что высокому УВС соответствует длина уретры 22 мм и меньше, а глубина УВС менее 32 мм практически его исключает. Метод позволяет заблаговременно, до оперативного вмешательства уточнить тяжесть УГС, определить тактику феминизирующей пластики и риск ее осложнений, а также предоставить больной и ее родственникам более подробную информацию для получения согласия на операцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rink R.C., Adams M.C., Misseri R. A new classification for genital ambiguity and urogenital sinus anomalies. *BJU Int* 2005;95(4):638–42. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05354.x
2. Dumanian G.A., Donahoe P.K. Bilateral rotated buttock flaps for vaginal atresia in severely masculinized females with adrenogenital syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(3):487–91. DOI: 10.1097/00006534-199209000-00022
3. Marei M.M., Fares A.E., Abdelsattar A.H. et al. Anatomical measurements of the urogenital sinus in virilized female children due to congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2016;12(5):282e1–e8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.02.008
4. Фомина М.А., Бижанова Д.А., Арзамасцева Л.В. и др. Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде. *Детская больница* 2010;2(40):35–9. Fomina M.A., Bizhanova D.A., Arzamastseva L.V. et al. Evaluation of the results of feminizing plastic surgery in adolescent girls with congenital adrenal hyperplasia in the long-term period. *Detskaya bolnitsa = Children's Hospital* 2010;2(40):35–9. (In Russ.).
5. Николаев В.В., Протасов А.А., Кулаев В.Д. Хирургическая коррекция маскулинизированных наружных половых органов. *Детская хирургия* 2008;4:30–4. Nikolaev V.V., Protasov A.A., Kulaev V.D. Surgical correction of masculinized external genital organs. *Detskaya khirurgiya = Pediatric surgery* 2008;4:30–4. (In Russ.).
6. Пыков М.И., Володько Е.А., Гарибанов З.М. и др. Возможности ультразвуковой диагностики при нарушении формирования пола у детей. *Детская больница* 2012;1:9–18. Pykov M.I., Volodko E.A., Garibanov Z.M. et al. Possibilities of ultrasound diagnostics in disorders of sex development in children. *Detskaya bolnitsa = Children's Hospital* 2012;1:9–18. (In Russ.).
7. Аникиев А.В., Володько Е.А., Бровин Д.Н. и др. Дифференцированный подход к лечению гипоспадии у девочек. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2019;18(4):5–11. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-5-11 Anikiev A.V., Volodko E.A., Brovin D.N. et al. Differentiated approach to the treatment of hypospadias in girls. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of gynecology, obstetrics and perinatology* 2019;18(4):5–11. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-5-11
8. Seranio N., Darge K., Canning D.A., Back S.J. Contrast enhanced genitosonography (CEGS) of urogenital sinus: a case of improved conspicuity with image inversion. *Radiol Case Rep* 2018;13(3):652–4. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.03.014
9. AbouZeid A.A., Mohammad S.A. Transformation of the female genitalia in congenital adrenal hyperplasia: MRI study. *J Pediatr Surg* 2020;55(5):977–84. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.002



Вклад авторов

А.В. Аникиев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных для анализа, написание текста статьи;

Д.Н. Бровин, В.П. Владимирова: сбор и обработка данных для анализа;

Д.М. Бабаева: редактирование текста статьи;

О.Ю. Реброва: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;

Н.Г. Мокрышева: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

A.V. Anikiev: research concept and design, collecting and processing data for analysis, article writing;

D.N. Brovin, V.P. Vladimirova: collecting and processing data for analysis;

D.M. Babayeva: article editing;

O.Yu. Rebrova: research concept and design, article editing;

N.G. Mokrysheva: research concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Аникиев / A.V. Anikiev: <https://orcid.org/0000-0002-6448-6842>

Д.Н. Бровин / D.N. Brovin: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>

О.Ю. Реброва / O.Yu. Rebrova: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>

Н.Г. Мокрышева / N.G. Mokrysheva: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты либо их родители подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. The patients or their parents gave written informed consent to the publication of their data.

Результаты обсервационного исследования эффективности комплексной пероральной терапии болезни Пейрони в клинической практике

П.С. Кызласов¹, Е.С. Губанов², Е.А. Гринь³, Н.А. Нашивочникова⁴, С.С. Красняк⁵

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

²ЧУООВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227;

³СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46, корп. А;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

⁵Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Контакты: Павел Сергеевич Кызласов dr.kyzlasov@mail.ru

Введение. Болезнь Пейрони – заболевание соединительной ткани, характеризующееся образованием фиброзных поражений и/или бляшек в белочной оболочке, которые могут приводить к эректильной деформации полового члена. Пероральная фармакотерапия позволяет длительно воздействовать на механизмы образования фиброзной бляшки.

Цель исследования – оценить степень изменения жалоб пациентов (боль в половом члене, искривление полового члена) на фоне применения комплексного препарата Пейрофлекс®.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование были включены 43 пациента с жалобами на боль в области полового члена во время эрекции или в покое, искривление полового члена, наличие пальпируемой бляшки в области кавернозных тел. Пациенты принимали Пейрофлекс® на регулярной основе по 1 капсуле (410 мг) 2 раза в день в течение 6 мес либо до исчезновения боли во время эрекции, но не менее 6 мес.

Результаты. Интенсивность боли через 3 и 6 мес приема Пейрофлекса® снизилась на 47,8 и 78,3 % соответственно. Выраженность искривления полового члена показала тенденцию к снижению через 3 приема Пейрофлекса® (на 7,5 %) и оставалась стабильной через 6 мес. Площадь бляшки по результатам ультразвукового исследования через 3 и 6 мес приема Пейрофлекса® уменьшилась на 14,7 и 17,2 % соответственно.

Заключение. Пейрофлекс® может быть рекомендован для применения в активной фазе болезни Пейрони как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими методами лечения (экстракорпоральная ударно-волновая терапия, физиотерапия и др.).

Ключевые слова: болезнь Пейрони, пероральная терапия, парааминобензойная кислота, L-карнитин

Для цитирования: Кызласов П.С., Губанов Е.С., Гринь Е.А. и др. Результаты обсервационного исследования эффективности комплексной пероральной терапии болезни Пейрони в клинической практике. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):102–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-102-108

The results of an observational study of the effectiveness of complex oral therapy of Peyronie's disease in clinical practice

P.S. Kyzlasov¹, E.S. Gubanov², E.A. Grin³, N.A. Nashivochnikova⁴, S.S. Krasnyak⁵

¹State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

²Medical University “Reaviz”; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia;

³St. Petersburg Luka's Clinical Hospital; Bld. A, 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁴Privolzhskiy Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia;

⁵N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Pavel Sergeevich Kyzlasov dr.kyzlasov@mail.ru

Background. Peyronie's disease is a disease characterized by chronic inflammation of the protein membrane of the fibrous tissue of the penis. Oral pharmacotherapy allows a long-term effect on the mechanisms of formation of fibrous plaque.

Aim. To evaluate the degree of change in complaints against the background of the complex drug Peyroflex[®] and its effectiveness.

Materials and methods. The study was conducted as a prospective observational study. The study included 43 patients with complaints of pain in the penis area during erection or at rest, curvature of the penis, the presence of palpable plaque in the area of the cavernous bodies. Men took Peyroflex[®] on a regular basis, one capsule (410 mg) 2 times a day for 6 months or until the pain disappeared during erection, but not less than 6 months.

Results. The intensity of pain after 3 and 6 months of taking Peyroflex[®] decreased by 47.8 and 78.3 %, respectively. The severity of penile curvature showed a tendency to decrease by 7.5 % after 3 doses of Peyroflex[®] and remained stable after 6 months. The plaque area according to the results of ultrasound examination after 3 and 6 months of taking Peyroflex[®] decreased by 14.7 and 17.2 %, respectively.

Conclusion. Peyroflex[®] can be recommended for use in the active phase of Peyronie's disease both in monotherapy and in combination with other methods of treatment (extracorporeal shock wave therapy, physiotherapy, etc.).

Keywords: Peyronie's disease, oral therapy, para-aminobenzoic acid, L-carnitine

For citation: Kyzlasov P.S., Gubanov E.S., Grin E.A. et al. The results of an observational study of the effectiveness of complex oral therapy of Peyronie's disease in clinical practice. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):102–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-102-108

Введение

Болезнь Пейрони – заболевание соединительной ткани, характеризующееся образованием фиброзных поражений и/или бляшек в белочной оболочке, которые могут приводить к эректильной деформации полового члена [1].

По различным оценкам, болезнь Пейрони поражает приблизительно 3–9 % мужчин во всем мире и может быть связана с болью, эректильной дисфункцией и деформацией полового члена, включая его укорочение [2]. Это состояние оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, самооценку и психологическое благополучие мужчины [3].

Причина болезни Пейрони до сих пор не определена, однако основными теориями развития заболевания считаются микротравматизация белочной оболочки, нарушения метаболизма коллагена и аутоиммунные заболевания [4, 5].

Различают 2 фазы заболевания. Первая, она же острая, воспалительная или активная, фаза характеризуется болью в половом члене в неэрегированном состоянии или болезненными эрекциями, образованием ошутимого узелка или бляшки в белочной оболочке и развитием искривления полового члена. Вторая, также известная как фиброзная или хроническая фаза, обусловлена стабилизацией заболевания и дальнейшим искривлением полового члена в связи с кальцинированием бляшек и чаще

всего характеризуется исчезновением боли и изменением плотности бляшек [6]. Выделение этих фаз заболевания является принципиальным моментом, определяющим стратегию лечения. Финальным этапом лечения болезни Пейрони является оперативная коррекция произошедшего искривления, однако ее выполнение возможно только после достоверного перехода болезни во 2-ю фазу (отсутствие боли в половом члене в течение 1 мес), которая наступает в среднем через 8–14 мес от начала заболевания [7–9]. Все остальные методы лечения болезни Пейрони, направленные на облегчение боли, уменьшение воспаления и профилактику развития фиброза (включая пероральную фармакотерапию, локальную инъекционную терапию и ударно-волновую терапию), могут применяться на протяжении 1-й фазы заболевания.

При этом локальная инъекционная и ударно-волновая терапия проводятся короткими курсами и не могут оказывать положительного влияния на течение болезни на всем протяжении 1-й фазы, кроме того, сопряжены с рядом нежелательных побочных реакций (подкожные кровоизлияния, повреждения уретры, усиление боли в половом члене) [10–13]. Причем риск возникновения побочных эффектов часто превышает желаемый результат от лечения.

Вместе с тем именно пероральная фармакотерапия позволяет длительно воздействовать на механизмы



формирования фиброзной бляшки в течение многих месяцев.

Пероральная лекарственная терапия может использоваться у пациентов в активной фазе заболевания для адъювантной поддержки или если пациент отказывается от других вариантов лечения во время активной фазы [6]. К препаратам выбора относятся колхицин, пентоксифиллин, блокаторы кальциевых каналов. Однако результаты исследований по данным препаратам противоречивы, следовательно, сложно делать выводы об их эффективности [14, 15]. В клинической практике на протяжении многих десятилетий также активно применяются парааминобензойная кислота или ее соль — парааминобензоат калия, витамин E (D- α -токоферол) и L-карнитин тартрат, которые доказывают свою эффективность в исследованиях, а в частности в Германии, исходя из опросов урологов, парааминобензоат калия считается препаратом 1-й линии для лечения болезни Пейрони [16]. Однако данные препараты могут назначаться только как сопутствующая терапия, так как в показаниях к их применению нет болезни Пейрони.

Несмотря на широкую доказательную базу зарубежных исследований, подтверждающих эффективность вышеперечисленных субстанций, в России отсутствуют подобные данные, полученные на отечественной популяции.

С целью объединения активных в отношении болезни Пейрони веществ компанией ООО «ЭСЭЙЧ ФАРМА» был разработан препарат Пейрофлекс[®], в состав которого входят такие компоненты, как парааминобензойная кислота, D- α -токоферол в высокой дозе и L-карнитин тартрат, обладающие доказанной эффективностью. В настоящее время Пейрофлекс[®] — единственный направленный против фибротического комплекс с подобным сочетанием высокоактивных ингредиентов, доступный для применения у пациентов с болезнью Пейрони.

В данной статье представлены результаты наблюдательного исследования эффективности препарата.

Цель исследования — оценить степень изменения жалоб пациентов с болезнью Пейрони на фоне терапии комплексным препаратом Пейрофлекс[®] и эффективность препарата (уменьшение боли, искривления полового члена, размера фиброзной бляшки).

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, обратившиеся к врачу-урологу в период с января по сентябрь 2021 г. с жалобами на боль в области полового члена во время эрекции или в покое, искривление полового члена, наличие пальпируемой бляшки в области кавернозных тел. В исследование не включали пациентов, перенесших хирургические вмешательства на уретре или кавернозных телах полового члена, имеющих врожденную эректильную деформацию.

Пациенты ($n = 43$) после включения в исследование получали препарат Пейрофлекс[®] на регулярной основе по 1 капсуле (410 мг) 2 раза в день в течение 6 мес либо до исчезновения боли во время эрекции, но не менее 6 мес. Во время проведения исследования не допускались применение ударно-волновой терапии, локальной инъекционной терапии, и также пероральный прием блокаторов кальциевых каналов, комплексных ферментных препаратов, тамоксифена, иммуностимуляторов.

В качестве критериев эффективности оценивали выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), степень искривления полового члена на основании объективного измерения специальным транспортиром, а также площадь бляшки по результатам ультразвукового исследования кавернозных тел.

Данные группы описывали с использованием медианы и межквартильного размаха. Для оценки характера распределения применяли одновыборочный критерий Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для оценки динамики по ВАШ в случае нормального распределения признака использовали парный t-критерий, в качестве непараметрического критерия применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. В случае множественных сравнений применяли двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок и дисперсионный анализ (ANOVA), а также критерий Краскела—Уоллиса.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $49,5 \pm 12,9$ года. Один из пациентов отказался от приема препарата и повторного обследования, сославшись на ухудшение эректильной функции. От обследования по поводу эректильной дисфункции, которая отмечалась у него и до включения в исследование, отказался.

Интенсивность боли через 3 и 6 мес приема Пейрофлекса[®] снизилась на 47,8 и 78,3 % соответственно. Средняя оценка интенсивности боли по 10-балльной ВАШ при включении в исследование, через 3 и 6 мес составила соответственно $2,3 \pm 2,4$; $1,12 \pm 1,9$ и $0,5 \pm 1,2$ балла ($p < 0,001$ при множественном сравнении) (рис. 1).

Выраженность искривления полового члена показала тенденцию к снижению через 3 приема Пейрофлекса[®] (на 7,5 %) и оставалась стабильной через 6 мес. Однако выявленные различия не были достоверными ($p = 0,287$, до терапии vs через 3 мес). Средняя степень искривления составила $25,4 \pm 14,4$ и $23,5 \pm 15,9$ градуса (при множественном сравнении) (рис. 2).

Площадь бляшки по результатам ультразвукового исследования через 3 и 6 мес приема Пейрофлекса[®] уменьшилась на 14,7 и 17,2 % соответственно. Средняя площадь бляшки при включении в исследование, через

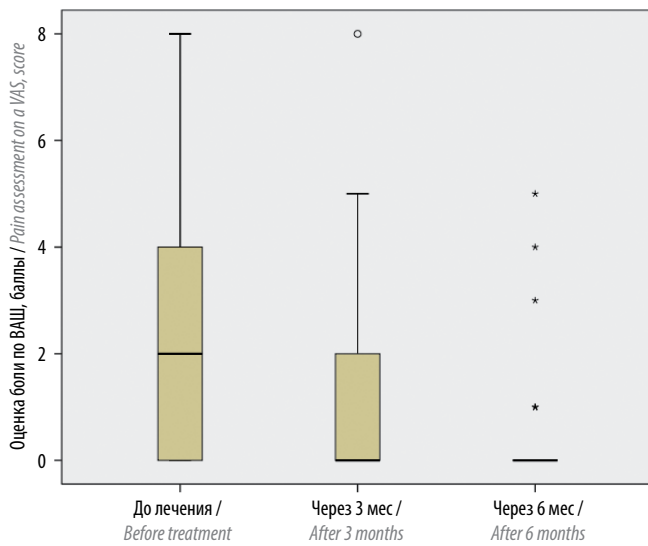


Рис. 1. Динамика оценки интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на фоне приема комплекса Пейрофлекс®. *Выбросы значений >5 стандартных отклонений

Fig. 1. Dynamics of pain intensity assessment on a visual-analog scale (VAS) during taking a complex drug Peyroflex®. *Outliers of values >5 standard deviations

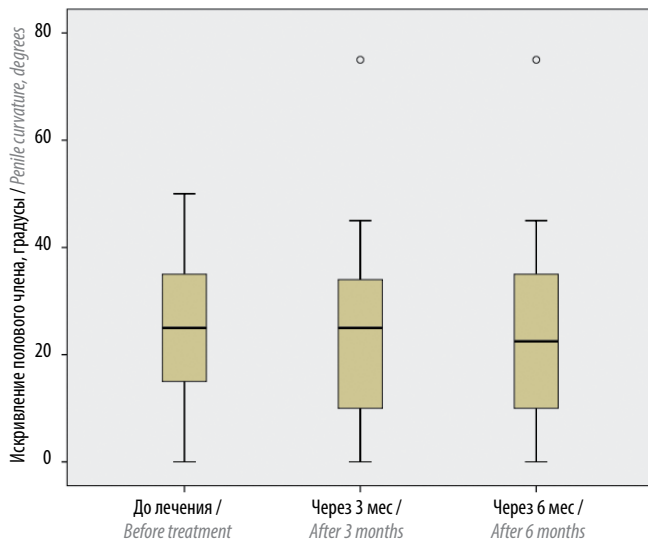


Рис. 2. Динамика выраженности искривления полового члена на фоне приема комплекса Пейрофлекс®

Fig. 2. Dynamics of the severity of penile curvature during taking a complex drug Peyroflex®

3 и 6 мес составила 164,3; 141,1 и 136,0 мм² соответственно ($p < 0,001$ при множественном сравнении) (рис. 3).

Обсуждение

Несмотря на десятилетия активных исследований, окончательная этиология и патофизиология болезни Пейрони до сих пор до конца не изучены.

Хотя хирургический метод остается «золотым стандартом» лечения тяжелых форм болезни Пейрони,

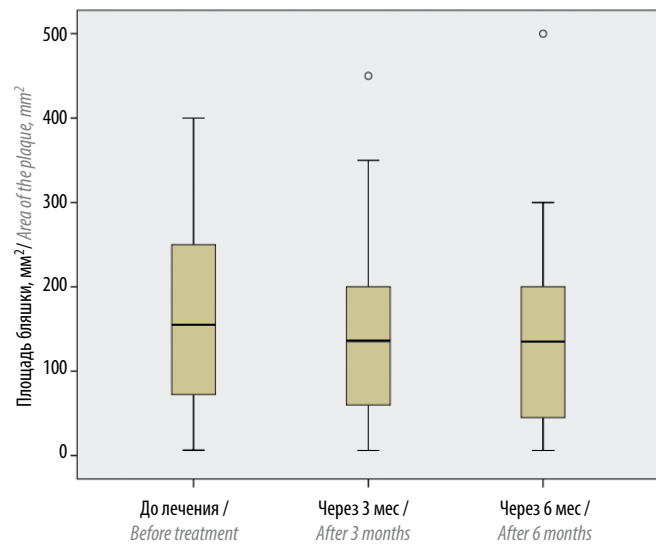


Рис. 3. Динамика изменения площади бляшки по результатам ультразвукового исследования на фоне приема комплекса Пейрофлекс®

Fig. 3. Dynamics of changes in the area of the plaque according to the results of ultrasound examination during taking a complex drug Peyroflex®

было предложено и применялось на практике огромное множество различных вариантов консервативной терапии, но доказательства их клинической эффективности зачастую очень скудны.

Попытки консервативного лечения болезни Пейрони предпринимались с тех пор, как она была впервые описана Франсуа Жиго де Ла Пейрони в 1743 г. За этот период в хорошо контролируемых исследованиях монотерапия каким-либо одним веществом не показала существенного эффекта. Тем не менее некоторые фундаментальные исследования поддерживают с научной точки зрения применение отдельных активных субстанций в активную фазу заболевания.

Парааминобензойная кислота, как и ее калиевая соль (парааминобензоат калия), много лет применяются для лечения фиброза различной локализации, например дерматомиозита и склеродермии. Предполагается, что их эффективность связана с уменьшением образования коллагена за счет снижения уровня серотонина, повышения активности моноаминоксидазы и ингибирования секреции гликозаминогликанов фибробластами [5]. Впервые применение соли парааминобензойной кислоты в лечении болезни Пейрони было предложено С.Ж. Зарафонетис и Т.М. Нограх еще в 1959 г. [17]. В 2005 г. мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное W. Weidner и соавт., показало, что применение парааминобензоата калия в течение 12 мес привело к достоверному уменьшению размера фиброзной бляшки по сравнению с плацебо с 259 до 142 мм². Существующее искривление не улучшилось под действием препарата ($p = 0,066$), но при сравнении развития

нового искривления или ухудшения ранее существовавшего искривления показано, что под действием парааминобензоата калия кривизна полового члена оставалась стабильной. При этом в группе плацебо кривизна полового члена значительно усугубилась в 32,5 % случаев ($p < 0,001$) [18]. В ряде других зарубежных исследований показано положительное влияние этих препаратов в отношении степени искривления в 58–82 % случаев [17, 19–21]. Наши собственные наблюдения подтверждают стабилизирующий эффект парааминобензойной кислоты на развитие искривления, по крайней мере в течение 6 мес.

Витамин Е – жирорастворимый витамин, обладающий выраженными противовоспалительным и антиоксидантным свойствами. Наиболее активная его форма – D- α -токоферол. Витамин Е инактивирует свободные радикалы, которые насыщают оксид азота (NO), тем самым поддерживая повышенный уровень активного оксида азота, что способствует правильному заживлению ран. Как средство для лечения болезни Пейрони витамин Е впервые был описан еще в 1948 г. [22]. Из-за его низкой стоимости и широкой доступности он остается наиболее часто назначаемым пероральным препаратом при болезни Пейрони. Несмотря на то что двойные слепые плацебо-контролируемые исследования монотерапии витамином Е не показали достоверного уменьшения искривления и площади фиброзной бляшки в опытных группах, противовоспалительный эффект способствует выраженному снижению боли в половом члене, в том числе за счет ингибирования транскрипции провоспалительных цитокинов и подавления активности циклооксигеназы 2 [23–26]. Именно высоким содержанием D- α -токоферола (1200 % от рекомендуемой нормы суточного потребления) мы объясняем выраженный анальгетический эффект Пейрофлекса® уже через 3 мес приема. Кроме того, его положительное действие усиливается при сочетании с другими противовоспалительными и противofибротическими компонентами [27, 28].

Механизм действия L-карнитина подобен действию витамина Е. Карнитин является ингибитором ацетил-коэнзима А, что снижает формирование свободных радикалов при клеточном стрессе, а также улучшает митохондриальные дыхательные процессы. В одном рандомизированном исследовании пациенты принимали L-карнитин или тамоксифен. Хотя в этом исследовании отсутствовала настоящая контрольная группа, мужчины, получавшие карнитин, продемонстрировали значительное уменьшение боли и измеренного искривления полового члена по сравнению с мужчинами в группе тамоксифена. Это улучшение было небольшим (7°), но статистически значимым ($p < 0,05$) [29]. Безусловно, необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования эффек-

тивности различных соединений L-карнитина при болезни Пейрони.

С учетом взаимодополняющего противofибротического, противовоспалительного действия вышеперечисленных компонентов представляется логичным, что уже появились результаты применения комплекса Пейрофлекс® в клинической практике. Так, относительно короткий курс Пейрофлекса® длительностью от 30 до 90 дней привел к положительному эффекту у 86 % пациентов: уменьшились площадь бляшек и искривление полового члена (см. таблицу) [30].

*Динамика степени искривления полового члена (по данным [30]), n (%)
Dynamics of the severity of penile curvature (according to [30]), n (%)*

Угол искривления, градусы Penile curvature, degrees	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
<10	4 (29)	7 (50)
10–20	8 (57)	7 (50)
20–30	2 (14)	0 (0)
Всего <i>Total</i>	14 (100)	14 (100)

Сочетание Пейрофлекса®, экстракорпоральной ударно-волновой терапии и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в течение 40 дней приводило к уменьшению боли в половом члене у 100 % пациентов, уменьшению среднего угла искривления в среднем на $3,4^\circ$, средней площади бляшки – на 35 %. У 30 % пациентов отмечен полный регресс заболевания.

По этой причине мы считаем целесообразным включение в схему лечения активной фазы болезни Пейрони недорогих, хорошо переносимых и показавших свою эффективность пероральных агентов, таких как парааминобензойная кислота, витамин Е и L-карнитин тартрат.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования в целом согласуются с данными литературы об эффективности как непосредственно комплекса Пейрофлекс®, так и его отдельных компонентов при активной фазе болезни Пейрони.

Применение Пейрофлекса® в течение 6 мес показало стабилизацию степени искривления на одном уровне, уменьшение площади фиброзной бляшки и выраженное уменьшение боли в половом члене. У части пациентов это дает возможность отказаться от выполнения оперативного вмешательства после стабилизации состояния.



Полученные результаты позволяют нам рекомендовать применение Пейрофлекса® в активной фазе болезни Пейрони как в виде монотерапии, так

и в комплексе с другими методами лечения (экстракорпоральная ударно-волновая терапия, физиотерапия и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
Urology. Russian clinical guidelines. Ed. by U.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 496 p.
2. Chung E., Ralph D., Kagioglu A. et al. Evidence-based management guidelines on Peyronie's disease. *J Sex Med* 2016;13(6):905–23. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.04.062
3. Жуков О.Б., Васильев А.Э., Новиков М.Е. Повышение эффективности консервативной терапии болезни Пейрони. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(4):78–84. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-78-84
Zhukov O.B., Vasilyev A.E., Novikov M.E. Increasing effectiveness of conservative treatment of Peyronie's disease. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):78–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-78-84
4. Zargooshi J. Trauma as the cause of Peyronie's disease: penile fracture as a model of trauma. *J Urol* 2004;172(1):186–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000132144.71458.86
5. Moreland R.B., Nehra A. Pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14(5):406–10. DOI: 10.1016/j.aju.2013.06.006
6. Nehra A., Alterowitz R., Culkun D.J. et al. Peyronie's disease: AUA guideline. *J Urol* 2015;194(3):745–53. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.098
7. 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
8. Котов С.В., Юсуфов А.Г. Заместительная корпоропластика полового члена трансплантатом слизистой оболочки щеки – инцизия и графтинг (хирургическая техника). *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(4):68–71. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-68-71
Kotov S.V., Yusufov A.G. Penilecorporoplasty using buccal mucosa graft: incision and grafting (surgical technique). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(4):68–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-68-71
9. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В. и др. Отдаленные результаты корпоропластики при болезни Пейрони. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(4):39–45. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-39-45
Gamidov S.I., Popkov V.M., Shatylo T.V. Long-term results of corporoplasty in Peyronie's disease. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):39–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-39-45
10. Fojecki G.L., Tiessen S., Osther P.J.S. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J Urol* 2017;35(1):1–9. DOI: 10.1007/s00345-016-1834-2
11. Gao L., Qian S., Tang Z. et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2016;28(5):161–6. DOI: 10.1038/ijir.2016.24
12. Fode M., Hatzichristodoulou G., Serefoğlu E.C. et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol* 2017;14(10):593–606. DOI: 10.1038/nrurol.2017.119
13. Inal T., Tokatli Z., Akand M. et al. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006;67(5):1038–42. DOI: 10.1016/j.urology.2005.11.005
14. Safarinejad M.R. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2004;16(3):238–43. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901185
15. Rehman J., Benet A., Melman A. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998;51(4):620–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00700-0
16. Hauck E.W., Bschleipfer T., Haag S. et al. [Assessment among German urologists of various conservative treatment modalities for Peyronie's disease. Results of a survey (In German)]. *Urologe A* 2005;44(10):1189–6. DOI: 10.1007/s00120-005-0867-8
17. Zarafonitis C.J., Horrax T.M. Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba). *J Urol* 1959;81(6):770–2. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)66108-1
18. Weidner W., Hauck E.W., Schnitker J. et al. Potassium paraaminobenzoate (POTABATM) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005;47(4):530–6. DOI: 10.1016/j.euro.2004.12.022
19. Hasche-Klunder R. [Treatment of peyronie's disease with paraaminobenzoic potassium (POTOBA) (author's transl). (In German)]. *Urologe A* 1978;17(4):224–7. PMID: 308273.
20. Riley A. Peyronie's disease – a report on a series of 18 patients treated with potassium para-aminobenzoate. *BRJ Sex Med* 1979;6:29–33.
21. Carson C.C. Potassium para-aminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective? *Tech Urol* 1997;3(3):135–9. PMID: 9422444.
22. Scott W.W., Scardino P.L. A new concept in the treatment of Peyronie's disease. *South Med J* 1948;41(2):173–7.
23. Chesney J. Peyronie's disease. *Br J Urol* 1975;47:209–18. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1975.tb03950.x
24. Pryor J., Farrell C. Controlled clinical trial of vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol Med* 1983;9:41–5.
25. Safarinejad M.R., Hosseini S.Y., Kolahi A.A. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1398–403; discussion 1403. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.162
26. Jiang Q., Yin X., Lill M.A. et al. Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(51):20464–9. DOI: 10.1073/pnas.0810962106
27. Halal A.A., Geavlete P., Ceban E. Pharmacological therapy in patients diagnosed with Peyronie's disease. *J Med Life* 2012;5(2):192–5. PMID: 22802890.
28. Paulis G., Brancato T., D'Ascenzo R. et al. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology* 2013;1(1):120–8. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00007.x
29. Biagiotti G., Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001;88(1):63–7. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02241.x



30. 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

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

Вклад авторов

П.С. Кызласов: разработка дизайна и концепции исследования, научное рецензирование;
Е.С. Губанов, Е.А. Гринь, Н.А. Нашивочникова: сбор данных для анализа;
С.С. Красняк: написание текста рукописи, статистическая обработка данных.

Author's contribution

P.S. Kyzlasov: research concept, research design development, scientific review;
E.S. Gubanov, E.A. Grin, N.A. Nashivochnikova: obtaining data for analysis;
S.S. Krasnyak: article writing, statistical analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.С. Кызласов / P.S. Kyzlasov: <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>
Е.С. Губанов / E.S. Gubanov: <https://orcid.org/0000-0003-3522-1607>
Е.А. Гринь / E.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0002-8685-6525>
Н.А. Нашивочникова / N.A. Nashivochnikova: <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>
С.С. Красняк / S.S. Krasnyak: <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

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. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Эффективность системного подхода в комплексном лечении конгестивного простатита с синдромом хронической тазовой боли

И.В. Тихонов^{1, 2}, И.И. Титяев³, Д.С. Касьянов³, Р.Х. Чекушин⁴, К.В. Удалов³

¹КГБУЗ «Городская больница № 3, г. Барнаул»; Россия, 656023 Барнаул, ул. Германа Титова, 29;

²ООО «Санаторий-профилакторий «Станкостроитель»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Тихонова, 33б;

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6;

⁴ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер»; Россия, 650025 Кемерово, ул. Рукавишниковая, 21

Контакты: Денис Сергеевич Касьянов kasyanovds@mail.ru

Введение. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли остается актуальной урологической проблемой из-за неудовлетворительных результатов лечения.

Цель исследования – оценить эффективность комплексной терапии хронического простатита с использованием специальных физиотерапевтических способов воздействия.

Материалы и методы. В клиническом исследовании приняли участие 49 больных в возрасте от 22 до 47 лет с конгестивным простатитом, которые были распределены в 2 группы. В 1-й группе ($n = 27$) больные получали основной лечебный комплекс – массаж предстательной железы, магнитотерапию транскраниально и промежностно, лазеротерапию трансректально, хлорэтиловые аппликации на ромб Михаэлиса; во 2-й группе ($n = 22$) – массаж предстательной железы и препарат лонгидаза в суппозиториях ректально. Обе группы больных получали стандартное фоновое санаторно-курортное лечение.

Результаты. По окончании 14-дневного курса лечения в 1-й группе отмечены: исчезновение синдрома хронической тазовой боли – у 65 % больных ($p < 0,05$), у остальных – существенное уменьшение его интенсивности; снижение ирритации – у 75 % ($p < 0,05$); улучшение показателей кровотока: линейная пиковая скорость увеличилась на 47,3 %; уменьшение объема предстательной железы, составившее 37 % ($p < 0,05$); нормализация лабораторных показателей секрета предстательной железы; снижение общего балла по опроснику NIH-CPSI (индекс симптомов хронического простатита) на 49,4 % ($p < 0,05$). Во 2-й группе исчезновение синдрома хронической тазовой боли отмечено у 9 % больных ($p > 0,05$), у остальных не наблюдалось существенной динамики.

Заключение. Последовательное использование комплекса физиотерапевтических процедур с минимальными временными промежутками между ними и направленным воздействием синергических факторов не только на проблемные зоны, но и на центральные механизмы вегетативной автономной регуляции, затрагивая эмоциональную сферу пациента, приводит к уменьшению тазовой боли, которая является ведущим синдромом в клинической картине хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, конгестия, клинические проявления хронического простатита, тазовая боль, комплексная физиотерапия

Для цитирования: Тихонов И.В., Титяев И.И., Касьянов Д.С. и др. Эффективность системного подхода в комплексном лечении конгестивного простатита с синдромом хронической тазовой боли. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):109–114. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-109-114

The effectiveness of a systematic approach in the complex treatment of congestive prostatitis with chronic pelvic pain syndrome

I.V. Tikhonov^{1, 2}, I.I. Tityaev³, D.S. Kasyanov³, R.H. Chekushin⁴, K.V. Udalov³

¹Barnaul City Hospital No. 3; 29 Germana Titova St., Barnaul 656023, Russia;

²Sanatorium-dispensary "Stankostroitel"; 33b Tikhonova St., Barnaul 656045, Russia;

³Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1; 6 Zaleskogo St., Novosibirsk, Russia;

⁴Kuzbass Clinical Skin and Venerological Dispansary; 21 Rukavishnikova St., Kemerovo 650025, Russia

Contacts: Denis Sergeevich Kasyanov kasyanovds@mail.ru

Background. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome remains an urgent urological problem due to unsatisfactory treatment results.

Aim. To evaluate the effectiveness of complex therapy of chronic prostatitis using special physiotherapeutic methods of exposure.

Materials and methods. The clinical study involved 49 patients aged 22 to 47 years with congestive prostatitis. Two groups were made up of them: group 1 ($n = 27$) received the main treatment complex – prostate massage, magnetic therapy transcranially and perineally, laser therapy transrectally, chloroethyl applications on the Michaelis rhombus; group 2 ($n = 22$) – prostate massage and longidase in suppositories rectally. Both groups of patients received standard background spa treatment.

Results. At the end of the 14th day course of treatment in group 1 the disappearance of chronic pelvic pain syndrome was noted in 65 % of patients ($p < 0.05$), in the rest – a significant decrease in its intensity; a decrease in irrigation – in 75 % ($p < 0.05$); improved blood flow indicators: linear peak velocity increased by 47.3 %; a decrease in prostate volume was 37 % ($p < 0.05$). The laboratory parameters of prostate secretion have normalized. According to the NIH-CPSI questionnaire, the overall score decreased by 49.4 % ($p < 0.05$). In group 2, the disappearance of was noted in 9 % ($p > 0.05$), in the rest without significant dynamics.

Conclusion. Consistent use of a complex of physiotherapeutic procedures with minimal time intervals between them with a directed effect of synergistic factors not only on problem areas, but also on the central mechanisms of autonomic regulation, affecting the emotional sphere of the patient, leads to a decrease in pelvic pain, which is the leading syndrome in the clinical picture of chronic prostatitis.

Keywords: chronic prostatitis, congestia, clinical manifestations of chronic prostatitis, pelvic pain, complex physiotherapy

For citation: Tikhonov I.V., Tityaev I.I., Kasyanov D.S. et al. The effectiveness of a systematic approach in the complex treatment of congestive prostatitis with chronic pelvic pain syndrome. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):109–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-109-114

Введение

Хронический простатит (ХП) в настоящее время остается самым распространенным, слабо изученным и плохо поддающимся коррекции заболеванием мужчин молодого и среднего возраста [1–5]. Распространенность ХП в мире колеблется от 2,2 до 9,7 % [4], в США ХП является причиной 8 % всех обращений к урологу [6]. На протяжении последних лет наблюдается прогрессирующее увеличение частоты заболевания [6–9]. Поэтому крайне важным становится не только медицинское, но и социальное решение этой проблемы.

В основе возникновения и прогрессирования ХП вне зависимости от первопричины лежат микроциркуляторные сдвиги (полнокровие и стаз) в предстательной железе (ПЖ) в результате стойкой флебогипертензии [10, 11], следствием чего является формирование длительно существующей конгестии (ее циркуляторного и секреторного застоя), что препятствует быстрой ликвидации воспаления и обуславливает физиологические предпосылки для прогрессирования болезни и ее дальнейшей «хронизации» [12, 13].

На сегодняшний день не существует способа медикаментозной терапии ХП, имеющего долгосрочную эффективность [12]. Объяснение этому простое: наличие стойких дисциркуляторных расстройств в малом тазу, вызванных венозным застоем, которые надежно блокируют транспортную функцию не только самой ПЖ, но и всего ее тканевого микрорайона, включающего лимфоденирующийся комплекс. Эффективность

консервативного лечения ХП значительно возрастает, когда в терапевтический комплекс включены факторы физиотерапии с использованием местных способов воздействия [10, 11, 14].

В настоящее время большое распространение получил принцип классификации UPOINT, который осуществляется согласно 6 клинически определенным областям – доменам: мочевой, психосоциальный, органоспецифический, инфекционный, неврологический, болевой [9]. Особое место в этом отношении занимает ХП с синдромом хронической тазовой боли, соответствующий категории ППВ по классификации Национальных институтов здоровья США (NIH) (исходя из частоты бактериального простатита – около 10 %). Такой подход дает возможность учесть в ходе лечебно-диагностического процесса многофакторную патофизиологию заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность комплексной терапии ХП с использованием специальных физиотерапевтических способов воздействия.

Материалы и методы

Клиническую часть исследования проводили на базе санатория-профилактория «Станкостроитель» (г. Барнаул). Под наблюдением находились 49 больных в возрасте от 22 до 47 лет, страдающих ХП с выраженными конгестивными изменениями в структуре ПЖ. Всем пациентам было предложено тестирование по общепринятому опроснику NIH-CPSI (National

Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, индекс симптомов хронического простатита), средний балл по которому составил $32,6 \pm 2,4$. Все исследования выполнены после получения информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации с учетом поясняющего примечания к ст. 29, одобренного Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (Вашингтон, 2002).

У всех пациентов присутствовал синдром хронической тазовой боли (различной интенсивности и локализации); отмечалось расстройство мочеиспускания и сексуальных функций (эректильной, копулятивной либо их сочетание); в лабораторных показателях микроскопии секрета ПЖ было выявлено повышение количества лейкоцитов, уменьшение содержания лецитиновых зерен.

По данным ультразвукового исследования, размеры ПЖ составили в среднем $28,8 \pm 2,9$ см³, структура – диффузно неоднородная за счет участков повышенной и пониженной эхогенности с очагами фиброза. Почти у 30 % пациентов отмечены одиночные или множественные кальцинаты диаметром от 0,1 до 0,4 см.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 27$) пациенты получали основной лечебный комплекс, проводимый по «каскадному» принципу (с минимальными промежутками времени между отдельными факторами воздействия), который включал:

- массаж ПЖ (с давлением пальца на железу не более $1,4$ кг/см² в течение 1,5–2 мин – для улучшения гемо-, лимфо-, микроциркуляции) с последующим введением лонгидазы (трансректально в суппозиториях);
- низкочастотную магнитотерапию на общепризнанном аппарате «АМО-АТОС» (ООО «ТРИМА», Россия) с использованием приставки «Оголовье» транскраниально (влияя на вегетативные подкорковые центры, битемпорально), а также цилиндрического и промежностного индукторов – с возможностью осуществления одновременного воздействия на регионарные лимфатические узлы и промежность (в проекции ПЖ) трансдермально (в течение 20 мин);
- низкоинтенсивную импульсную лазеротерапию трансректально (низкочастотный Ge-Ne лазер красного спектра в расфокусированном режиме вдоль рабочей поверхности световода с использованием специального адаптера) на общепризнанном физиотерапевтическом аппарате «ЛАСТ-02» (ООО «ТРИМА», Россия) (в течение 10 мин);
- хлорэтиловые аппликации на ромб Михаэлиса (в течение 5 мин).

Пациенты 2-й группы ($n = 22$) получали только традиционный ректальный пальцевый массаж ПЖ и препарат лонгидаза (в суппозиториях).

Лечение проводилось ежедневно в течение 14 дней. При необходимости пациентам обеих групп через 3–4 сеанса лечебных комплексов назначалась антибактериальная терапия в качестве медикаментозного «прикрытия» умеренных обострений, вызванных совокупной «нагрузочностью» факторов воздействия.

Все пациенты получали фоновое санаторное лечение: климато-, арома-, спелео-, аэроионотерапию, гидробальнеологические процедуры, ручной массаж поясничной зоны.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США) и MS Office Excel 2017 (Microsoft, США). Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Корреляционный анализ по Пирсону выполняли с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Для использованных методов был установлен уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах практически у всех больных наблюдалось улучшение общего самочувствия. В 1-й группе к окончанию курса лечения исчезновение синдрома хронической тазовой боли наблюдалось у 65 % больных ($p < 0,05$), у остальных – существенное уменьшение ее интенсивности ($p < 0,05$); снижение выраженности дизурического синдрома было отмечено у 75 % больных ($p < 0,05$). По результатам ректального осмотра у пациентов этой группы отмечены улучшение структуры ПЖ, отсутствие болезненности при пальпации. Кроме того, нормализовались лабораторные показатели секрета ПЖ, что выражалось в значительном снижении уровня лейкоцитов и увеличении количества лецитиновых зерен ($p < 0,05$). Во 2-й группе исчезновение синдрома хронической тазовой боли было отмечено у 9 % больных ($p > 0,05$), у 17 % – его уменьшение ($p > 0,05$), у остальных 74 % не наблюдалось существенной динамики, что статистически достоверно отличалось от показателей 1-й группы к моменту окончания лечения ($p < 0,05$). Восстановление либидо и улучшение сексуальной функции наблюдалось у всех больных 1-й группы, что достоверно превышало этот показатель у больных 2-й группы (на 64 %; $p < 0,05$).

По данным ультразвукового исследования ПЖ с доплерографией у больных 1-й группы выявлено достоверное улучшение показателей кровотока (особенно у лиц с наиболее выраженной конгестией в начале лечения): увеличение линейной пиковой скорости в среднем на 47,3 % (до лечения – $8,61 \pm 0,91$ см/с, после лечения – $16,31 \pm 1,53$ см/с; $p < 0,05$). Уменьшение объема ПЖ в этой группе составило 37 % ($p < 0,05$). Изменения у больных 2-й группы не носили достоверного характера.

В 1-й группе отмечено уменьшение общего балла по опроснику NIH-CPSI на 49,4 % ($p < 0,05$), что

свидетельствовало о положительной динамике, в то время как во 2-й группе показатель достоверно не изменился (см. таблицу).

Использованный нами комплексный подход при лечении пациентов 1-й группы был основан на максимальной биодоступности за счет патогенетически обоснованного таргетного воздействия, принципе синергизма и наименьшей совокупной нагрузочности воздействий на ткань ПЖ, область малого таза и организм в целом.

Деликатный массаж ПЖ с оптимальной пальцевой компрессией в начале лечебного комплекса (в 1-й группе больных) явился инициальным триггером для снятия венозно-лимфатического застоя. Обоснованным также было последовательное использование в обеих группах общепризнанного фармацевтического препарата лонгидаза (в виде ректальных свечей), оказывающего не только положительный метаболический и сосудистый эффекты на ткань ПЖ, но и купирующего механическую «нагрузочность» от предварительно проводимого ректального пальцевого массажа ПЖ.

Применение рефлекторно-сегментарных лечебных методик при синдроме тазовой боли является общепризнанным и клинически апробировано нами в ходе предыдущих клинических исследований [15]. В этой серии клинических исследований в предложенном нами основном лечебном комплексе были использованы хлорэтиловые орошения биологически активной зоны (ромба Михаэлиса) для создания эффективной и безопасной ганглионарной блокады и ликвидации триггерных зон мышечного напряжения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

В настоящем клиническом исследовании аппарат «АМО-АТОС» применен в комбинированной методике низкочастотной магнитотерапии. Он явился основным фактором лечебного воздействия, содержащим элемент общей магнитотерапии (благодаря использованию приставки «Оголовье» транскраниально, битемпорально), который позволил прицельно, с минимальной электромагнитной «нагрузочностью» на ткани оказывать синхронизирующее воздействие по отношению к α - и β -ритмам головного мозга пациента, что способствовало снижению уровня тревожности в условиях стабилизации подкорковых взаимодействий автономной вегетативной саморегуляции [15]. Эффективность общей магнитотерапии (у больных 1-й группы) была улучшена благодаря одновременному использованию специальных индукторов к аппарату «АМО-АТОС» трансдермально – в проекции ПЖ и ее регионарных лимфатических узлов.

Последовательное применение местной магнитотерапии (в 1-й группе больных) обосновано их эффективностью как при совместном использовании, так и в качестве монотерапии у больных ХП, показанной нами ранее на клиническом материале [10, 11, 15], а также результатами наших морфологических исследований с использованием оригинальной экспериментальной модели конгестивного простатита (на лабораторных животных (крысах-самцах Вистар), подвергшихся коррекции вышеупомянутыми факторами физического воздействия) [11]. В результате коррекции экспериментальной флегмогипертензии (в течение 2 нед начиная с 8-х суток от момента ее создания) было отмечено восстановление паренхиматозно-стромального

Показатели эффективности используемой терапии у больных с конгестивным простатитом согласно шкале NIH-CPSI, баллы
 Indicators of the effectiveness of therapy used in patients with congestive prostatitis according to the NIH-CPSI, points

Домен Domain	1-я группа (n = 27) Group 1 (n = 27)		2-я группа (n = 22) Group 2 (n = 22)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
I. Боль I. Pain	16,2 ± 3,6	8,2 ± 3,6	16,8 ± 3,2	15,1 ± 3,62
II. Мочеиспускание II. Urination	7,2 ± 1,4	3,7 ± 1,0	6,8 ± 1,3	5,9 ± 1,3
III. Влияние симптомов на жизнь III. Impact of symptoms	4,9 ± 0,8	2,5 ± 0,5	4,7 ± 0,8	4,3 ± 0,8
IV. Качество жизни IV. Quality of life	4,4 ± 0,4	1,8 ± 0,2	4,2 ± 0,4	2,9 ± 0,3
Общая сумма баллов <i>Total score</i>	32,7	16,2	32,5	28,2

Примечание. NIH-CPSI – индекс симптомов хронического простатита Национальных институтов здоровья США.
 Note. NIH-CPSI – National Institutes Health Chronic Prostatitis Symptom Index.

отношения в ПЖ с нормализацией в ней площадей артериол и венул, улучшением гемоциркуляции в области всего малого таза (за счет увеличения венозного оттока). В регионарных лимфатических узлах произошли структурно-функциональные преобразования, свидетельствовавшие об активации их дренажно-детоксикационной функции, что сопровождалось уменьшением площади коркового вещества и увеличением мозгового (за счет площади мозговых тяжей, мозговых и особенно краевых синусов) со значительным возрастанием транспортной функции [11].

Все вышеописанные структурно-функциональные изменения ткани ПЖ и ее лимфодренажного комплекса свидетельствовали о включении мощных компенсаторно-приспособительных реакций региона малого таза и формировании специфического структурного следа адаптации к используемым факторам коррекции (магнито-, лазеротерапии) благодаря реализации физиологического потенциала тканей.

Примечательно, что на 21-е сутки хронической экспериментальной флебогипертензии без коррекции у животных (крысы Вистар) также развивались компенсаторно-приспособительные реакции, которые сводились к склерозированию глубоких отделов коркового вещества регионарных лимфатических узлов ПЖ (особенно тазовых), а также к структурным преобразованиям, свидетельствовавшим о компенсаторной гипертрофии их В-зависимой зоны, ответственной за гуморальное звено иммунного ответа (с истощением ее функциональной активности, сопровождавшейся увеличением площади вторичных лимфоидных узелков, коркового плато, мозговых тяжей). В подздошных лимфатических узлах наблюдались неполное восстановление соотношения тяжей и синусов в мозговом веществе, признаки склерозирования стромы лимфатического узла с прорастанием грубой волокнистой соединительной ткани в капсулу, увеличением числа ретикулярных клеток в мозговых тяжах и синусах. В паренхиме ПЖ (в динамике развития периода

компенсации флебогипертензии — с 7-х по 21-е сутки) отмечено постепенное сужение артериол и венул, сопровождавшееся отеком паренхимы, дезорганизацией ее структуры (со сдавливанием собственных желез паренхимы на 3-и сутки, расширением просвета концевых секреторных отделов собственных желез, застоем секрета на 7–21-е сутки венозного застоя), разрастанием волокнистой соединительной ткани в строме органа [10].

Из вышеизложенного понятно, что такая реакция тканей направлена на сохранение ее жизнеспособности, но с гораздо большей «ценой» адаптации (по сравнению с группой с физиокоррекцией), обусловленной необратимым снижением функционального резерва тканей. Такие (либо похожие на них) изменения тканевого микрорайона ПЖ происходят у контингента андрологических больных при отсутствии полноценного лечения ХП, сопровождающегося выраженной конгестией.

Заключение

Технология объективной оценки состояния пациентов основана на группировке симптомокомплексов по доменам, что позволяет определять степень значимости каждого из содружественных звеньев общего патогенетического процесса. Клиническая картина у больных с конгестивным простатитом наряду с типичной локальной болезненностью, как правило, включает корешковую симптоматику, которая очень часто имеет иррадирующий характер и «маскируется» под другую патологию, к этому следует добавить выраженную психогению у данного континента больных.

Каскадный метод лечения предусматривает последовательное использование комплекса физиотерапевтических процедур (с минимальными временными промежутками между ними) с направленным воздействием синергичных факторов не только на проекционные проблемные зоны, но и на центральные механизмы вегетативной автономной регуляции, затрагивая, таким образом, эмоциональную сферу пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 2010. 304 с.
Molochkov V.A., Ilyin I.I. Chronic urethrogenic prostatitis. Moscow: Meditsina, 2010. 304 p. (In Russ.).
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. Под ред. А.Я. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2011. 512 с.
Rational pharmacotherapy of skin diseases and sexually transmitted infections. A guide for practicing physicians. Ed. by A.Ya. Kubanova, V.I. Kisina. Moscow: Litterra, 2011. 512 p. (In Russ.).
3. Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы. Исследования и практика в медицине 2019;6(3):87–97.
DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8
Kulchenko N.G., Yatsenko Ye.V. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal 2019;6(3):87–97.
DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8
4. Vermassen T., Van Praet C., Poelaert F. et al. Diagnostic accuracy of urinary prostate protein glycosylation profiling in prostatitis diagnosis. Bohemia Medica 2015;25(3):439–49.
DOI: 10.11613/BM.2015.045
5. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. Res Rep Urol 2018;10:75–87. DOI: 10.2147/RRU.S170400

6. Suskind A.M., Berry S.H., Ewing B.A. et al. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol* 2013;189(1):141–5. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.088
7. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Котенко Д.В. и др. Особенности симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин Московского региона. Результаты эпидемиологического исследования. *Урология* 2018;3:20–9. DOI: 10.18565/urology.2018.3.20-28
Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Kotenko D.V. et al. Specific features of lower urinary tract symptoms in men the Moscow region. Results of the epidemiological study. *Urologiya = Urology* 2018;3: 20–9. DOI: 10.18565/urology.2018.3.20-28
8. Простатит. Под ред. П.А. Щеплева. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 232 с.
Prostatitis. Ed. by P.A. Shcheplev. M.: MEDpress-inform, 2007. 232 p. (In Russ.).
9. Шпилея Е.С. Классификация UPOINT: особенности и преимущества. *Вестник Российского общества урологов* 2019;2:10. Shpilena E.S. Classification of UPOINT: features and advantages. *Vestnik Rossiyskogo obshchestva urologov = Bulletin of the Russian Society of Urologists* 2019;2:10. (In Russ.).
10. Бородин Ю.И., Тихонов И.В., Асташов В.В. и др. Регионарные лимфатические узлы простаты при экспериментальном венозном застое органов малого таза. *Морфологические ведомости* 2006;1–2:25–8.
Borodin Yu.I., Tikhonov I.V., Astashov V.V. et al. Regional lymph nodes of the prostate in experimental venous stagnation of the pelvic organs. *Morfologicheskiye vedomosty = Morphological Newsletter* 2006;1–2:25–8.
11. Тихонов И.В. Регионарные лимфатические узлы простаты в норме, при венозном застое в малом тазу и в условиях физио- и фитокоррекции (анатомо-экспериментальное исследование). *Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2008. 358 с.*
Tikhonov I.V. Regional lymph nodes of the prostate are normal, with venous stagnation in the pelvis and under conditions of physio- and phytocorrection (anatomical and experimental study). Dissertation for the degree of doctor of medical sciences. Novosibirsk, 2008. 358 p. (In Russ.).
12. Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Эфферентная и квантовая терапия в урологии. М.: МИА, 2003. 228 с.
Neymark A.I., Neymark B.A. Efferent and quantum therapy in urology. Moscow: MIA, 2003. 228 p. (In Russ.).
13. Кузьменко В.В., Неймарк А.И., Кузьменко А.В., Неймарк Б.А. Озонотерапия в урологии. Воронеж, 2009. 508 с.
Kuzmenko V.V., Neymark A.I., Kuzmenko A.V., Neymark B.A. Ozone therapy in urology. Voronezh, 2009. 508 p. (In Russ.).
14. Чураков А.А., Шильман А.А., Райгородский Ю.М. и др. Сочетание общей и местной магнитотерапии при лечении хронического простатита. В кн.: Клиническое обоснование эффективности физиотерапии с помощью аппаратного комплекса АМУС-01-«Интрамаг» в практике уролога, дерматовенеролога и репродуктолога. Сб. избр. ст. Вып. 1. Под ред. Шаплыгина Л.В., Глыбочко П.В., Райгородского Ю.М. Саратов, 2007. С. 209–220.
Churakov A.A., Shilman A.A., Raigorodsky Yu.M. et al. Combination of general and local magnetotherapy in the treatment of chronic prostatitis. In: Clinical justification of the effectiveness of physiotherapy using the hardware complex AMUS-01-“Intramag” in the practice of a urologist, dermatovenerologist and reproductologist. Collection of selected articles. Issue 1. Ed. by Shaplygin L.V., Glybochko P.V., Raigorodsky Yu.M. Saratov, 2007. Pp. 209–220.
15. Тихонов И.В., Титяев И.И., Касьянов Д.С., Чекушин Р.Х. Применение пантогематогена сухого для лечения пациентов с дисциркуляторными расстройствами при хроническом простатите (экспериментально-клиническое исследование). *Урологические ведомости* 2021;11(1):63–8.
Tikhonov I.V., Tityaev I.I., Kasyanov D.S., Chekushin R.H. Application of pantohepatogen dry for treatment of discirculatory disorders in chronic prostatitis (experimental and clinical study). *Urologicheskiye vedomosty = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(1):63–8. (In Russ.).

Вклад авторов

И.В. Тихонов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.И. Титяев: написание текста статьи, научное консультирование;

Д.С. Касьянов: обследование пациентов, выполнение лечебных процедур, анализ полученных данных (в том числе статистический);

Р.Х. Чекушин: научное редактирование и консультирование;

К.В. Удалов: сбор данных для анализа.

Authors' contributions

I.V. Tikhonov: review of publications on the topic of the article, article writing;

I.I. Tityaev: article writing, scientific consulting;

D.S. Kasyanov: examination of patients, performance of medical procedures, analysis of the data obtained (including statistical);

R.H. Chekushin: scientific editing and consulting;

K.V. Udalov: data collection for 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. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации с учетом поясняющего примечания к ст. 29, одобренного Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (Вашингтон, 2002). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was performed in accordance with the ethical norms of the Helsinki Declaration, taking into account the explanatory note to Article 29, approved by the General Assembly of the World Medical Association (Washington, 2002). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.11.2021. Принята к публикации: 22.06.2022.

Article received: 21.11.2021. Accepted for publication: 22.06.2022.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-115-121



Новый метод латеральной фиксации шейки мочевого пузыря при робот-ассистированной радикальной простатэктомии для улучшения раннего удержания мочи

М.С. Мосоян, Д.А. Федоров, А.А. Васильев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контакты: Мкртчич Семенович Мосоян moso03@yandex.ru

Введение. Разработка новых хирургических методик в последнее время направлена на улучшение не только онкологических, но и функциональных исходов радикальной простатэктомии. Сохранение удержания мочи после радикального хирургического лечения остается важным аспектом, поскольку имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как может значительно влиять на качество жизни пациента.

Цель работы – описать новую хирургическую технику латеральной фиксации шейки мочевого пузыря с использованием аутокани при робот-ассистированной радикальной простатэктомии, оценить ее эффективность и безопасность.

Материалы и методы. С февраля по ноябрь 2020 г. 20 пациентам с локализованным раком предстательной железы была выполнена радикальная робот-ассистированная простатэктомия. Все операции проведены в одном медицинском центре, одним опытным роботическим хирургом (опыт более 1000 робот-ассистированных вмешательств). Реконструкция выполнялась после наложения уретроцистоанастомоза путем боковой фиксации шейки мочевого пузыря лоскутами из аутокани внутритазовой фасции. Обязательным условием являлось сохранение пубопростатических связок, внутритазовой фасции и лонно-промежностных мышц. Проводилась оценка длительности операции (консольное время и длительность выполнения реконструкции), объема интраоперационной кровопотери, периоперационных осложнений по Clavien–Dindo, времени до удаления уретрального катетера, длительности пребывания пациента в стационаре, онкологических результатов (стадия pT, наличие/отсутствие хирургического края), наличия немедленного удержания мочи, а также сохранения удержания мочи в течение 3 мес.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила 142 (115–168) мин, среднее консольное время – 64 (50–98) мин, длительность этапа латеральной фиксации – 3,5 (2–5,5) мин. Осложнений III–V степени по Clavien–Dindo зарегистрировано не было. Уретральный катетер удален на 7-е сутки после оперативного вмешательства во всех случаях. Немедленное удержание мочи было отмечено у 15 (75 %) пациентов, раннее удержание мочи – у 5 (25 %) пациентов.

Выводы. Использование новой техники латеральной реконструкции при робот-ассистированной радикальной простатэктомии при помощи лоскутов внутритазовой фасции является безопасным и эффективным, позволяет улучшить функциональные исходы без влияния на онкологические результаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы, робот-ассистированная простатэктомия, реконструкция малого таза

Для цитирования: Мосоян М.С., Федоров Д.А., Васильев А.А. Новый метод латеральной фиксации шейки мочевого пузыря при робот-ассистированной радикальной простатэктомии для улучшения раннего удержания мочи. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):115–21. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-115-121

A novel method of bladder neck fixation during robot-assisted radical prostatectomy

M.S. Mosoyan, D.A. Fedorov, A.A. Vasiliev

V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Mkrтчич Semenovich Mosoyan moso03@yandex.ru

Background. Appearance of new surgical techniques are aimed to improve not only oncological, but also functional outcomes of radical prostatectomy. A good urinary continence after radical surgical treatment remains an important aspect with not only medical but also social significance, since it can significantly reduce the patient's quality of life.

Aim. To describe a new surgical technique of lateral fixation of the bladder neck using autotissue during robotic-assisted radical prostatectomy, to evaluate its efficacy and safety.

Materials and methods. From February till November 2020, 20 patients with localized prostate cancer underwent radical robot-assisted prostatectomy. All operations were performed in one medical center, by one experienced robotic surgeon (more than 1000 operations). After the imposition of vesicourethral anastomosis the reconstruction of pelvis was performed by lateral fixation of the vesical cervix with auto-tissue flaps of the intrapelvic fascia. A prerequisite was the preservation of the puboprostatic ligaments, endopelvic fascia and puboperineal muscles. The duration of the operation (console time and time of reconstruction), the volume of intraoperative blood loss, perioperative complications according to Clavien–Dindo, the duration of urethral catheter and the patient's length of hospital stay, oncological results (pT stage, presence/absence of a surgical margin), the presence of immediate continence, as well as continence 3 months postoperatively were assessed.

Results. The mean operative time was 142 (115–168) minutes, mean console time – 64 (50–98) minutes. The mean duration of lateral fixation stage was 3,5 (2–5,5) minutes. Urethral catheter was removed at 7th day postoperatively. There were no Clavien–Dindo group III–V complications registered. Immediate continence rate – 75 % (15 patients), early continence rate – 25 % (5 patients).

Conclusion. The use of a new technique of lateral reconstruction during robotic-assisted radical prostatectomy using endopelvic fascia flaps is safe and effective, it improves functional outcomes without affecting oncological results.

Keywords: prostate cancer, robotic prostatectomy, pelvic reconstruction

For citation: Mosoyan M.S., Fedorov D.A., Vasiliev A.A. A novel method of bladder neck fixation during robot-assisted radical prostatectomy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):115–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-115-121

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Согласно данным Американского онкологического общества, в 2019 г. зарегистрировано 191 930 новых случаев РПЖ и 30 488 летальных исходов от РПЖ [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в Российской Федерации в 2017 г. РПЖ занимает 2-е место (14,5 %), зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ и 12 565 летальных исходов [2].

На сегодняшний день общепризнанной хирургической методикой лечения РПЖ является радикальная простатэктомия, которую возможно выполнять открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом. При этом робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) ассоциируется с более низкими показателями госпитализации и кровопотери [3]. Оценка онкологических и функциональных исходов проводится с позиции терминов «трифекта» — онкологический контроль, удержание мочи и эректильная функция [4].

По данным последних исследований [5, 6], онкологические результаты при РАРП примерно сопоставимы и положительный хирургический край составляет 10–21,8 %. Эректильная функция наблюдается к 12-му месяцу после РАРП у 70–92 % пациентов, а полностью восстанавливается у 97–100 % к концу 18-го месяца [6]. Удержание мочи, по данным ряда авторов [6],

к концу 1-го месяца варьирует от 47 до 93 % случаев, удержание в течение 1-го месяца — от 23 до 84 %.

Разрабатываемые в последнее время новые хирургические методики направлены на улучшение не только онкологических, но и функциональных исходов, при этом сохранение континенции, особенно ранней, остается важным аспектом, поскольку имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Цель работы состояла в том, чтобы описать новую хирургическую технику латеральной фиксации шейки мочевого пузыря с использованием аутокани при РАРП, оценить ее безопасность и эффективность, в частности в отношении раннего удержания мочи.

Материалы и методы

В данное исследование были включены 20 пациентов с локализованным РПЖ, которым в период с февраля по ноябрь 2020 г. были выполнены РАРП в одном медицинском центре одним опытным роботическим хирургом (опыт более 1000 робот-ассистированных вмешательств). Все пациенты были проинформированы о проведении исследования и подписали соответствующее согласие. Демографические, а также предоперационные данные были сопоставимы у всех пациентов: возраст, индекс массы тела, исходный уровень простатического специфического антигена, сумма баллов по Глиссону, клиническая стадия cT, объем предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии, результаты по международным

опросникам IPSS (International Prostate Symptom Score, международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы), IIEF-5 (International Index of Erectile Function, международный индекс эректильной функции). Все операции были выполнены трансперитонеальным доступом с использованием анатомосберегающей техники (сохранение внутритазовой фасции, пубопростатических связок, ректоуретральных мышц).

Средний период наблюдения составил 6 мес. Оценивались следующие данные:

- периоперационные показатели (длительность операции, консольное время, средняя длительность этапа латеральной реконструкции, средний объем интраоперационной кровопотери);
- средняя длительность госпитализации (число послеоперационных койко-дней);
- среднее время до удаления уретрального катетера;
- периоперационные осложнения по Clavien—Dindo;
- основные онкологические результаты (сумма баллов по Глиссону и стадия pT по данным патогистологического исследования операционного материала, положительный хирургический край, наличие биохимического рецидива);
- показатели удержания мочи:
 - немедленное удержание, которое было определено как отсутствие подтекания мочи в 1-й день после удаления уретрального катетера на основании субъективной оценки пациента, а также кашлевой пробы;
 - раннее удержание, которое было определено как отсутствие подтекания мочи через 1–3 мес после операции в покое, а также при кашле, смехе, физической нагрузке, ходьбе, на основании международного опросника по недержанию мочи EPIC-26 short form (The Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form, расширенный индекс оценки качества жизни у пациентов с РПЖ (краткая форма));
 - отсутствие удержания мочи, которое было определено как наличие подтекания мочи при кашле, смехе, физической нагрузке, на основании данных международного опросника по недержанию мочи EPIC-26 short form и/или положительной кашлевой пробы, а также необходимость использования более одной урологической прокладки в день.

Описание хирургической техники. Операцию проводят с использованием робот-ассистированной технологии, в частности с помощью робота da Vinci, под эндотрахеальным наркозом. Больного укладывают на спину и выполняют лапароцентез в верхней либо нижней параумбиликальной точке. Через данный доступ вводится оптический троакары и выполняется карбоксиперитонеум, вводят 3 рабочих троакара da Vinci

и ассистентский порт латерально слева и справа от срединной линии по стандартной методике. Во время операции пациент располагается в положении Тренделенбурга (с опущенным краниальным и приподнятым каудальным концом). Вскрывается передняя стенка париетальной брюшины ниже пупка и осуществляется доступ в предпузырное (ретциево) пространство. Выделяется вентральная поверхность предстательной железы и шейки мочевого пузыря, при этом не вскрывается внутритазовая фасция и не пересекаются пубопростатические связки.

Следующим этапом осуществляется отсечение предстательной железы от шейки мочевого пузыря, после чего идет этап выделения задней поверхности предстательной железы, семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Семявыносящие протоки клипируются проксимально и пересекаются, семенные пузырьки выделяются полностью. Предстательную железу отделяют от окружающих тканей вдоль ее собственной капсулы (псевдокапсулы) с задней (дорсальной) и боковых поверхностей с сохранением фасции Денонвилле. Сосудистые ножки предстательной железы клипируются и пересекаются у основания. Затем выполняется дальнейшая диссекция латеральных поверхностей предстательной железы с сохранением (либо без сохранения) сосудисто-нервных пучков.

Далее выполняется апикальная диссекция, в ходе которой при выраженной геморрагии возможна перевязка дорсального сосудистого комплекса, что позволяет минимизировать кровопотерю на данном этапе. Затем предстательная железа отсекается от уретры и погружается в специальный лапароскопический эвакуатор. После тщательного гемостаза ложа удаленной предстательной железы формируется мочепузырно-уретральный анастомоз с использованием рассасывающегося шовного материала непрерывным швом на катетере Фолея 18 Ch. Уретральный катетер заменяется на аналогичный, осуществляется контроль герметичности анастомоза путем введения в мочевой пузырь по катетеру 100 мл физиологического раствора.

Следующим этапом выполняется латеральная фиксация шейки мочевого пузыря путем иссечения симметричных лоскутов из внутритазовой фасции, которые фиксируются к шейке мочевого пузыря с латеральных сторон, тем самым укрепляя уретроцистоанастомоз, что позволяет сохранить анатомию малого таза (которая была нарушена в ходе выделения мочевого пузыря, предстательной железы и уретры, удаления предстательной железы и семенных пузырьков), а также минимизировать мобильность задней стенки мочевого пузыря и, как следствие, обеспечить более раннее восстановление удержания мочи в послеоперационном периоде, особенно у пациентов с большим объемом предстательной железы, а также широким тазом (получен патент РФ № 2732707) (рис. 1) [7].



Рис. 1. Патент РФ № 2732707 «Способ проведения робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии с латеральной фиксацией шейки мочевого пузыря при лечении рака предстательной железы»

Fig. 1. Patent RU 2732707 “Method of carrying out robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with lateral fixation of the bladder neck in the treatment of prostate cancer”

После этого выполняется передняя реконструкция малого таза путем фиксации передней стенки мочевого пузыря к внутритазовой фасции. В малый таз к зоне мочепузырно-уретрального анастомоза устанавливается дренажная трубка (поливинилхлорид) через контрапертуру. Проводится десуфляция углекислого газа из брюшной полости, препарат извлекается через один из разрезов, где были расположены эндпорты, после чего накладываются узловые швы на троакарные раны на коже. Основные этапы реконструкции продемонстрированы на рис. 2, 3.

Результаты

В наше исследование были включены 20 пациентов с диагнозом локализованного РПЖ, которые подверглись РАРП. Средний возраст пациентов составил 56,7 (50–67) года, индекс массы тела – 32,3 (27,4–35,2) кг/м², средний предоперационный уровень простатического специфического антигена – 9,8 (4,3–15,9) нг/мл. Объем предстательной железы варьировал от 37,2 до 63,9 см³, в среднем составил 49,7 см³. При дооперационном анкетировании пациентов сумма баллов

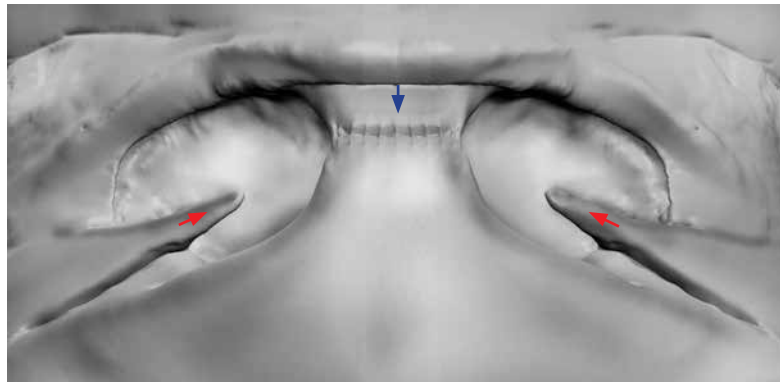


Рис. 2. Этап латеральной реконструкции малого таза при робот-ассистированной радикальной простатэктомии: вид малого таза после формирования уретроцистоанастомоза (синяя стрелка); симметричные лоскуты внутритазовой фасции (красные стрелки)

Fig. 2. Stage of lateral pelvic reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: view of the true pelvis after the formation of the urethrocytoanastomosis (blue arrow); symmetrical flaps of the endopelvic fascia (red arrows)

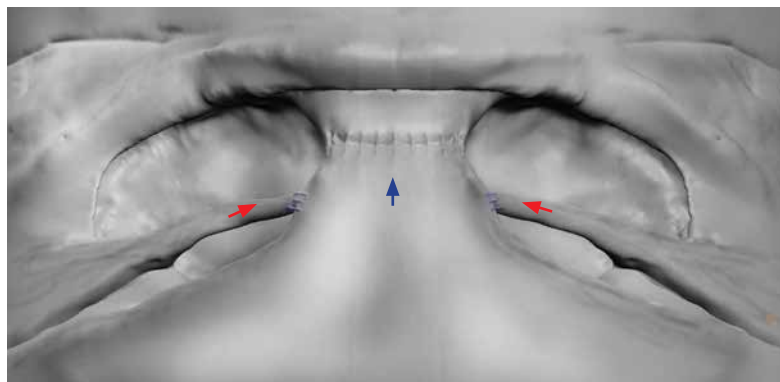


Рис. 3. Этап латеральной реконструкции малого таза при робот-ассистированной радикальной простатэктомии: лоскуты внутритазовой фасции (красные стрелки) фиксированы к шейке мочевого пузыря (синяя стрелка) с латеральных сторон проксимальнее уретроцистоанастомоза

Fig. 3. Stage of lateral pelvic reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: flaps of the endopelvic fascia (red arrows) are fixed to the bladder neck (blue arrow) from the lateral sides proximal to the urethrocytoanastomosis

по опроснику IPSS варьировала от 3 до 21 (среднее значение 14,7), а по опроснику ПЕФ-5 – от 5 до 25 (среднее значение 17,2). По результатам биопсии предстательной железы средняя сумма баллов по Глисону составила 6,9 (6–8). Данные пациентов до оперативного вмешательства представлены в табл. 1.

Периоперационные показатели отражены в табл. 2. Средняя продолжительность операции составила 142 (115–168) мин, среднее консольное время – 64 (50–98) мин, а средняя длительность этапа латеральной реконструкции – 3,5 (2–5,5) мин. Средний объем интраоперационной кровопотери составил 50 (30–70) мл. Длительность госпитализации во всех случаях составила 4 койко-дня: предоперационное пребывание – 1 койко-день, нахождение в реанимационном отделении – 1 койко-день, нахождение в стационаре – 2 койко-дня. На 3-и сутки послеоперационного периода все пациенты были выписаны в дневной стационар, где наблюдались в течение 5 дней до удаления уретрального

катетера и в течение суток после его удаления. Уретральный катетер во всех случаях удален на 7-е сутки. Осложнений по Clavien–Dindo III–V степени зарегистрировано не было (см. табл. 2).

Онкологические результаты представлены в табл. 3. Миграция суммы баллов по Глисону наблюдалась в 7 (35 %) случаях, миграция стадии – в 6 (30 %) случаях. Положительный хирургический край выявлен в 2 (10 %) случаях (был связан с миграцией стадии), ятрогенного хирургического края выявлено не было. За период наблюдения не было отмечено случаев биохимического рецидива (см. табл. 3).

Оценку удержания мочи проводили на 1-е сутки, а также на 1, 2 и 3-й месяцы после оперативного вмешательства путем проведения кашлевой пробы, пад-теста и анкетирования по опроснику EPIC-26 short form. Немедленное удержание мочи отмечалось у 14 (70 %) пациентов, раннее удержание мочи – у 6 (30 %) пациентов. Нами не было зарегистрировано случаев отсутствия

Таблица 1. Данные пациентов до оперативного вмешательства

Table 1. Preoperative patients' data

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет Age, years	50–67
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	27,4–35,2
Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/ml	4,3–15,9
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	37,2–63,9
IPSS, сумма баллов IPSS, score	3–21
ПЕФ-5, сумма баллов IIEF-5, score	5–25
Клиническая стадия T, n: Clinical stage T, n:	
cT2a	13
cT2b	3
cT2c	4
Сумма баллов по Глисон, n: Gleason grade, n:	
6	6
7 (3 + 4)	8
7 (4 + 3)	4
8	2

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; IPSS – международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; ПЕФ-5 – международный индекс эректильной функции.

Note. PSA – prostate specific antigen; IPSS – International Prostate Symptom Score; IIEF-5 – International Index of Erectile Function.

Таблица 2. Периоперационные показатели

Table 2. Perioperative indicators

Показатель Parameter	Значение Value
Длительность операции, мин Mean duration of surgery, minutes	115–168
Консольное время, мин Mean console time, minutes	50–98
Время латеральной реконструкции, мин Mean duration of lateral reconstruction, minutes	2–5,5
Объем кровопотери, мл Mean blood loss, ml	30–70
Длительность госпитализации и наблюдения в дневном стационаре, койко-дни: Duration of hospitalization and observation in a day hospital, days:	
предоперационное пребывание preoperative length of stay	1
послеоперационное пребывание (ОРИТ + стационар) postoperative length of stay (ICU + hospital)	3
реабилитация в условиях дневного стационара duration of rehabilitation in a day hospital	5
Время до удаления уретрального катетера, дни Urethral catheter indwelling, days	7
Периоперационные осложнения по Clavien–Dindo (III–V), n Perioperative complications (Clavien–Dindo III–V), n	0

Примечание. X (min–max) – среднее, минимальное и максимальное значение. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ICU – intensive care unit.

Таблица 3. Онкологические исходы, n (%)

Table 3. Oncological outcomes, n (%)

Показатель Parameter	Число случаев Number of cases
Миграция суммы баллов по Глиссону после операции Gleason grade migration after operation	7 (35)
Патологическая стадия T: Pathological stage T: pT2 pT3a pT3b	14 (70) 4 (20) 2 (10)
Миграция стадии Stage migration	6 (30)
Положительный хирургический край: Positive surgical margin: всего overall при стадии pT2 at stage pT2 при стадии pT3 at stage pT3	2 (10) 0 (0) 2 (10)
Биохимический рецидив Biochemical recurrence	0 (0)

удержания мочи, оцениваемого как подтекание мочи при кашле, смехе, физической нагрузке и как использование более 1 прокладки в день (табл. 4).

Обсуждение

На данный момент существует достаточно много методик реконструкции малого таза при РАРП. Наиболее известные методики, направленные на удержание мочи, это задняя реконструкция, или шов Россо (Rosco B., 2007), периуретральная суспензия – шов Patel (Patel V., 2009), комбинация передней суспензии и задней реконструкции по Hurtes (Hurtes X., 2012), расширенная реконструкция фиксирующего аппарата мочевого пузыря и уретры – ARVUS (Student V., 2017),

Таблица 4. Оценка удержания мочи, n (%)

Table 4. Urinary continence evaluation, n (%)

Показатель Indicator	1-й день 1 st day	1-й месяц 1 st month	2-й месяц 2 nd months
Немедленное удержание мочи Immediate urinary continence	14 (70)	–	–
Раннее удержание мочи Early urinary continence	–	4 (20)	2 (10)
Отсутствие удержания мочи Urinary incontinence	0 (0)	0 (0)	0 (0)

тотальная анатомическая реконструкция (Porpiglia F., 2016), сохранение достаточной длины уретры (Hamada A., 2014), а также сохранение шейки мочевого пузыря (Freire M., 2009) [8–15]. Шов Россо является одной из наиболее часто используемых методик задней реконструкции при РАРП. На наш взгляд, данный способ реконструкции довольно травматичен: прошивание фасции Денонвилье по описанному способу может быть связано с риском травматизации прямой кишки ввиду анатомически близкого расположения данных структур. В качестве альтернативы шву Россо в нашей клинике разработана и запатентована собственная методика задней реконструкции малого таза без прошивания фасции Денонвилье и подлежащих структур. Она связана с использованием лоскута внутритазовой фасции, из которого формируется петля, удерживающая мочепузырно-уретральный анастомоз и шейку мочевого пузыря сзади. Таким образом обеспечивается профилактика мобильности задней стенки мочевого пузыря [16]. Однако в некоторых случаях, особенно при значительной ширине таза, данная методика представляется технически сложной, и натяжения аутокани (петли, сформированной из лоскутов внутритазовой фасции) может не хватить. Демонстрируя опыт нашей клиники, мы предполагаем, что применение новой техники латеральной фиксации шейки мочевого пузыря при РАРП при помощи аутокани из лоскутов внутритазовой фасции может представлять альтернативу другим методикам задней реконструкции, в частности шву Россо.

Выводы

Новый метод латеральной фиксации шейки мочевого пузыря в качестве реконструкции малого таза является эффективным и безопасным, демонстрирует хорошие ранние функциональные результаты, в частности немедленное удержание мочи, без ущерба онкологическим исходам. Для подтверждения эффективности данной методики должны быть проведены дальнейшие исследования, в том числе сравнительные, с большими когортами, а также с более длительным периодом наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
3. Allan C., Ilic D. Laparoscopic *versus* robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96(4):373–8. DOI: 10.1159/000435861
4. Pierorazio P.M., Spencer B.A., McCann T.R. et al. Preoperative risk stratification predicts likelihood of concurrent PSA-free survival, continence, and potency (the trifecta analysis) after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;70(4):717–22. DOI: 10.1016/j.urology.2007.06.639
5. Patel V.R., Sivaraman A., Coelho R.F. et al. Pentapecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59(5):702–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.032
6. Kang S.G., Shim J.S., Onof F. et al. Lessons learned from 12,000 robotic radical prostatectomies: is the journey as important as the outcome? *Investig Clin Urol* 2020;61(1):1–10. DOI: 10.4111/icu.2020.61.1.1
7. Патент РФ 2732707С1/10.01.2020. Бюл. № 27. Мосоян М.С., Федоров Д.А., Васильев А.А. Способ проведения робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии с латеральной фиксацией шейки мочевого пузыря при лечении рака предстательной железы. Patent RU 2732707C1 dated 09.04.2019. Bul. No. 27. Mosoyan M.S., Fedorov D.A., Vasiliev A.A. Method of carrying out robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with lateral fixation of the bladder neck in the treatment of prostate cancer.
8. Dell’Oglio P., Mottrie A., Mazzone E. Robot-assisted radical prostatectomy *vs.* open radical prostatectomy: latest evidences on perioperative, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol* 2020;30(1):73–8. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000688
9. Rocco B., Gregori A., Stener S. et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(4):996–1003. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.014
10. Patel V.R., Coelho R.F., Palmer K.J., Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol* 2009;56(3):472–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.007
11. Hurtes X., Rouprêt M., Vaessen C. et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. *BJU Int* 2012;110(6):875–83. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10849.x
12. Student V. Jr., Vidlar A., Grepl M. et al. Advanced reconstruction of vesicourethral support (ARVUS) during robot-assisted radical prostatectomy: one-year functional outcomes in a two-group randomised controlled trial. *Eur Urol* 2017;71(5):822–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.032
13. Porpiglia F., Bertolo R., Manfredi M. et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: implications on early recovery of urinary continence. *Eur Urol* 2016;69(3):485–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.005
14. Hamada A., Razdan, S., Etafy M.H. et al. Early return of continence in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy using modified maximal urethral length preservation technique. *J Endourol* 2014;28(8):930–8. DOI: 10.1089/end.2013.0794
15. Freire M.P., Weinberg A.C., Lei Y. et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol* 2009;56(6):972–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.017
16. Патент РФ на изобретение № 2725852С1 / 09.04.2019. Бюл. № 19. Мосоян М.С., Федоров Д.А. Способ проведения робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии с задней реконструкцией малого таза при лечении рака предстательной железы. Patent RU 2725852C1 dated 09.04.2019. Bul. No. 19. Mosoyan M.S., Fedorov D.A. Method of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with posterior reconstruction of small pelvis in treating of prostate cancer.

Вклад авторов

М.С. Мосоян: выполнение хирургических операций, научное редактирование, научное консультирование;

Д.А. Федоров: обследование пациентов, сбор данных для анализа, написание текста статьи;

А.А. Васильев: обследование пациентов, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors’ contributions

M.S. Mosoyan: performing surgical operations, scientific editing, scientific consulting;

D.A. Fedorov: examination of patients, collection of data for analysis, article writing;

A.A. Vasiliev: examination of patients, analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Федоров / D.A. Fedorov: <https://orcid.org/0000-0002-6371-4620>

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 комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава 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 Committee on Biomedical Ethics of the Almazov NMIC of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.03.2022. **Принята к публикации:** 22.06.2022.

Article received: 22.03.2022. **Accepted for publication:** 22.06.2022.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-122-126



Хирургическое лечение поздних лучевых повреждений мягких тканей крестцово-копчиковой и перианальной областей, сформировавшихся в результате комплексного лечения рака анального канала (клиническое наблюдение)

Н.С. Григорьев¹, В.В. Пасов¹, В.А. Коротков¹, М.Р. Касымов¹, Л.В. Тивкова¹, Н.П. Наумов²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

Контакты: Никита Сергеевич Григорьев nikita.grigoriev0502@gmail.com

Химиолучевое лечение пациентов с раком анального канала является основным при I–II стадиях развития онкологического заболевания. У части пациентов после лучевой терапии возникают поздние лучевые повреждения мягких тканей. В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения обширного постлучевого фиброза и язвы мягких тканей перианальной области.

Ключевые слова: рак анального канала, лучевая терапия, осложнения, лучевые повреждения мягких тканей, хирургическое лечение

Для цитирования: Григорьев Н.С., Пасов В.В., Коротков В.А. и др. Хирургическое лечение поздних лучевых повреждений мягких тканей крестцово-копчиковой и перианальной областей, сформировавшихся в результате комплексного лечения рака анального канала (клиническое наблюдение). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):122–6. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-122-126

Surgical treatment of late radiation injury of the soft tissues of the sacrococcygeal and perineal areas caused by combination treatment of the anal canal (clinical observation)

N.S. Grigoriev¹, V.V. Pasov¹, V.A. Korotkov¹, M.R. Kasymov¹, L.V. Tivkova¹, N.P. Naumov²

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

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

Contacts: Nikita Sergeevich Grigoriev nikita.grigoriev0502@gmail.com

Chemoradiotherapy anal cancer is the main one at stages I–II. In some patients after radiation therapy, late radiation damage to soft tissues occurs. The article presents a clinical case of successful surgical treatment of extensive radionecrosis of the perianal region.

Keywords: anal carcinoma, radiation therapy, complications, radiation damage to soft tissues, surgical treatment

For citation: Grigoriev N.S., Pasov V.V., Korotkov V.A. et al. Surgical treatment of late radiation injury of the soft tissues of the sacrococcygeal and perineal areas caused by combination treatment of the anal canal (clinical observation). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(3):122–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-122-126

Введение

По данным канцер-регистра, в 2020 г. в Российской Федерации выявлено 26 779 случаев рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (C19–21) [1]. Химиолучевая терапия является основным методом лечения всех пациентов с неметастатическим раком анального канала [2–4].

В результате проведения лучевой терапии у части больных возникают лучевые повреждения окружающих опухоль здоровых тканей. При лечении опухолей тазовой локализации в зону полей облучения могут попадать мочевой пузырь, прямая кишка, влагалище, мягкие ткани и кости таза с последующим развитием патологических изменений в этих органах. Описаны также случаи стресс-переломов крестца [5].

Осложнения лучевой терапии подразделяют на лучевые реакции, ранние и поздние лучевые повреждения: ранние возникают в течение 3 мес после окончания лучевой терапии, поздние – спустя 4 мес и более. Частота ранних лучевых реакций, по данным разных авторов, достигает 69,0–83,6 %. Частота поздних лучевых повреждений, по данным литературы, варьирует от 5–15 до 45–50 % [6]. Статистика возникновения поздних лучевых язв кожи отсутствует. Как правило, пациенты с лучевыми язвами длительно получают местное лечение, которое оказывается малоэффективным. Хирургическое лечение лучевых язв с резекцией всех поврежденных участков мягких тканей и различными видами пластики наиболее эффективно.

В случае возникновения поздних лучевых язв крестцово-копчиковой области применяются различные варианты пластики с использованием ягодичных кожно-мышечных и кожно-подкожных лоскутов с одной и, при больших дефектах, с двух сторон [7].

В статье представлено клиническое наблюдение хирургического лечения обширного позднего радионекроза и язвы крестцово-копчиковой области.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 68 лет, госпитализирована в отделение лучевых повреждений Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) с жалобами на боли в области ануса, ягодиц, наличие язвы в области копчика.

Из анамнеза: в феврале 2018 г. по месту жительства выявлен полип анального канала, выполнено его удаление. Гистологическое заключение № 197/18: базальноклеточная карцинома (при пересмотре в МРНЦ им. А.Ф. Цыба: в готовом препарате фрагменты опухоли – плоскоклеточного неороговевающего рака).

В феврале–марте 2018 г. проведено химиолучевое лечение: дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 44 Гр, индукционный курс полихимиотерапии – митомицин С + 5-фторурацил. Лечение соответствует современным клиническим рекомендациям.

Через 9 мес после окончания химиолучевого лечения (декабрь 2018 г.) пациентка начала отмечать явления перианального лучевого эпителиита. Проводилось местное лечение. В течение последующих 3 лет появилась язва перианальной области, которая постепенно увеличивалась в размерах.

В декабре 2021 г. пациентка прошла стационарное лечение в Магаданской областной больнице.

При комплексном обследовании не получено данных, указывающих на прогрессирование и рецидив основного заболевания. Выполнена биопсия язвы перианальной области. Гистологическое заключение № 0-375: морфологическая картина язвы, злокачественных клеток не выявлено. Направлена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба для решения вопроса о хирургическом лечении.

По данным колоноскопии: слизистая ободочной кишки без патологии, увеличены внутренние геморроидальные узлы.

По данным магнитно-резонансной томографии: в мягких тканях крестцово-копчиковой, перианальной областей обширный хронический воспалительный процесс с формированием язвы без явной связи с прямой кишкой (рис. 1).

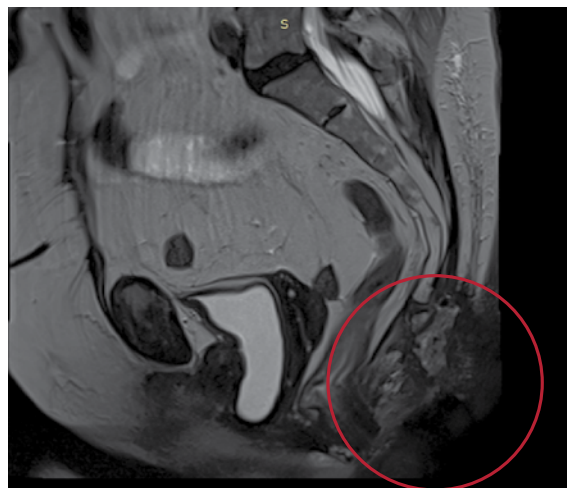


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма малого таза, коронарная проекция. Красной линией обведена зона поражения мягких тканей

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvic, coronal projection. Red line denotes affected soft tissues

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, всего тела не выявлено данных, указывающих на рецидив и прогрессирование.

Status praesens: состояние удовлетворительное. Ожирение I степени, индекс массы тела – 33,71 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности, отеков нет. Психическое состояние – без патологии. Неврологический статус – без патологии. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны ясные, ритмичные,

пульс удовлетворительных свойств. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, по средней линии выше пупка послеоперационный рубец, в проекции которого определяется грыжевое выпячивание размерами 10 × 7 см, свободно вправимое в брюшную полость, грыжевые ворота — 5 × 4 см. Над лонем — поперечный оформленный послеоперационный рубец, состоятельный. Диурез самостоятельный, достаточный, моча светлая.

Местный статус: в межъягодичной складке выраженный дефект тканей, полость, выстланная некротическими массами и фибрином, имеются вялые грануляции, глубина полости — до 5 см, дном является задняя поверхность копчика, книзу край язвы достигает края ануса. Выделения гнойные, зловонные. Окружающие ткани плотные, с выраженными лучевыми изменениями (рис. 2).

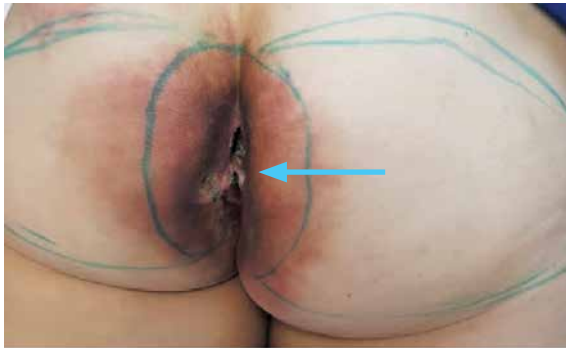


Рис. 2. Местный статус: выраженный дефект тканей в межъягодичной складке. Выполнена предварительная предоперационная разметка. Стрелкой указан край анального канала

Fig. 2. Local status: pronounced defect of the tissues in the intergluteal cleft. Preliminary preoperative marking was made. Arrow shows the margin of the anal canal

Взят посев из язвы. По результатам микробиологического исследования посева из раны обнаружен рост микрофлоры, выявлены *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Данные о чувствительности к антибактериальным препаратам представлены в таблице.

Проведен мультидисциплинарный консилиум. Учитывая близость области поражения к анальному краю, а также вероятность каловой инконтиненции в послеоперационном периоде, для уменьшения риска инфицирования послеоперационной раны калом решено хирургическое лечение выполнить в 2 этапа: 1-й этап — выведение временной двуствольной сигмостомы; 2-й этап — иссечение язвы с реконструктивно-пластическим компонентом через 1–1,5 нед.

28.03.2022 выполнена лапароскопически ассистированная сигмостомия. Течение послеоперационного периода — без осложнений.

Через 8 дней, 05.04.2022, выполнен 2-й этап хирургического лечения: иссечение лучевого фиброза мягких тканей с язвой крестцово-копчиковой области, пластика ягодичным кожно-подкожным лоскутом слева.

Результат микробиологического исследования отделяемого из язвы перианальной и определения чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Result of microbiological analysis of the discharge from the ulcer in the perineal area and determination of the sensitivity of the identified microorganisms to antibacterial drugs

Микроорганизм/ антибактериальный препарат Microorganism/antibacterial drug	Результат Result
<i>Escherichia coli</i>	
Амикацин Amikacin	Чувствителен Sensitive
Ампициллин Ampicillin	Чувствителен Sensitive
Гентамицин Gentamicin	Чувствителен Sensitive
Меропенем Meropenem	Чувствителен Sensitive
Нетилмицин Netilmicin	Чувствителен Sensitive
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	Чувствителен Sensitive
Тигециклин Tigecycline	Чувствителен Sensitive
Триметоприм/сульфаметоксазол Trimetoprim/sulfamethoxazole	Чувствителен Sensitive
Фосфомицин Fosfomycin	Чувствителен Sensitive
Цефепим Cefepime	Чувствителен Sensitive
Цефотаксим Cefotaxime	Чувствителен Sensitive
Цефтазидим Ceftazidime	Чувствителен Sensitive
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	Чувствителен Sensitive
Эртапенем Ertapenem	Чувствителен Sensitive
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Амикацин Amikacin	Чувствителен Sensitive
Гентамицин Gentamicin	Чувствителен Sensitive
Меропенем Meropenem	Чувствителен Sensitive
Нетилмицин Netilmicin	Чувствителен Sensitive
Полимиксин Е (колистин) Polymyxin E (colistin)	Чувствителен Sensitive
Тигециклин Tigecycline	Устойчив Resistive
Цефепим Cefepime	Чувствителен Sensitive
Цефтазидим Ceftazidime	Чувствителен Sensitive
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	Чувствителен Sensitive



Рис. 3. Местный статус на 10-е сутки послеоперационного периода. Заживление ран первичным натяжением

Fig. 3. Local status at day 10 of the postoperative period. Primary intention wound healing

После обработки операционного поля раствором антисептика окаймляющими разрезами выполнено иссечение язвы и фиброза мягких тканей крестцово-копчиковой и перианальной областей в пределах здоровых тканей. Проведена проверка на гемостаз. Рана обработана раствором перекиси водорода и хлоргексидина.

После удаления препарата сформировалась рана размерами 8 × 8 см, дном которой являлись копчик, задняя поверхность анального сфинктера, нижняя половина крестца. Перианально сведены нижние края раны отдельными узловыми швами. На коже в форме буквы V выполнены разрезы от большого вертела бедренной кости слева до верхнего и нижнего края дефекта иссеченной язвы. Мобилизован кожно-подкожный лоскут слева. Лоскут смещен медиально, тем самым замещен дефект, образовавшийся иссеченной язвой. Рана дренирована с помощью дренажа по Редону, лоскут фиксирован узловыми швами по Донати. Наложены асептические повязки.

Проводились антибактериальная терапия согласно чувствительности, антитромботическая, анальгетическая терапия, местное лечение.

Послеоперационный период протекал гладко, раны зажили первичным натяжением, дренаж удален на 10-е сутки. Местный статус послеоперационной области представлен на рис. 3. Пациентка выписана в удовлетво-



Рис. 4. Местный статус на 20-е сутки послеоперационного периода. Полное заживление послеоперационных ран

Fig. 4. Local status at day 20 of the postoperative period. Full healing of the postoperative wounds

рительном состоянии под наблюдение хирурга, онколога по месту жительства.

Гистологическое заключение № 04855/22: в области макроскопически описанных изменений, в том числе в области свищевого хода, эпидермис изъязвлен, в дерме, гиподерме и окружающих скелетных мышцах — массивные очаги некроза, выраженный фиброз, лимфоидная инфильтрация с обилием сегментоядерных лейкоцитов, отложения солей кальция, отек стромы. На поверхности — детрит, фибрин. Реактивные изменения покровного многослойного плоского эпителия. Опухоли не обнаружено.

На момент написания статьи послеоперационные раны полностью зажили (рис. 4), пациентка проходила предоперационное обследование перед закрытием колостомы.

Заключение

Лечение лучевых повреждений мягких тканей — комплексная задача, которая должна выполняться в специализированных отделениях с достаточным опытом лечения подобной патологии. Применение VY-пластики с использованием кожно-мышечного лоскута на основе большой ягодичной мышцы является эффективным методом лечения поздних лучевых язв крестцово-копчиковой области, позволяющим добиться полной реабилитации и улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS Radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, perianal region. Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2020. (In Russ.).
3. Гордеев С.С., Бесова Н.С., Глебовская В.В. и др. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи

- перианальной области. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2):445–54.
DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24
Gordeev S.S., Besova N.S., Glebovskaya V.V. et al. Practical recommendations for treatment anal canal and skin cancer perianal area. Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumours: Practical recommendations of RUSSCO 2020;10(3s2):445–54. (In Russ.).
DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma. Version 1.2022.
 - Chan S., Rowbottom L., McDonald R. et al. Pelvic insufficiency fractures in women following radiation treatment: a case series. *Ann Palliat Med* 2016;5(3):233–7.
DOI: 10.21037/apm.2016.05.01
 - Adylkhanov T.A., Zhumakanova N.S., Kamzina G.S. et al. Radiation injuries during combined radiation treatment of locally distributed cervical cancer: a literary review. *Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2021;1(59):43–6.
 - Цыдик И.С., Жук И.Г., Шейбак В.М. и др. Пластика дефектов мягких тканей (обзор литературы). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2006;3(15):16–20.
Tsydik I.S., Zhuk I.G., Sheybak V.M. et al. Plasty of soft tissue defects (literature review). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2006;3(15):16–20. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.С. Григорьев: ассистирование на операции, послеоперационное ведение пациентки, написание текста статьи;
В.В. Пасов: выбор хирургической тактики, проведение операции, научное редактирование текста статьи;
В.А. Коротков: выбор хирургической тактики;
М.Р. Касымов, Л.В. Тивкова: ассистирование на операции;
Н.П. Наумов: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

N.S. Grigoriev: assisting in operations, postoperative management of the patient, article writing;
V.V. Pasov: choice of surgical tactics, carrying out the operation, scientific editing of the article text;
V. A. Korotkov: choice of surgical tactics, carrying out the operation;
M.R. Kasymov, L.V. Tivkova: assisting in operations;
N.P. Naumov: scientific editing of the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Григорьев / N.S. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0001-5882-2443>
В.А. Коротков / V. A. Korotkov: <https://orcid.org/0000-0001-7919-9750>
В.В. Пасов / V.V. Pasov: <https://orcid.org/0000-0003-0387-1648>
М.Р. Касымов / M.R. Kasymov: <https://orcid.org/0000-0001-8202-8055>
Л.В. Тивкова / L.V. Tivkova: <https://orcid.org/0000-0003-3317-3226>
Н.П. Наумов / N.P. Naumov: <https://orcid.org/0000-0003-1854-368X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.