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

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИБРИДНАЯ ВЕРСИЯ

Издается с 2000 г.

№ 3 `21
ТОМ 22

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, эндокринологам, детским урологам-андрологам, врачам смежных специальностей.

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

ТОМ 22 № 3 2021

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

Учредитель:
Профессиональная ассоциация андрологов России

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

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

www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор **Е.М. Печерская**
Корректор **М.С. Пахомова**

Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.В. Степанова**

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

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

Свидетельство о регистрации ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г. выдано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)
Андрология и генитальная хирургия. 2021. Том 22. № 3. 1–76.
Сдано в печать: 06.09.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 91731.
Отпечатано в типографии «Мэйл Текнолоджи». 105082, Москва, Переведеновский переулок, 13, стр. 16.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.agx.abvpress.ru

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)*

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, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (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)*

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)*

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, *д.м.н., профессор, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Секция детской урологии-андрологии

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

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

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

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., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского», директор Департамента проектной деятельности Минздрава России (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

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)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

Фришер Зелик И., *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. 22 № 3 2021

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 **M.S. Pakhomova**
Designer **E.V. Stepanova**
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. 2021. Vol. 22. No 3. 1–76.
Submitted: 06.09.2021.

© PH "ABV-Press", 2021

Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the Mail Technology Ltd. 105082, Moscow, Perevedenovsky Ln., 13 Bld. 16

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)*

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, Deputy Director for Science of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (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)*

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)*

Kurbatov Dmitry G., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Section of pediatric urology-andrology

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

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

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

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

Section of sexual medicine

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

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

Section of genital dermatology

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

Section of 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, Professor of Health Care and Public Health Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department, Director of the Project Activity Department of the Ministry of Health of Russia (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

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)*

EDITORIAL CONCIL

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)*

Frischer Z.I., *Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (Stony Brook, USA)*

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

СОДЕРЖАНИЕ

Мировая андрология в Интернете 10

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Т.С. Паневин
Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру 11

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

А.Г. Бржозовский, Н.Л. Стародубцева, А.Е. Бугрова, А.С. Кононихин, В.В. Чаговец, Т.В. Шатылко, С.И. Гамидов, А.Х. Тамбиев, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов, Т.Б. Бицоев, В.Е. Франкевич
Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией 18

Т.М. Сорокина, Е.Е. Брагина, Е.А. Сорокина, А.О. Седова, М.И. Штаут, Л.Ф. Курило, В.Б. Черных
Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на спермиологические показатели мужчин с нарушением фертильности 25

А.В. Быстренков, Э.А. Повелица, В.Н. Подгайский, А.Э. Повелица
Хирургические методы коррекции артериогенной эректильной дисфункции 34

Е.В. Шпоть, Д.В. Чиненов, Я.Н. Чернов, А.Ю. Вотяков, Э.Н. Гасанов, Л.М. Рапопорт
Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии 44

Н.А. Григорьев, И.И. Абдуллин, Б.Р. Гвасалия, А.В. Логинов, Е.В. Жиляев
Комбинированная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений биопсии предстательной железы 49

Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, С.В. Янковская
Комплексный анализ эякулята мужчин из бесплодных пар в возрастном аспекте 56

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.П. Наумов, Д.А. Лактанов, П.А. Щеплев, Я.А. Столетов, А.В. Конышев
Ущемление полового члена металлическим кольцом. Клинический случай 70

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 74

CONTENTS

World andrology on the Internet 10

REVIEW

T.S. Panevin
Influence of testosterone on purine metabolism and gout 11

ORIGINAL REPORT

A.G. Brzhozovskiy, N.L. Starodubtseva, A.E. Bugrova, A.S. Kononihin, V.V. Chagovets, T.V. Shatylko, S.I. Gamidov, A.Kh. Tambiyev, A.Yu. Popova, N.G. Gasanov, T.B. Bitsoyev, V.E. Frankevich
Prognostic capabilities of proteomic analysis of seminal plasma in males with azoospermia 18

T.M. Sorokina, E.E. Bragina, E.A. Sorokina, A.O. Sedova, M.I. Shtaut, L.F. Kurilo, V.B. Chernykh
Effect of COVID-19 infection on characteristics of sperm in men with impaired fertility. 25

A.V. Bystrenkov, E.A. Povelitsa, V.N. Podgaisky, A.E. Povelitsa
Surgical methods to correct arteriogenic erectile dysfunction 34

E.V. Shpot', D.V. Chinenov, Ya.N. Chernov, A.Yu. Votyakov, E.N. Gasanov, L.M. Rapoport
Comparative results of nerve-sparing robotic-assisted prostatectomy. 44

N.A. Grigoryev, I.I. Abdullin, B.R. Gvasalia, A.V. Loginov, E.V. Zhilyaev
Combined antibiotic prophylaxis of infectious complications of prostate biopsy. 49

E.A. Epanchintseva, V.G. Selyatitskaya, S.V. Yankovskaia
Comprehensive analysis of male ejaculate from infertile couples in the age aspect. 56

CLINICAL CASE

N.P. Naumov, D.A. Laktanov, P.A. Scheplev, Ya.A. Stoletov, A.V. Konyshev
Strangulation of the penis with a metal ring. Clinical case. 70

INFORMATION FOR AUTHORS 74

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ

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.

Is increasing paternal age negatively related to the success of the recipient of donor oocytes? Paired analysis using related oocytes
https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00242-9/fulltext

Influence of father's age on assisted reproductive technology cycles and perinatal outcomes
https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00238-7/fulltext

Masculinizing gender-affirming surgery for trans men and non-binary individuals: what you should know
https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00580-X/fulltext

Transgender men: clinical care and implications in reproductive medicine: an introduction
https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00606-3/fulltext

Metabolic syndrome, androgen levels, changes in erectile dysfunction, and deterioration in quality of life 1 year after radical prostatectomy
http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja.aja_88_20

Viral infections and consequences for male reproductive health
http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja.aja_82_20

Testosterone, cardiomyopathies, and heart failure: an overview
http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja.aja_80_20

Round injection of sperm into human oocytes: a systematic review and meta-analysis
http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja.aja_85_20

Abnormal fertilization in ICSI and its relationship with abnormal sperm parameters: a retrospective observational study of 1855 cases
http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja.aja_84_20

Complications and treatment of penile enlargement with hyaluronic acid injection
http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja.aja_78_20

Составитель: *А.В. Конышев*

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17

CC BY 4.0

Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру

Т.С. Паневин[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
[2]ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации»; Россия, 119019 Москва, пер. Колымажный, 7, стр. 4

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин *tarasel@list.ru*

В регуляции пуринового обмена участвует множество различных факторов. Немаловажную роль играет уровень половых гормонов: высокие концентрации андрогенов приводят к более высокому, а эстрогенов – к относительно низкому уровню мочевой кислоты. Однако, по результатам многочисленных исследований, показано, что влияние половых гормонов не ограничивается только концентрацией мочевой кислоты. Половые гормоны оказывают влияние на воспалительные процессы в организме, модулируя выработку провоспалительных цитокинов и регулируя соответствующие сигнальные пути. Дефицит андрогенов может приводить к развитию ожирения и метаболических нарушений, что может вносить вклад в развитие и течение подагры. В данном обзоре рассмотрено влияние тестостерона, а также изменений его концентрации на динамику пуринового обмена и подагру.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, тестостерон, андрогены, гипогонадизм, ожирение, цитокины

Для цитирования: Паневин Т.С. Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):11–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17.

Influence of testosterone on purine metabolism and gout

T.S. Panevin[1, 2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
[2]Consultative and Diagnostic center of the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation; Bld. 4, 7 Kolimazhniy per., Moscow 119019, Russia

Contacts: Taras Sergeevich Panevin *tarasel@list.ru*

Many different factors are involved in the regulation of purine metabolism. An important role is played by the level of sex hormones: high concentrations of androgens lead to a higher, and estrogen – to a lower level of uric acid. However, according to the results of numerous studies, it has been shown that the effect of sex hormones is not limited only to the uric acid concentration. Sex hormones affect inflammatory processes in the body by modulating the production of pro-inflammatory cytokines and regulating the corresponding signaling pathways. Androgen deficiency can lead to obesity and metabolic disorders, which can contribute to the development and course of gout. This review examines the effect of testosterone, as well as the effect of changes in its concentration on the dynamics of purine metabolism and gout.

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, testosterone, androgens, hypogonadism, obesity, cytokines

For citation: Panevin T.S. Influence of testosterone on purine metabolism and gout. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):11–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17.

Введение

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуринов у людей и высших приматов. Ее образование осуществляется преимущественно печенью, а выведение — в основном почками и кишечником [1]. Физиологическое увеличение концентрации МК в сыворотке крови происходит с возрастом. Кроме того, в популяции уровень МК выше у мужчин,

чем у женщин [2]. Концентрация МК начинает увеличиваться в пубертате, одновременно с повышением уровня тестостерона. У девочек, несмотря на увеличение уровня тестостерона, повышение уровня МК не происходит, либо происходит, но в меньшей степени, что, вероятно, связано с одновременным увеличением уровня эстрадиола. Значения МК, соответствующие таковым у взрослых, достигаются в возрасте 15–17 лет. Такой прирост наблюдается вне зависимости от исходного индекса массы тела (ИМТ) и нормального/повышенного уровня МК [3, 4]. Кроме того, отмечена связь между уровнем МК и распределением подкожной жировой клетчатки у подростков с ожирением, а также более высоким уровнем МК и преобладанием абдоминального ожирения [5]. Эпидемиологические исследования показали, что частота развития гиперурикемии (ГУ) у мужчин выше, чем у женщин [6]. Отмечено, что у детей избыточная масса тела сама по себе играет меньшую роль в генезе повышения МК в сравнении с уровнем тестостерона, даже у девочек [7].

Мишенью андрогенов являются практически все органы и ткани. Свое действие андрогены реализуют посредством внутриклеточных андрогенных рецепторов, которые, как и эстрогеновые рецепторы, имеют 2 изоформы (AR-A и AR-B) [8, 9]. Тестостерон – основной андроген в мужском организме, ответственный за поддержание сперматогенеза и мужской фертильности, синтезирующийся преимущественно в клетках Лейдига. Андрогенный эффект тестостерона, и особенно его активного метаболита – дигидротестостерона, образующегося под действием 5α-редуктазы, на порядок выше такового у других андрогенов – дегидроэпиандростерона и андростендиона [10].

Влияние тестостерона на уровень мочевой кислоты

Тестостерон – важный и независимый фактор, влияющий на уровень МК. В исследованиях отмечено ингибирующее действие тестостерона на почечный клиренс МК [11]. Повышение уровня тестостерона может не только влиять на реабсорбцию МК в почечных канальцах, но также увеличивать синтез пуриновых нуклеотидов в печени, активируя фермент ксантиноксидазу [12].

В отечественном исследовании асимптоматической ГУ у профессиональных спортсменов высокий сывороточный уровень тестостерона имели 208 (16,4 %) спортсменов-мужчин и только 5 (0,57 %) женщин, при этом уровень тестостерона положительно коррелировал с сывороточным уровнем МК [13]. Однако, согласно результатам исследования R. Rosen и соавт., включавшем 38 человек с бессимптомной ГУ и 31 человека с нормальным уровнем МК, не имеющих жалоб со стороны репродуктивной системы, не отмечено достоверной разницы в концентрациях тестостерона и 17β-эстрадиола как минимум на протяжении 12 мес [14]. В то же время у пациентов с бессимптомной ГУ отмечены достоверно более высокие показатели гемоглобина, лейкоцитов и креатинина крови, что может объяснять разницу показателей МК в данном исследовании.

Влияние избытка андрогенов на уровень МК показано и в исследованиях среди женщин. Так, гиперандрогения является важным патогенетическим компонентом при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и способствует метаболическим нарушениям [15]. Отмечено, что у женщин с СПКЯ чаще встречается ГУ. В исследовании L. Mu и соавт. (1183 женщины с СПКЯ и 10 772 женщины без СПКЯ) [16] средний уровень МК (5,16 мг/дл) и общая распространенность ГУ у женщин с СПКЯ (25,48 %) были значительно выше, чем у женщин без СПКЯ (4,52 мг/дл и 8,74 % соответственно). Данные закономерности сохранялись вне зависимости от возраста и ИМТ. После поправки на возраст, ИМТ и расчетную скорость клубочковой фильтрации анализ логистической регрессии показал, что соотношение лютеинизирующего гормона (ЛГ)/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (отношение шансов (ОШ) 1,20; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,43) и уровень тестостерона (ОШ 1,56; 95 % ДИ 1,27–1,90) положительно коррелировали с распространенностью ГУ у женщин с СПКЯ. ГУ встречалась у 58,8 % женщин при наличии ожирения и СПКЯ, что примерно в 3 раза выше, чем при СПКЯ без избытка массы тела. Терапия СПКЯ с использованием комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом прогестагенового компонента (0,035 мг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата) была ассоциирована со снижением уровня МК и индекса свободных андрогенов.

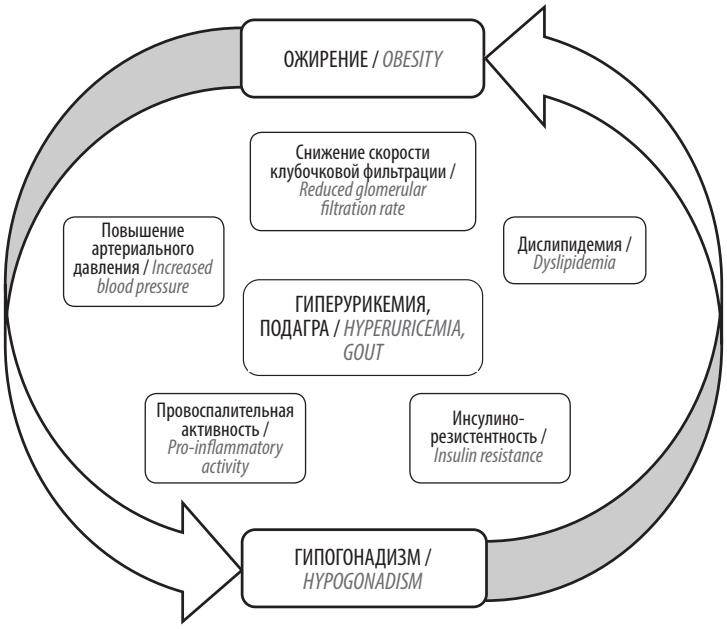
Показано, что тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) у трансгендеров (женщина→мужчина) приводила к повышению сывороточного уровня МК, описаны даже случаи развития подагры у таких пациентов [17]. В исследовании H. Kurahashi и соавт. [18] статистически значимое повышение концентрации МК в сыворотке крови наблюдалось после 3 мес ТЗТ тестостерона энантатом у трансгендеров, повышенная концентрация сохранялась по меньшей мере на протяжении года (4,2 мг/дл – до лечения; 5,4; 5,6; 5,5 мг/дл – через 3, 6 и 12 мес терапии соответственно). При сравнении различных режимов введения препаратов ТЗТ (внутримышечная инъекция тестостерона энантата: 125 мг 1 раз/2 нед, 250 мг 1 раз/3 нед и 250 мг 1 раз/2 нед) после 3 мес ТЗТ в группе с дозой 250 мг 1 раз/2 нед наблюдался достоверно более высокий уровень МК (43,4 %) в сыворотке крови, чем в 2 других группах (29,0 % и 29,2 %), что может говорить о дозозависимом эффекте. Изначально ни у одного пациента не было ГУ (≥7,0 мг/дл), однако она была зарегистрирована во всех 3 группах уже через 3 мес после начала терапии (5,0 % в группе с дозой

125 мг 1 раз/2 нед, 10,5 % в группе с дозой 250 мг 1 раз/3 нед и 14,8 % в группе с дозой 250 мг 1 раз/2 нед). Согласно результатам исследований, максимальная концентрация тестостерона в сыворотке крови достигалась сразу после инъекции, что сочеталось с наиболее высокими показателями МК [19]. После начала ТЗТ было отмечено снижение уровня эстрадиола. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению значений систолического и диастолического артериального давления в течение периода наблюдения, а также к повышению уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Данные факторы могут также влиять на повышение уровня МК [20]. Кроме того, в исследовании K. Pui и соавт. [17] показана положительная корреляция между повышением уровня МК и сывороточного креатинина (коэффициент регрессии 0,59; 95 % ДИ 0,296–0,883; $p = 0,0001$). Поскольку уровень сывороточного креатинина отражает мышечный объем, а мышечная ткань является одним из основных источников пуринов, повышение МК по крайней мере частично связано с ростом мышечной массы, что может быть обусловлено самим процессом увеличения числа и объема мышечных волокон, а также увеличением потребления аденозинтрифосфата.

Влияние дефицита тестостерона на пуриновый обмен

Дефицит тестостерона, как и его избыток, оказывает влияние на пуриновый обмен. Низкий уровень андрогенов ассоциирован с эректильной дисфункцией, снижением мышечной массы и ожирением, поражением суставов, хронической болезнью почек, сахарным диабетом II типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также снижением минеральной плотности костной ткани [21–24]. Низкий уровень сывороточного тестостерона также отмечен у пациентов с метаболическим синдромом. Механизмом снижения уровня тестостерона у таких лиц может быть нарушение нисходящей регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарной системы [25, 26]. Избыточная масса тела и дефицит тестостерона имеют взаимное влияние, образуя порочный круг метаболических нарушений (см. рисунок) [27]. Некоторые авторы предлагают считать дефицит тестостерона одним из компонентов метаболического синдрома у мужчин [28]. Отдельные составляющие метаболического синдрома могут оказывать влияние на функцию гонад. В австралийском перекрестном исследовании 1089 пациентов с СД2 у 36,5 % пациентов наблюдался гипогонадизм [29]. Также отмечена тесная связь гипогонадизма с инсулинорезистентностью и дислипидемией [30]. Показано, что ТЗТ способствует уменьшению массы тела и окружности талии у пациентов с СД2 [31]. Диагноз гипогонадизма устанавливается на основании клинической картины и лабораторных данных. Уровень общего тестостерона ≤8 нмоль/л свидетельствует о гипогонадизме; пациенты с уровнем общего тестостерона <12 нмоль/л, но >8 нмоль/л, нуждаются в определении уровня свободного тестостерона [32].

В исследовании W. Cao и соавт. среди 205 мужчин с СД2 была оценена взаимосвязь между уровнем половых гормонов и концентрацией МК сыворотки крови [33]. Пациенты были разделены на 4 группы на основе квартилей МК: группа Q1 (133–260 мкмоль/л); группа Q2



«Порочный круг» патогенетических нарушений, способствующих развитию гиперурикемии и подагры
The "vicious circle" of pathogenetic disorders that contribute to the development of hyperuricemia and gout

(260–308 мкмоль/л); группа Q3 (308–380 мкмоль/л) и группа Q4 (380–602 мкмоль/л). Из 205 исследуемых 70 (34,2 %) пациентов имели уровень тестостерона <12 нмоль/л. Повышение МК достоверно ассоциировалось со снижением уровня тестостерона, ЛГ, ФСГ, глобулина, связывающего половые гормоны, и увеличением уровня дегидроэпиандростерона, ИМТ, окружности талии, гликированного гемоглобина, креатинина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение ИМТ и МК являлись факторами риска развития гипогонадизма, однако его оценка проводилась исключительно на основании уровня тестостерона и не учитывала клиническую картину.

Снижение уровня тестостерона у пациентов с ГУ и подагрой может быть обусловлено отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в тестикулярной ткани, индуцирующим окислительное повреждение [34]. Кроме того, дефицит тестостерона приводит к снижению синтеза белка и повышению уровня эндогенных пуринов. Наконец, снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, может приводить к снижению уровня общего тестостерона [35].

Уровень МК положительно коррелирует с концентрацией креатинина. МК индуцирует повреждение эндотелиальных клеток, усиливая внутриклеточный окислительный стресс и повышая экспрессию С-реактивного белка и внутриклеточную активность оксида азота. В почках МК активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и инициирует почечный афферентный артериолярный склероз, гломерулярную гипертрофию и атеросклероз [36]. Было показано, что почечная дисфункция вызывает дисфункцию гипоталамуса на гипофизарной оси и снижает секрецию тестостерона [37].

Длительная гиперинсулинемия может нарушать углеводный обмен и ослаблять активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, что способствует активации гликолитического метаболизма промежуточного синтеза рибозо-5-фосфата и приводит к повышению уровня МК [38]. Инсулинорезистентность является независимым фактором риска гипогонадизма, что может быть обусловлено следующим механизмом: в норме инсулин стимулирует экспрессию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и его последующую секрецию [39]; инсулинорезистентность снижает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, что вызывает снижение концентрации ЛГ и тестостерона; гипоандрогенемия приводит к быстрому увеличению массы тела, что еще больше усугубляет нарушение липидного обмена.

В большинстве случаев ГУ протекает асимптоматически, однако примерно в 20 % случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска ее возникновения [40]. В исследовании Мухина И.В. и соавт. среди 107 пациентов с подагрой было отмечено снижение уровня тестостерона и эстрадиола, особенно выраженное при наличии хронического артрита и нефропатии. Однако назначение парентеральной ТЗТ приводило к достоверному снижению уровня МК. Кроме того, было отмечено 3-кратное уменьшение числа вовлеченных суставов при использовании противовоспалительной терапии и ТЗТ в сравнении с применением только противовоспалительной терапии [41].

В исследовании E. Masrinello и соавт. были выявлены достоверно более низкие уровни ЛГ, ФСГ и 17β-эстрадиола, а также увеличение соотношения тестостерон/17β-эстрадиол у 60 мужчин и 12 женщин с подагрой. В ответ на 5-дневную стимуляционную пробу с 50 мг кломифена в группе с подагрой был отмечен менее выраженный рост вышеуказанных показателей [42].

В другом исследовании среди 179 больных подагрой с активным артритом и 47 человек группы контроля уровень тестостерона в сыворотке крови при остром (3,74 ± 1,42 нг/мл) или хроническом (4,90 ± 2,02 нг/мл) подагрическом артрите был достоверно ниже (p <0,001) в сравнении с пациентами группы контроля (6,13 ± ± 1,48 нг/мл), а также при сравнении между группами с острым и хроническим артритом (p <0,001) [43].

Важную роль в генезе подагрического артрита играют нейтрофилы, имеющие на своей поверхности толл-подобные рецепторы. Возбуждение толл-подобных рецепторов вызывает активацию ядерного фактора κB (NF-κB), что приводит в том числе к повышению уровня провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1β [44].

Половые гормоны способны модулировать различные иммунные факторы. При анализе механизмов, связанных с ожирением, было показано, что провоспалительные цитокины в крови, секретируемые макрофагами жировой ткани, снижают выработку тестостерона через путь оси гипоталамус-гипофиз-яичко [45]. Кроме того, ИЛ-1β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) непосредственно ингибируют секрецию тестостерона в клетках Лейдига [46, 47]. Многие возраст-ассоциированные состояния сопровождаются провоспалительным статусом [48]. Высокие уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в сочетании с низким уровнем тестостерона в сыворотке крови часто обнаруживают у пациентов с хроническими заболеваниями [23, 49]. Кроме того, отмечено что орхидэктомия у мышей увеличивает экспрессию макрофагами толл-подобного рецептора 4, который индуцирует активацию путей неспецифического иммунитета [50].

Напротив, тестостерон оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов [51]. Он угнетает экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в различных типах клеток [52]. Кроме того, было показано, что терапия тестостероном снижает уровень данных цитокинов у мужчин с гипогонадизмом [53],

а также ингибирует миграцию нейтрофилов и воспаление височно-нижнечелюстного сустава у крыс [54]. Проводились попытки исследования влияния половых гормонов на регуляцию активации нейтрофилов в условиях избытка МК *in vitro* [55]. Кристаллы МУН в низких концентрациях способны снижать скорость апоптоза нейтрофилов, но при более высоких концентрациях кристаллы МК вызывают индукцию лизиса клеток с выбросом внеклеточной нейтрофильной ловушки – NETosis (Neutrophil Extracellular Trap). Согласно результатам данного исследования, тестостерон, эстрадиол и прогестерон, вероятно, не способны ингибировать МУН-обусловленный NETosis.

Показано, что андрогены могут подавлять сигнальный путь NF-κB, который связан с усилением апоптоза макрофагов [56] и снижением экспрессии ФНО-α и ИЛ-1β [57]. Предполагается, что снижение уровня андрогенов имеет обратный эффект и способствует активации NF-κB.

Кроме того, существуют работы по взаимодействию альфа-протеинкиназы 1, также известной как альфа-киназа 1 (ALPK1), и тестостерона. ALPK1 может индуцировать экспрессию ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-8 в клетках THP1 и эмбриональной почки человека 293 (HEK293) [58]. Хотя точная функция ALPK1 в мужской репродуктивной системе остается неясной, установлено, что ALPK1 может снижать выработку тестостерона. Отмечена активация с помощью ALPK1 сигнального пути MAPK, который регулирует синтез тестостерона посредством контроля экспрессии стероидогенных генов в клетках Лейдига [59]. Тестостерон может оказывать ингибирующее действие на ALPK1. Таким образом, взаимодействие тестостерона и ALPK1 носит антагонистический характер и также может вносить вклад в развитие подагрического воспаления.

Наконец, ТЗТ может влиять и на течение другого заболевания вследствие ГУ – мочекаменной болезни. В отечественном исследовании С.Ю. Калинченко и соавт. с участием 65 пациентов с гипогонадизмом после 28 нед терапии препаратом тестостерона ундеканоат 1000 мг было отмечено достоверное снижение уровня МК сыворотки крови с 440 (389,4; 515,0) до 403 (382; 465) мкмоль/л (p = 0,001), суточной экскреции МК с 4,9 (4,0; 5,7) до 4,2 (4,0; 5,1) ммоль/сут (p = 0,009), а также увеличение pH мочи с 5,5 (5,0; 5,5) до 6,0 (5,8; 6,4) (p <0,001) [60]. Улучшение pH может быть обусловлено улучшением инсулинорезистентности под действием ТЗТ, что приводит к увеличению аммониогенеза и снижению экскреции органических кислот.

Заключение

Такими образом, тестостерон оказывает комплексное, разнонаправленное влияние на пуриновый обмен и течение подагры. Помимо повышения уровня МК, за счет анаболического эффекта и снижения почечной экскреции уратов, андрогены модулируют реакции неспецифического иммунитета, в целом направленные на снижение воспалительной активности. Дефицит тестостерона приводит к развитию метаболических нарушений, в том числе ГУ, и, вероятно, повышает риск развития подагры. Поскольку большинство больных подагрой страдают метаболическим синдромом, у таких пациентов должен проводиться скрининг гипогонадизма. Вопрос влияния ТЗТ, а также различных путей введения тестостерона на течение подагры остается открытым и требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. de Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. Diabetol Metab Syndr 2012;4:12. DOI: 10.1186/1758-5996-4-12.
2. Doghramji P.P., Wortmann R.L. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management. Postgrad Med 2012;124(6):98–109. DOI: 10.3810/pgm.2012.11.2616.
3. Garbagnati E., Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. Metabolism 1994;43(7):819–21. DOI: 10.1016/0026-0495(94)90260-7.
4. Garbagnati E. Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. Metabolism 1996;45(2):203–5. DOI: 10.1016/s0026-0495(96)90054-2.
5. Wabitsch M., Hauner H., Heinze E. et al. Body-fat distribution and changes in the atherogenic risk-factor profile in obese adolescent girls during weight reduction. Am J Clin Nutr 1994;60(1):54–60. DOI: 10.1093/ajcn/60.1.54.
6. Stamp L.K., Wells J.E., Pitama S. et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Māori and non-Māori communities. Intern Med J 2013;43(6):678–84. DOI: 10.1111/imj.12062.
7. Denzer C., Muche R., Mayer H. et al. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16(9):1225–32. DOI: 10.1515/jpem.2003.16.9.1225.
8. Liegibel U.M., Sommer U., Boercsoek I. et al. Androgen receptor isoforms AR-A and AR-B display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts. Steroids 2003;68(14):1179–87. DOI: 10.1016/j.steroids.2003.08.016.
9. Lindzey J., Kumar M.V., Grossman M. et al. Molecular Mechanisms of Androgen Action. Vitam Horm 1994;49:383–432. DOI: 10.1016/s0083-6729(08)61151-6.
10. Walker W.H. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2010;365(1546):1557–69. DOI: 10.1098/rstb.2009.0258.
11. Pizzichini M., Di Stefano A., Resconi G. et al. Influence of testosterone on purine nucleotide turnover in rat kidney. Horm Metab Res 1990;22(6):334–8. DOI: 10.1055/s-2007-1004914.
12. Marinello E., Leoncini R., Terzuoli L. et al. Effect of testosterone on purine nucleotide metabolism in rat liver.

Horm Metab Res 2004;36(9):614–9. DOI: 10.1055/s-2004-825923.
13. Елисеев М.С., Выходец И.Т., Круглова И.В. и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология 2018;12(3):82–8. [Eliseev M.S., Vykhodets I.T., Kruglova I.V. et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2018;12(3):82–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
14. Rosen R., Tomer Y., Carel R., Weinberger A. Serum 17-beta-estradiol and testosterone levels in asymptomatic hyperuricaemic men. Clin Rheumatol 1994;13(2):219–23. DOI: 10.1007/BF02249015.
15. Condorelli R.A., Calogero A.E., Di Mauro M. et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. J Endocrinol Investig 2018;41(4):383–8. DOI: 10.1007/s40618-017-0762-3.
16. Mu L., Pan J., Yang L. et al. Association between the prevalence of hyperuricemia and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):104. DOI: 10.1186/s12958-018-0419-x.
17. Pui K., Waddell C., Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. Rheumatology (Oxford) 2008;47(12):1840–1. DOI: 10.1093/rheumatology/ken391.
18. Kurahashi H., Watanabe M., Sugimoto M. et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. Endocr J 2013;60(12):1321–7. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0203.
19. Ebert T., Jockenhövel F., Morales A., Shabsigh R. The Current Status of Therapy for Symptomatic Late-Onset Hypogonadism with Transdermal Testosterone Gel. Eur Urol 2005;47(2):137–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.015.
20. Sultan S., Irfan S.M., Murad S. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Polycythaemia Rubra Vera – a Five Year Experience from a Tertiary Care Center. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(3):1531–3. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3.1531.
21. Dousdampanis P., Trigka K., Fourtounas C., Bargman J.M. Role of testosterone in the pathogenesis, progression, prognosis and comorbidity of men with chronic kidney disease. Ther Apher Dial 2013;18(3):220–30. DOI: 10.1111/1744-9987.12101.
22. Ghazi S., Zohdy W., Elkhiat Y., Shamloul R. Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction. Andrologia 2012;44(6):373–80. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2012.01292.x.
23. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. J Endocrinol 2013;217(3): R25–45. DOI: 10.1530/joe-12-0455.
24. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(4):485–91. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801183.
25. Corona G., Mannucci E., Petrone L. et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. Int J Impot Res 2006;18(2):190–7. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901391.
26. Anderson P., Critchley J., Chan J. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. Int J Obes 2001;25(12):1782–8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801837.
27. Mårin P., Arver S. Androgens and abdominal obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998;12(3):441–51. DOI: 10.1016/s0950-351x(98)80191-2.
28. Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. Int J Androl 2009;32(6):587–98. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x.
29. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(8):2341–53. DOI: 10.1210/jc.2011-0118.
30. Al Hayek A.A., Khader Y.S., Jafal S. et al. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. J Family Community Med 2013;20(3):179–86. DOI: 10.4103/2230-8229.122006.
31. Corona G., Giagulli V.A., Maseroli E. et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. J Endocrinol Invest 2016;39(9):967–81. DOI: 10.1007/s40618-016-0480-2.
32. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl 2009;30(1):1–9. DOI: 10.2164/jandrol.108.006486.
33. Cao W., Zheng R.D., Xu S.H. et al. Association between Sex Hormone and Blood Uric Acid in Male Patients with Type 2 Diabetes. Int J Endocrinol 2017;2017:4375253. DOI: 10.1155/2017/4375253.
34. Lim J.H., Kim Y.K., Kim Y.S. et al. Relationship between serum uric Acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in korean. Korean Circ J 2010;40(7):314–20. DOI: 10.4070/kcj.2010.40.7.314.
35. Tong G., Hua X., Zhong Y. et al. Intensive insulin therapy increases sex hormone-binding globulin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Eur J Endocrinol 2014;170(2):237–45. DOI: 10.1530/EJE-13-0557.
36. Zharikov S., Krotova K., Hu H. et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 2008;295(5):C1183–90. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2008.
37. Kuczera P., Adamczak M., Wiecek A. Endocrine Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 2015;36(2):109–18. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0059.
38. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev 2000;1(1):47–56. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2000.00008.x.
39. Christian C.A., Moenter S.M. The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. Endocr Rev 2010;31(4):544–77. DOI: 10.1210/er.2009-0023.
40. Shiozawa A., Szabo S.M., Bolzani A. et al. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. J Rheumatol 2017;44(3):388–96. DOI: 10.3899/jrheum.160452.
41. Mukhin I.V., Ignatenko G.A., Nikolenko V.Y. Dyshormonal disorders in gout: experimental and clinical studies. Bull Exp Biol Med 2002;133(5):491–3. DOI: 10.1023/a:1019826107916.
42. Marinello E., Riario-Sforza G., Marcolongo R. Plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and sex hormones in patients with gout. Arthritis Rheum 1985;28(2):127–31. DOI: 10.1002/art.1780280203.
43. He Y., Yang Q., Qing Y. Altered expression of androgen and its receptor might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. Gout and Hyperuricemia 2015;2(2):56–61. DOI: 10.3966/GH1506020203.
44. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2016;54(1):60–77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice

2016;54(1):60–77. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
45. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. Nat Rev Endocrinol 2013;9(8):479–93. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122.
46. Hong C.Y., Park J.H., Ahn R.S. et al. Molecular Mechanism of Suppression of Testicular Steroidogenesis by Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor Alpha. Mol Cel Biol 2004;24(7):2593–604. DOI: 10.1128/mcb.24.7.2593-2604.
47. Hales D.B. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. Endocrinology 1992;131(5):2165–72. DOI: 10.1210/endo.131.5.1425417.
48. Vodo S., Bechi N., Petroni A. et al. Testosterone-induced effects on lipids and inflammation. Mediators Inflamm 2013;2013:183041. DOI: 10.1155/2013/183041.
49. Yang Y., Lv X., Huang W. et al. Study of androgen and atherosclerosis in old-age male. J Zhejiang Univ Sci 2005;6(9):931–5. DOI: 10.1631/jzus.2005.b0931.
50. Rettew J.A., Huet-Hudson Y.M., Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. Biol Reprod 2008;78(3):432–7. DOI: 10.1095/biolreprod.107.063545.
51. Coletta R.D., Reynolds M.A., Martelli-Junior H. et al. Testosterone stimulates proliferation and inhibits interleukin-6 production of normal and hereditary gingival fibromatosis fibroblasts. Oral Microbiol Immunol 2002;17(3):186–92. DOI: 10.1034/j.1399-302x.2002.170309.x.
52. Corrales J.J. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. J Endocrinol 2006;189(3):595–604. DOI: 10.1677/joe.1.06779.
53. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3313–8. DOI: 10.1210/jc.2003-031069.
54. Torres-Chávez K.E., Sanfins J.M., Clemente-Napimoga J.T. et al. Effect of gonadal steroid hormones on formalin-induced temporomandibular joint inflammation. Eur J Pain 2012;16(2):204–16. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.06.007.
55. Chen J.J., Lee S.S., Leu S.M. et al. Sex Steroids and the Induction of Human Neutrophil Cell Death by Monosodium Urate Crystals. Adaptive Medicine 2018;10(4):155–60. DOI: 10.4247/am.2018.abi218.
56. Cutolo M., Capellino S., Montagna P. et al. Sex hormone modulation of cell growth and apoptosis of the human monocytic/macrophage cell line. Arthritis Res Ther 2005;7(5):R1124–32. DOI: 10.1186/ar1791.
57. Corcoran M.P., Meydani M., Lichtenstein A.H. et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. J Endocrinol 2010;206(2):217–24. DOI: 10.1677/joe-10-0057.
58. Wang S.J., Tu H.P., Ko A.M.S. et al. Lymphocyte α-kinase is a gout-susceptible gene involved in monosodium urate monohydrate-induced inflammatory responses. J Mol Med 2011;89(12):1241–51. DOI: 10.1007/s00109-011-0796-5.
59. Zheng D., Zhao Y., Shen Y. et al. Orexin A-mediated stimulation of 3β-HSD expression and testosterone production through MAPK signaling pathways in primary rat Leydig cells. J Endocrinol Invest 2014;37(3):285–92. DOI: 10.1007/s40618-013-0035-8.
60. Гусакова Д.А., Калинченко С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом. Проблемы эндокринологии 2015;61(2):12–20. [Gusakova D.A., Kalinchenko S.Y., Kamalov A.A., Tishova Y.A. The role of correction of hypogonadism in the treatment and prophylaxis of urolithiasis in the men presenting with metabolic syndrome. Problemy endokrinologii = Problems of Endokrinology 2015;61(2):12–20. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201561212-20.

ORCID автора / ORCID of author
Т.С. Паневин / T.S. Panevin: https://orcid.org/0000-0002-5290-156X

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

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

Статья поступила: 24.01.2021. **Принята к публикации:** 03.06.2021.
Article submitted: 24.01.2021. **Accepted for publication**: 03.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-18-24

CC BY 4.0

Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией

А.Г. Бржозовский[1], Н.Л. Стародубцева[1], А.Е. Бугрова[1, 2], А.С. Кононихин[1], В.В. Чаговец[1], Т.В. Шатылко[1], С.И. Гамидов[1, 3], А.Х. Тамбиев[3], А.Ю. Попова[1], Н.Г. Гасанов[1], Т.Б. Бицоев[3], В.Е. Франкевич[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;
[2]ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН; Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;
[3]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Алихан Халитович Тамбиев *dr.tambiev@gmail.com*

Введение. Согласно результатам исследований, семенная плазма является богатым источником биомаркеров при мужском бесплодии, в том числе маркеров остаточного сперматогенеза у мужчин с азооспермией. В большинстве случаев инвазивные процедуры для получения семенной плазмы не требуются. В связи с этим неинвазивный тест для выявления мужчин с азооспермией с остаточным очаговым сперматогенезом может улучшить отбор пациентов для процедуры микродиссекционной тестикулярной экстракции сперматозоидов (microTESE) и стать полезным при консультировании пациентов.
Цель исследования – оценка возможности использования протеомного анализа семенной плазмы для выявления мужчин с азооспермией с остаточным очаговым сперматогенезом в яичках, которые могут иметь более высокие шансы на извлечение сперматозоидов при процедуре microTESE.
Материалы и методы. Исследованы образцы семенной плазмы 36 мужчин в возрасте 21–45 лет (средний возраст 33,3 ± 3,9 года) на протеомный состав. Для анализа протеома белки гидролизовали трипсином. Полученные пептиды анализировали с использованием хромато-масс-спектрометрического комплекса, состоящего из жидкостного хроматографа nano-HPLC Agilent 1100 и масс-спектрометра высокого разрешения 7T LTQ-FT Ultra. Данные протеомного анализа были сопоставлены с результатами процедуры microTESE.
Результаты. В данном исследовании оценивался протеомный состав семенной плазмы при азооспермии. Полуколичественный анализ без меток с использованием подхода «снизу вверх» выявил 405 различных белков, из числа которых 174 белка были обнаружены во всех образцах. Полученные количественные параметры образцов оказались достаточными для выявления больных с очаговым сперматогенезом.
Заключение. Семенная плазма служит потенциальным источником биологических маркеров для прогнозирования успешности извлечения сперматозоидов у пациентов с азооспермией. Это предварительные результаты и необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить достоверность полученной панели белков.

Ключевые слова: азооспермия, протеом эякулята, мужское бесплодие, семенная плазма

Для цитирования: Бржозовский А.Г., Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е. и др. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):18–24. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-18-24.

Prognostic capabilities of proteomic analysis of seminal plasma in males with azoospermia

A.G. Brzhozovskiy[1], N.L. Starodubtseva[1], A.E. Bugrova[1, 2], A.S. Kononihin[1], V.V. Chagovets[1], T.V. Shatylko[1], S.I. Gamidov[1, 3], A.Kh. Tambiyev[3], A.Yu. Popova[1], N.G. Gasanov[1], T.B. Bitsoyev[3], V.E. Frankevich[1]

[1]V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;
[2]N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; 4 Kosigin St., Moscow 119991, Russia;
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Alikhan Khalitovich Tambiyev *dr.tambiev@gmail.com*

Introduction. According to research, seminal plasma is a rich source of biomarkers in male infertility including biomarkers of residual spermatogenesis in males with azoospermia. In many cases, extraction of seminal plasma does not require invasive procedures. Therefore, non-invasive test for identification of males with azoospermia and residual focal spermatogenesis can improve selection of patients for microdissection testicular sperm extraction (microTESE) and become a useful tool for patient consultation.
The study objective is to evaluate capabilities of proteomic analysis of seminal plasma for identification of males with azoospermia and residual focal spermatogenesis in the testes who have higher chance for sperm extraction using the microTESE procedure.
Materials and methods. Samples of seminal plasma of 36 males between 21 and 45 years of age (mean age 33.3 ± ± 3.9 years) were tested for proteomic composition. For proteomic analysis, proteins were hydrolyzed with trypsin. The obtained peptides were analyzed using chromatography-mass spectrometry complex composed of liquid chromatograph nano-HPLC Agilent 1100 and high-resolution mass spectrometer 7T LTQ-FT Ultra. Proteomic analysis data were compared with results of the microTESE procedure.
Results. In this study, proteomic composition of seminal plasma in azoospermia was assessed. Semi-quantitative analysis without markers using bottom-up approach identified 405 different proteins, and 174 of them were detected in all samples. The obtained quantitative parameters were sufficient to identify patients with focal spermatogenesis.
Conclusion. Seminal plasma is a potential source of biological markers for prediction of sperm extraction success in patients with azoospermia. The presented results are preliminary, and further studies are needed to confirm the identified protein panel.

Key words: azoospermia, ejaculate proteome, male infertility, seminal plasma

For citation: Brzhozovskiy A.G., Starodubtseva N.L., Bugrova A.E. et al. Prognostic capabilities of proteomic analysis of seminal plasma in males with azoospermia. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):18–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-18-24.

Введение

Мужское бесплодие обусловлено весьма гетерогенной группой нарушений, которые могут привести к различным изменениям в составе спермы и концентрации сперматозоидов. Азооспермия – это спермиологический синдром, который имеет самые серьезные последствия для репродуктивного прогноза мужчины. Ее определяют как полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте [1]. Однако даже у пациентов с необструктивной азооспермией может быть шанс стать биологическим отцом при наличии очагового сперматогенеза в яичках. Может быть предпринята попытка хирургического извлечения сперматозоидов, и, если она окажется успешной, извлеченные сперматозоиды могут быть использованы для интрацитоплазматической инъекции (ICSI) в рамках протокола вспомогательной репродукции [2, 3]. Хирургическое получение образцов ткани яичка, выполняемое под местной или общей анестезией, часто является единственным вариантом получения сперматозоидов для процедуры ICSI. Несмотря на все технические достижения, такие как использование процедур микродиссекционной тестикулярной экстракции сперматозоидов (microTESE), и попытки отбора перспективных пациентов на основе клинических и лабораторных данных, частота успешного извлечения сперматозоидов у пациентов с необструктивной азооспермией остается относительно низкой. Это означает, что некоторые пациенты проходят дорогостоящую инвазивную процедуру без каких-либо гарантий на успех. Кроме того, иногда бывает трудно идентифицировать пациентов, у которых повторная биопсия яичек может оказаться успешной или которым может быть показана адъювантная фармакологическая стимуляция сперматогенеза, поскольку даже результаты гистологического исследования ткани яичек имеют довольно низкую прогностическую ценность с точки зрения выявления пациентов с очаговым сперматогенезом [4]. Наконец, психологические последствия неудачных попыток хирургической экстракции сперматозоидов могут быть разрушительными в некоторых случаях, поскольку некоторые пары после получения отрицательных результатов биопсии могут считать, что им изначально дали ложную надежду. Таким образом, неинвазивный тест для выявления мужчин с азооспермией с остаточным очаговым сперматогенезом может улучшить отбор пациентов для процедуры microTESE и стать полезным при консультировании пациентов. Эта задача может быть решена с помощью молекулярной биологии. Семенная плазма, по-видимому, является богатым источником биомаркеров мужского бесплодия и, что немаловажно, в большинстве случаев не требует инвазивных процедур для ее получения [5, 6]. Это сложная смесь секретов мужских половых желез, включая предстательную железу и яички.

Цель данного **исследования** – оценка возможности использования протеомного анализа семенной плазмы для выявления мужчин с азооспермией с остаточным очаговым сперматогенезом в яичках, которые могут

иметь разумные шансы на извлечение сперматозоидов при процедуре microTESE.

Материалы и методы

Образцы семенной плазмы были получены у 36 мужчин в возрасте 21–45 лет (33,3 ± 3,9 года), обследованных и пролеченных по поводу азооспермии в отделении андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва) в период с января по июнь 2018 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и подписали соответствующую форму.

Критериями включения в исследование были азооспермия (подтвержденная не менее 2 раз с помощью микроскопического анализа) и наличие подписанной пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: обострение хронических заболеваний; активная гормональная терапия; инфекции, передающиеся половым путем; декомпенсированные воспалительные состояния, поражающие почки, печень и легкие; анэякуляция; ретроградная эякуляция; лейкоцитоспермия.

Клиническое обследование включало подробный сбор анамнеза пациента, оценку сывороточных гормонов (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормон, пролактин, тестостерон, эстрадиол, ингибин B), генетическое тестирование (кариотип, AZF, *CFTR*) и ультразвуковое исследование мошонки. Всем пациентам была проведена процедура microTESE.

Образцы семенной плазмы центрифугировали при 2000g в течение 10 мин при температуре 4 °C для удаления клеточного состава. Супернатанты (надосадочная жидкость) хранили при температуре –80 °C. Для анализа протеома белки восстанавливали, алкилировали и гидролизовали трипсином [7]. Смеси триптических пептидов разделяли на хроматографической системе nano-HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) с использованием капиллярной колонки C18 и анализировали на масс-спектрометре высокого разрешения 7T LTQ-FT Ultra (Thermo Electron, Германия) с источником ионизации на основе наноспрея (положительное высокое напряжение, 2,1 кВ), накопление масс-спектров проводилось в режиме зависимости от данных (DDA). Для полуколичественного анализа без меток хромато-масс-спектрометрические данные обрабатывались с помощью программного обеспечения MaxQuant (версия 1.1.1.2), поиск и идентификация белков и пептидов проводились по базе данных SwissProt.

Для оценки изменений протеомного состава семенной плазмы у больных азооспермией использовали *t*-тест Уэлча с поправкой Бонферрони (статистически значимыми считали различия при $p < 0{,}01$).

Результаты

Все 36 пациентов были включены в окончательный анализ в соответствии с критериями включения и исключения. Данные анамнеза собирали с помощью анкетирования и беседы пациента с врачом. Все пациенты имели азооспермию, но в 18 случаях сперматозоиды были обнаружены при исследовании ткани яичек. Эти пациенты составили референсную группу с сохранным очаговым сперматогенезом.

В данном исследовании оценивался протеомный состав семенной плазмы при азооспермии. Полуколичественный анализ без меток с использованием подхода «снизу вверх» выявил 405 различных белков, из числа которых 174 белка были обнаружены во всех образцах (см. рисунок). Уникальные белки для определенных когорт пациентов были аннотированы с помощью базы данных GeneOntology. Известно, что эти белки участвуют в различных процессах регуляции, таких как отрицательная регуляция каталитической активности, биосинтез малых молекул и гуморальный иммунный ответ.

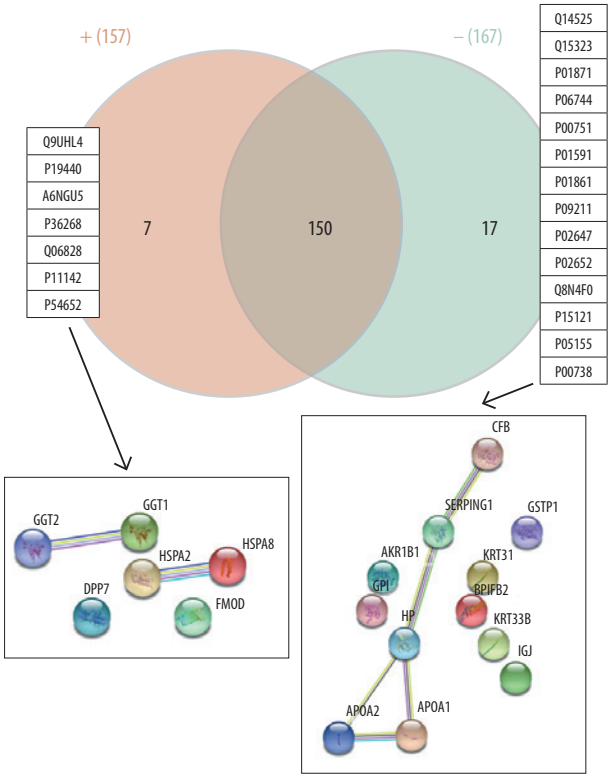


Диаграмма Венна для 174 белков, обнаруженных в протеоме семенной плазмы пациентов исследуемых групп: азооспермия с успешной попыткой хирургического извлечения сперматозоидов (+); азооспермия с отрицательным исходом хирургического извлечения сперматозоидов (–)
Venn diagram for 174 proteins detected in seminal plasma proteome of patients of the studied groups: azoospermia with successful attempt of surgical sperm extraction (+); azoospermia with negative result of surgical sperm extraction (–)

В результате оценки изменений протеомного состава семенной плазмы у больных азооспермией с использованием *t*-теста Уэлча с поправкой Бонферрони (p <0,01) было идентифицировано 18 достоверно дифференцированно экспрессируемых белков (см. таблицу). Ранее было показано, что эти белки участвуют в сперматогенезе. Таким образом, наиболее измененными биологическими процессами в зависимости от наличия или отсутствия остаточного очагового сперматогенеза были реакция иммунной системы (11 белков), заживление ран (8 белков) и гомеостатическая регуляция (5 белков).

Список белков семенной плазмы с дифференциальной экспрессией у пациентов с азооспермией с положительным и отрицательным исходом хирургических попыток извлечения сперматозоидов

List of seminal plasma proteins with differential expression in patients with azoospermia and positive and negative outcomes of surgical sperm extraction

Идентификатор белка Protein identifier	**Ген** Gene	**Белок** Protein	***p***
P25311	*AZGP1*	Цинк-альфа-2-гликопротеин Zinc-alpha-2-glycoprotein	0,00027
P80723	*BASP1*	Кислоторастворимый белок 1 мозга Brain acid soluble protein 1	0,0031
P21926	*CD9*	Антиген CD9 CD9 antigen	0,0065
P01034	*CST3*	Цистатин C Cystatin C	0,0035
P01036	*CST4*	Цистатин S Cystatin S	0,0014
P01876	*IGHA1*	C-область цепи альфа-1 Ig Ig alpha-1 chain C region	0,0013
P01857	*IGHG1*	C-область цепи гамма-1 Ig Ig gamma-1 chain C region	0,00011
P01859	*IGHG2*	C-область цепи гамма-2 Ig Ig gamma-2 chain C region	0,0075
P01834	*IGKC*	C-область цепи каппа Ig Ig kappa chain C region	7,1E-06
P08473	*MME*	Неприлизин Neprilysin	0,0011
P80303	*NUCB2*	Нуклеобиндин-2, несфатин-1 Nucleobindin-2, nesfatin-1	0,00097
P19652	*ORM2*	Альфа-1-кислый гликопротеин (орозомукоид) Alpha-1-acid glycoprotein 2	1,5E-06
P12273	*PIP*	Пролактин-индуцированный белок Prolactin-inducible protein	2,0E-07
P07602	*PSAP*	Просапозин Prosaposin	0,0019
Q02383	*SEMG2*	Семеногелин 2 Semenogelin 2	0,00025
P20155	*SPINK2*	Ингибитор сериновой протеазы Казал-типа 2 Serine protease inhibitor Kazal-type 2	0,0026
Q08629	*SPOCK1*	Тестикан-1 Testican-1	9,7E-05
P02787	*TF*	Серотрансферрин Serotransferrin	8,8E-07

Целесообразность использования протеомного анализа для дифференцировки образцов семенной плазмы мужчин с положительным и отрицательным исходом microTESE оценивалась с помощью контролируемого многофакторного анализа OPLS-DA с использованием программного обеспечения SIMCA. График оценки показал хорошую кластеризацию точек, соответствующих отдельной группе пациентов с азооспермией (с остаточным сперматогенезом и без него). Количественные параметры модели оказались достаточными для дифференциации пациентов с остаточным сперматогенезом: R2 составил 0,51, а прогностическая способность модели, оцененная по Q2, – 0,31. Эти результаты являются предварительными, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой белковой панели.

Обсуждение

Целью нашего исследования было выявление в семенной плазме маркеров очагового сперматогенеза у мужчин с азооспермией. Нам удалось найти несколько белков-кандидатов, которые теперь требуют более масштабных исследований и подтверждения в проспективных исследованиях.

Среди них BASP, потенциальная ценность которого вызывает некоторые сомнения, так как исследователям из ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» удалось обнаружить этот белок в постмейотических сперматидах крыс [8]. Если мы предположим, что эти результаты могут быть экстраполированы на человека, то BASP1 будет иметь ограниченную ценность, поскольку он будет присутствовать в семенной плазме даже у пациентов с остановкой созревания сперматозоидов, в то время как сами сперматиды сегодня обычно не используются во вспомогательной репродукции.

Известно, что пролактин-индуцируемый белок (PIP) играет важную роль в регуляции иммунных реакций, апоптоза и прогрессирования опухолей. A.K. Tomar и соавт. установили, что у мужчин с азооспермией значительно снижена концентрация PIP в семенной плазме по сравнению с мужчинами с нормоспермией и олигозооспермией [9]. В исследовании W.W. Chiu и L.W. Chamley было продемонстрировано, что PIP является одним из белков, способных связывать иммуноглобулины класса G в семенной плазме и тем самым защищать сперматозоиды от аутоиммунных реакций [10]. В комплексе с альбумином PIP участвует в регуляции подвижности сперматозоидов [11]. Любопытно, что PIP способен образовывать стабильные комплексы с другим белком, идентифицированным в нашем исследовании, – цинк-альфа-2-гликопротеином (AZGP1), хотя биологическая роль взаимодействия между этими молекулами пока непонятна [12]. AZGP1, как известно, является гликопротеином сперматозоидов, экспрессирующимся в каудальной области придатка яичка и секретируемым во внеклеточную среду [13]. В исследовании Y.N. Qi и соавт. была продемонстрирована корреляция между уровнем продукта экспрессии гена *AZGP1*, концентрацией и количеством сперматозоидов в эякуляте, хотя в эту работу не включались пациенты с азооспермией [14].

Цистатин C известен, в первую очередь, как маркер хронической почечной недостаточности, но есть данные о том, что он служит регулятором активности протеазных ферментов, необходимым для успешного прохождения определенных стадий сперматогенеза. G.P. Silva и соавт. обнаружили, что концентрация цистатина C в семенной жидкости пациентов на хроническом гемодиализе существенно снижена при олигозооспермии любой степени выраженности, но эти данные трудно экстраполировать на мужчин с сохранной функцией почек [15]. Та же группа авторов изучила концентрацию альфа-1-кислого гликопротеина (орозомукоида) в семенной плазме пациентов на хроническом гемодиализе, но не выявила никакой связи ни со степенью нарушения почечной функции, ни с показателями спермограммы [16]. В более раннем исследовании D. Panidis и соавт. также не обнаружили корреляции между параметрами спермограммы и содержанием этого белка в семенной плазме [17]. Тем не менее в нашей работе орозомукоид продемонстрировал дифференциальную экспрессию в зависимости от результатов microTESE. Возможно, это связано со спецификой исследуемой популяции – у пациентов с необструктивной азооспермией протеомный профиль эякулята так или иначе должен отличаться от остальных групп бесплодных пациентов.

Просапозин – лизосомальный белок, содержащийся в клетках Сертоли, просвете семенных канальцев и канальцев придатка яичка. Есть данные, согласно которым его присутствие в семенной плазме коррелирует с результативностью экстракорпорального оплодотворения [18]. Результаты нашего исследования говорят о том, что это также может свидетельствовать о наличии остаточного сперматогенеза в яичках при необструктивной азооспермии.

Дифференциальная экспрессия семеногелина 2 является несколько неожиданной находкой, так как функция этого белка заключается преимущественно в обеспечении коагуляции спермы. Достоверно неизвестно, участвуют ли каким-либо образом молекулы семеногелинов в регуляции сперматогенеза. В исследовании P.T. Del Giudice и соавт. было зафиксировано увеличение содержания семеногелина 1 и 2 в эякуляте после хирургического лечения варикоцеле у подростков, и этот результат был признан ими случайным [19]. Однако нельзя до конца исключить то, что экспрессия этих белков может быть косвенным маркером активности сперматогенеза.

Интерес представляет наличие SPINK2 среди наших белков-кандидатов, который был описан как ингибитор протеазы, нацеленный на акрозин, в то время как его отсутствие было связано с азооспермией у мышей [20].

SPINK2 экспрессируется в герминальных клетках [21]. Полное отсутствие герминальных клеток при тотальном сертоли-клеточном синдроме может характеризоваться отсутствием следов этого белка в семенной плазме.

По остальным белкам в доступной форме информации о профиле экспрессии в семенной плазме не найдено. В любом случае потенциальная диагностическая роль, а также молекулярная основа их актуальности еще должны быть выяснены для многих идентифицированных дифференциально экспрессируемых белков.

Это пилотное исследование, и данный факт определяет большинство его неизбежных недостатков. Также стоит отметить, что за неимением лучшей контрольной группы мы принимаем отрицательный результат microTESE за отсутствие остаточного сперматогенеза. Однако отрицательный результат извлечения сперматозоидов, а также неблагоприятные гистологические признаки сами по себе не свидетельствуют об отсутствии сперматогенеза в паренхиме яичек, а указывают на отсутствие сперматогенеза только в исследуемом образце, который может быть не полностью репрезентативен для всех семенных канальцев. Но с практической точки зрения такое использование отрицательного результата microTESE кажется достаточным для нашего экспериментального исследования, так как в большинстве случаев при азооспермии предпринимается только 1 попытка извлечения сперматозоидов (microTESE) и очень редко – более 2.

Заключение

Семенная плазма служит потенциальным источником биологических маркеров для прогнозирования успешного извлечения сперматозоидов у пациентов с азооспермией. Протеомный профиль семенной плазмы пациентов с остаточным сперматогенезом имеет явные отличия от профиля пациентов с полным отсутствием сперматогенеза. Это предварительные результаты, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить достоверность полученной панели белков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wosnitzer M., Goldstein M., Hardy M.P. Review of Azoospermia. Spermatogenesis 2014;4:e28218. DOI: 10.4161/spmg.28218.
2. Oates R. Evaluation of the azoospermic male. Asian J Androl 2012;14(1):82–7. DOI: 10.1038/aja.2011.60.
3. Гасанов Н.Г., Гамидов С.И., Шатылко Т.В. и др. Роль пункционной биопсии яичка в ведении пациентов с азооспермией. Исследования и практика в медицине 2020;7(3):43–50. [Gasanov N.G., Gamidov S.I., Shatylko T.V. et al. Role of percutaneous testis biopsy in management of patients with azoospermia. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2020;7(3):43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-4.
4. Berookhim B.M., Palermo G.D., Zaninovic N. et al. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. Fertil Steril 2014;102(5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007.
5. Liu X., Wang W., Zhu P. et al. In-depth quantitative proteome analysis of seminal plasma from men with oligoasthenozoospermia and normozoospermia. Reprod Biomed Online 2018;37(4):467–79. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.06.025.
6. Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Франкевич В.Е. и др. Астенозооспермия и протеомные факторы регуляции подвижности сперматозоидов. Акушерство и гинекология 2020;4:37–44. [Shatylko T.V., Gamidov S.I., Frankevich V.E. et al. Astenozoospermia and proteomic factors regulating sperm motility. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2020;4:37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2020.4.37-44.
7. Starodubtseva N.L., Kononikhin A.S., Bugrova A.E. et al. Investigation of urine proteome of preterm newborns with respiratory pathologies. J Proteomics 2016;149:31–7. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.06.012.
8. Mosevitsky M.I., Snigirevskaya E.S., Komissarchik Y.Y. Immunoelectron microscopic study of BASP1 and MARCKS location in the early and late rat spermatids. Acta Histochem 2012;114(3):237–43. DOI: 10.1016/j.acthis.2011.06.009.
9. Tomar A.K., Sooch B.S., Singh S., Yadav S. Quantification studies in human seminal plasma samples identify prolactin inducible protein as a plausible marker of azoospermia. Biomarkers 2012;17(6):545–51. DOI: 10.3109/1354750X.2012.699555.
10. Chiu W.W., Chamley L.W. Human seminal plasma prolactin-inducible protein is an immunoglobulin G-binding protein. J Reprod Immunol 2003;60(2):97–111. DOI: 10.1016/s0165-0378(03)00084-6.
11. Kumar S., Tomar A.K., Singh S. et al. Human serum albumin as a new interacting partner of prolactin inducible protein in human seminal plasma. Int J Biol Macromol 2012;50(2):317–22. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2011.12.015.
12. Hassan M.I., Bilgrami S., Kumar V. et al. Crystal structure of the novel complex formed between zinc alpha2-glycoprotein (ZAG) and prolactin-inducible protein (PIP) from human seminal plasma. J Mol Biol 2008;384(3):663–72. DOI: 10.1016/j.jmb.2008.09.072.
13. Jerczynski O., Lacroix-Pépin N., Boilard E. et al. Role of Dicer1-Dependent Factors in the Paracrine Regulation of Epididymal Gene Expression. PLoS One 2016;11(10):e0163876. DOI: 10.1371/journal.pone.0163876.
14. Qi Y.N., Ma J., Han R.Y. et al. [Correlation of seminal plasma zinc alpha-2 glycoprotein with semen quality in obese males (In Chinese)]. Zhonghua Nan Ke Xue 2018;24(3):216–20. PMID: 30161306.
15. Silva G.P., Grangeiro V.P.X., de Oliveira C.F.D., Neto F.L. Cystatin C and Seminal Parameter Evaluation in Patients with End-Stage Renal Disease. Curr Urol 2020;14(4):178–82. DOI: 10.1159/000499241.
16. Silva G.P., Grangeiro V.P.X., de Oliveira C.F.D. et al. α1-Acid glycoprotein and seminal parameter in chronic hemodialysis patients. Urologia 2021;88(1):46–9. DOI: 10.1177/0391560319899842.
17. Panidis D., Rousso D., Panidou E., Asseo P. Orosomucoid levels in the seminal plasma or fertile and infertile men. Arch Androl

1993;30(3):161–4. DOI: 10.3109/01485019308987751.
18. Xu C., Cai J., Liu L., Ren J. Prosaposin in seminal plasma on the day of oocyte retrieval is associated with normal fertilization and embryo development in *in vitro* fertilization cycles. PeerJ 2019;7:e8177. DOI: 10.7717/peerj.8177.
19. Del Giudice P.T., da Silva B.F., Lo Turco E.G. et al. Changes in the seminal plasma proteome of adolescents before and after varicocelectomy. Fertil Steril 2013;100(3):667–72. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.036.
20. Kherraf Z.-E., Christou-Kent M., Karaouzene T. et al. SPINK2 deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia in homozygotes. EMBO Mol Med 2017;9(8):1132–49. DOI: 10.15252/emmm.201607461.
21. Zhang H.-W., Zhang L., Chen Y.-M. et al. The role of SPAG6/SPINK2 protein complex in the formation of sperm acrosome in mice (In Chinese). Zhonghua Nan Ke Xue 2019;25(3):202–8. PMID: 32216237.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке проекта Российского научного фонда (№ 18-75-10097). Хромато-масс-спектрометрический анализ проводился на оборудовании Центра коллективного пользования «Новые материалы и новые технологии» ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН.
Acknowledgment. The work was supported by the project of the Russian Science Foundation (No 18-75-10097). Chromato-mass spectrometric analysis was carried out on the equipment of the Center for Collective Use "New materials and New technologies" of the N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences.

Вклад авторов
А.Г. Бржозовский, А.Е. Бугрова, А.С. Кононихин, В.В. Чаговец: работа с биологическим материалом, техническое редактирование;
Н.Л. Стародубцева: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, работа с биологическим материалом;
Т.В. Шатылко: написание текста статьи, оформление библиографии, выполнение операций, ассистирование на операциях;
С.И. Гамидов: концепция и дизайн исследования, выполнение операций, научное редактирование;
А.Х. Тамбиев: написание текста статьи, оформление библиографии, сбор и интерпретация данных, подготовка статьи;
А.Ю. Попова: выполнение операций, ассистирование на операциях, научное редактирование;
Н.Г. Гасанов: выполнение операций, ассистирование на операциях;
Т.Б. Бицоев: написание текста статьи, оформление библиографии, сбор данных;
В.Е. Франкевич: концепция и дизайн исследования, работа с биологическим материалом, техническое редактирование.
Author's contributions
A.G. Brzhozovskiy, A.E. Bugrova, A.S. Kononihin, V.V. Chagovets: working with biological material, technical editing;
N.L. Starodubtseva: the concept and development of research design, writing the text of the article, working with biological material;
T.V. Shatylko: writing the text of the article, making a bibliography, performing operations, assisting in operations;
S.I. Gamidov: the concept and development of research design, performing operations, scientific editing;
A.Kh. Tambiyev: writing the text of the article, making a bibliography, collecting and interpreting data, preparing the article;
A.Yu. Popova: performing operations, assisting in operations, scientific editing;
N.G. Gasanov: performing operations, assisting on operations;
T.B. Bitsoyev: writing the text of the article, making a bibliography, collecting data;
V.E. Frankevich: the concept and development of research design, working with biological material, technical editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.Г. Бржозовский / A.G. Brzhozovskiy: https://orcid.org/0000-0003-1128-1795
Н.Л. Стародубцева / N.L. Starodubtseva: https://orcid.org/0000-0001-6650-5915
А.Е. Бугрова / A.E. Bugrova: https://orcid.org/0000-0003-4568-7507
А.С. Кононихин / A.S. Kononihin: https://orcid.org/0000-0002-2238-3458
В.В. Чаговец / V.V. Chagovets: https://orcid.org/0000-0002-5120-376X
Т.В. Шатылко / T.V. Shatylko: https://orcid.org/0000-0002-3902-9236
С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: https://orcid.org/0000-0002-9128-2714
А.Ю. Попова / A.Yu. Popova: https://orcid.org/0000-0003-1163-5602
Н.Г. Гасанов / N.G. Gasanov: https://orcid.org/0000-0003-4695-9789
В.Е. Франкевич / V.E. Frankevich: https://orcid.org/0000-0002-9780-4579

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

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.05.2021. **Принята к публикации:** 03.06.2021.
Article submitter: 10.05.2021. **Accepted for publication:** 03.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-25-33

CC BY 4.0

Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на спермиологические показатели мужчин с нарушением фертильности

Т.М. Сорокина[1], Е.Е. Брагина[1, 2], Е.А. Сорокина[3, 4], А.О. Седова[1], М.И. Штаут[1], Л.Ф. Курило[1], В.Б. Черных[1]

[1]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[2]НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 115522 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40;
[3]НИЦ «Курчатовский институт»; Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1;
[4]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

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

Введение. Риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и потенциального перекрестного заражения в лаборатории экстракорпорального оплодотворения остается в значительной степени неясным. SARS-CoV-2 попадает в организм через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2. Существует вероятность, что высокая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 на поверхности тестикулярных клеток может привести к дисфункции сперматогенеза и снижению качества эякулята.

Цель исследования – сравнение количественных и качественных показателей сперматозоидов у пациентов, обратившихся в лабораторию генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ» с проблемами деторождения в период с 2017 по 2020 г., с акцентом на период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы данные спермограмм 4403 пациентов (средний возраст 34 года). С учетом анамнестических данных пациентов, обследованных в 2020 г., сформирована отдельная группа из 428 мужчин, у 42 из которых в анамнезе отмечена перенесенная коронавирусная инфекция, подтвержденная лабораторными методами исследования (40 случаев с легкой формой течения и 2 – с течением средней степени тяжести). У 14 пациентов спермиологическое исследование проведено дважды: как до заболевания COVID-19, так и после. Стандартный спермиологический анализ выполняли в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения. Для статистического анализа различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, принимая за уровень значимости $p < 0{,}05$.

Результаты. Показатели спермограмм пациентов, обследованных в 2020 г., сравнивали с показателями контрольной группы, сформированной из 3300 пациентов, обследованных в период 2017–2019 гг. – до предполагаемого появления вируса COVID-19 в России. Показано снижение среднего количества сперматозоидов у пациентов, обследованных в 2020 г., по сравнению с контрольной группой – с 302 ± 6 млн до 250 ± 8 млн, сопровождаемое повышением подвижности сперматозоидов (от 14,7 ± 0,2 до 16,5 ± 0,4 %) и улучшением их морфологического состава (с 3,07 ± 0,05 до 3,92 ± 0,11 %). Различия по всем трем показателям достоверны. Нормозооспермия в 2020 г. определена в 10,3 % случаев, что существенно не отличается от уровня 2017 и 2019 гг.

Сравнительный анализ результатов спермограмм пациентов, обследованных в 2020 г., показал, что доля заключений с нормозооспермией в группе переболевших COVID-19 почти в 2 раза меньше, чем в группе не болевших (7,1 % против 13 %), а доля заключений с азооспермией более чем в 2,5 раза выше (7,1 % против 2,5 %). У 14 пациентов проанализированы результаты спермограмм, полученных до и после заболевания COVID-19. Среднее количество сперматозоидов после заболевания снизилось с 244 ± 74 млн до 178 ± 34 млн. Рассчитанные до и после заболевания средние показатели подвижности сперматозоидов (12,7 и 15,8 %) и содержания морфологически нормальных сперматозоидов (2,6 и 3,2 %), напротив, имели тенденцию к увеличению. Указанные различия статистически недостоверны.

Заключение. В целом можно заключить, что вирус SARS-CoV-2 и условия пандемии COVID-19 не привели к серьезному ухудшению показателей спермы в исследованной группе российских пациентов в 2020 г. Такие результаты могут быть связаны с небольшим числом переболевших, вошедших в исследуемую выборку, а также с общей тенденцией улучшения качества спермы, наблюдаемой в последние годы.

Ключевые слова: COVID, фертильность, мужское бесплодие, инфекция, сперматогенез, сперматозоиды, половые клетки

Для цитирования: 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. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-25-33.

Effect of COVID-19 infection on characteristics of sperm in men with impaired fertility

T.M. Sorokina[1], E.E. Bragina[1, 2], E.A. Sorokina[3, 4], A.O. Sedova[1], M.I. Shtaut[1], L.F. Kurilo[1], V.B. Chernykh[1]

[1]N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;
[2]A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;
[3]National Research Center "Kurchatov Institute"; 1 Academician Kurchatov Sq., 123182 Moscow, Russia;
[4]RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Контакты: Tatyana Mikhaylovna Sorokina *reprolab@med-gen.ru*

Introduction. The risk of infection with SARS-CoV-2 virus and potential cross-infection in an *in vitro* fertilization laboratory remains unclear. SARS-CoV-2 enters the body through angiotensin-converting enzyme 2 receptor. There is a possibility that high expression of angiotensin-converting enzyme 2 on testicular cells can lead to spermatogenesis disfunction and decreased quality of the ejaculate.
The study objective is to compare quantitative and qualitative sperm characteristics in patients who sought medical help at the Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders at the Research Centre for Medical Genetics with reproduction problems between 2017 and 2020 with a focus on the period of COVID-19 pandemic.
Materials and methods. Results of semen analysis of 4403 patients (mean age 34 years) were considered. Taking into account histories of patients examined in 2020, a separate group of 428 men was formed with 42 men with a history of coronavirus infection confirmed by lab tests (40 cases of mild disease, 2 cases of moderate disease). In 14 patients, sperm analysis was performed twice: prior to COVID-19 and after. Standard sperm analysis was performed in accordance with the World Health Organization Guidelines. For statistical analysis Student's t-test was used with significance level $p < 0.05$.
Results. Results of 2020 semen analyses were compared to the control group including 3300 patients examined between 2017 and 2019 prior to emergence of COVID-19 virus in Russia. Decreased mean sperm count was observed in patients examined in 2020 compared to the control group: 302 ± 6 million *versus* 250 ± 8 million with concurrent increased sperm motility (14.7 ± 0.2 % *versus* 16.5 ± 0.4 %) and improved sperm morphological (3.07 ± 0.05 % *versus* 3.92 ± 0.11 %). The differences for these three sperm parametres are statistically significant. In 2020, normospermia was observed in 10.3 % of cases which does not significantly differ from 2017 and 2019 levels.
Comparison of semen analyses in 2020 showed that the percentage of normospermia in patients after COVID-19 infection was almost 2-fold lower than in the control group of patients without history of the infection (7.1 % *vs* 13 %) and percentage of azpoospermia was more 2.5-fold higher (7.1 % *vs* 2.5 %). In 14 patients, sperm analyses before and after COVID-19 were compared. Mean sperm count after the disease decreased from 244 ± 74 million to 178 ± 34 million. Mean motility characteristics (12.7 and 15.8 %) and normal sperm morphology (2.6 and 3.2 %), on the other hand, had an upward trend after the disease. However, these differences were not statistically significant.
Conclusion. In conclusion, SARS-CoV-2 virus and condition of COVID-19 pandemic did not lead to serious decrease in sperm quality in the studied group of Russian patients in 2020. This can be associated with small number of patients after the infection included in the sample, as well as general trend toward improvement in sperm quality observed in recent years.

Key words: COVID, fertility, male infertility, virus infection, spermatogenesis, sperm, germ cells

For citation: 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.

Введение

В 2020 г. вирус COVID-19 (SARS-CoV-2) вызвал глобальную пандемию, унесшую более 2,5 млн жизней и причинившую огромный экономический ущерб. Основные исследования патологического влияния вируса на организм человека сфокусированы на бронхо-легочной системе, так как именно инфицирование легочной ткани обусловливает развитие пневмонии, сопровождается тяжелыми осложнениями и зачастую приводит к летальному исходу. Однако следует учитывать, что при этом могут поражаться другие органы и ткани. Установлено, что основной механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетку связан с взаимодействием S-белка оболочечного шипика вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и использованием клеточной

сериновой протеазы (TMPRSS2) для прайминга. При инфицировании COVID-19 оба белка присутствуют в ткани яичка [1]. В связи с этим возникает опасение, что SARS-CoV-2 может вызывать необратимые изменения тестикулярной ткани. Ряд исследователей высказывает предположение, что мужская репродуктивная система является уязвимой мишенью для COVID-19 и что вирусное инфицирование способно ухудшать качество спермы и, как следствие, приводить к снижению фертильности или мужскому бесплодию, а также, что вирус может быть передан половым путем [2].

С другой стороны, на репродуктивную систему также могут влиять стрессовые факторы [3], являющиеся результатом ограничительных мер и экономических потрясений, вызванных пандемией. В настоящее время объем информации для изучения репродуктивной компетентности пациентов, переживающих период пандемии и/или вылечившихся от инфекции COVID-19, крайне невелик в силу недостаточно длительного периода времени и недостаточного числа исследований в период пандемии.

В настоящей работе представлены результаты сравнительного анализа спермиологических показателей у мужчин с нарушением фертильности. В исследование включены данные спермиологических исследований, выполненных в IV квартале каждого года (2017–2020 гг.), так как в конце 2020 г. стало возможным проанализировать и сравнить с предыдущими годами результаты спермограмм пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, а также оценить общее влияние последствий пандемии на мужскую репродуктивную функцию.

Цель исследования – оценить влияние COVID-19 на количественные и качественные показатели сперматозоидов у пациентов с проблемами деторождения.

Материалы и методы

Проанализированы результаты спермиологических исследований, выполненных у 4403 мужчин репродуктивного возраста, обследованных в лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» в период с 2017 по 2020 г.: за 2017 г. – 1099 пациентов, средний возраст которых составил 33,9 ± 0,2 года; за 2018 г. – 1101 пациент, средний возраст – 34,1 ± 0,2 года; за 2019 г. – 1100 пациентов, средний возраст – 34,0 ± 0,2 года; за 2020 г. – 1103 пациента, средний возраст – 34,3 ± 0,2 года.

Также проанализирована отдельная, сформированная на основании анамнестических данных, группа из 428 мужчин, обследованных в 2020 г., у 42 из которых в анамнезе была коронавирусная инфекция, подтвержденная лабораторными методами исследования (40 случаев с легкой формой течения и 2 – с течением средней степени тяжести). У 14 пациентов спермиологическое исследование выполнено дважды: до заболевания COVID-19 и после выздоровления.

Пациентам выполняли стандартное спермиологическое исследование в соответствии с рекомендациями руководства Всемирной организации здравоохранения [4]. При анализе показателей спермограмм определяли средние значения общего количества сперматозоидов в эякуляте (млн), среднее количество (процент) сперматозоидов с прогрессивно поступательной (PR) подвижностью и морфологически нормальных сперматозоидов.

Анализировали по годам выявление в общей популяции нормозооспермии (общее количество сперматозоидов ≥39 млн, поступательная подвижность сперматозоидов ≥32 %, содержание сперматозоидов нормальной морфологии, определяемое по строгим тайгербергским критериям, ≥4 %) и различных типов патозооспермии, каждый из которых учитывали отдельно: азооспермия, олигозооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия.

Все спермиологические исследования выполнены в условиях одной лаборатории и специалистами одной научной школы.

Статистический анализ проведен с использованием *t*-критерия Стьюдента. Наличие статистически значимых различий между группами определяли при значении вероятности $p < 0{,}05$.

От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Результаты

Сравнительная характеристика показателей эякулята по результатам спермиологического анализа за период 2017–2020 гг.

По результатам большого количества проведенных лабораторных исследований определены средние значения показателей спермограмм за 2017–2020 гг. Средний возраст пациентов из групп разных лет был одинаков и составил 34 года. Средние значения показателей эякулята представлены в табл. 1.

Анализируемые спермиологические показатели пациентов, обследованных в 2020 г., сравнивали с показателями контрольной группы, сформированной из 3300 пациентов, обследованных в 2017–2019 гг., т.е. до предполагаемого появления вируса COVID-19 в России. Выявлено снижение среднего количества сперматозоидов в группе 2020 г. по сравнению с контрольной группой с 302 ± 6 млн до 250 ± 8 млн, сопровождаемое ростом подвижности сперматозоидов (от 14,7 ± 0,2 до 16,5 ± 0,4 %) и увеличением числа морфологически нормальных форм (с 3,07 ± ± 0,05 до 3,92 ± 0,11 %). Различия по всем трем показателям статистически значимы. Стоит отметить, что несмотря на наблюдаемое снижение среднего количества сперматозоидов в группе пациентов, обследованных в 2020 г., этот показатель остается в пределах нормы.

Таблица 1. *Средние значения показателей эякулята по результатам спермиологического анализа за период 2017–2020 гг.*

Table 1. *Average values of ejaculate indicators according to the results of semen analysis for the period 2017–2020*

Группа пациентов Group of patients	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов, млн Sperm count, million	Подвижность (PR) сперматозоидов, % Sperm motility (PR), %	Содержание морфологически нормальных сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
2017 г. (*n* = 1099) 2017 (*n* = 1099)	33,9 ± 0,2	288 ± 9	14,8 ± 0,4	2,94 ± 0,09
2018 г. (*n* = 1101) 2018 (*n* = 1101)	34,1 ± 0,2	330 ± 12	12,6 ± 0,3	2,77 ± 0,08
2019 г. (*n* = 1100) 2019 (*n* = 1100)	34,0 ± 0,2	287 ± 8	16,8 ± 0,3	3,50 ± 0,08
2017–2019 гг. (группа сравнения, *n* = 3300) 2017–2019 (control, *n* = 3300)	34,0 ± 0,1	302 ± 6	14,7 ± 0,2	3,07 ± 0,05
2020 г. (*n* = 1103) 2020 (*n* = 1103)	34,3 ± 0,2	250 ± 8*	16,5 ± 0,4*	3,92 ± 0,11*

**Различия статистически значимы, p <0,01.*
**Differences are statistically significant, p <0.01.*

Тенденция к снижению числа патологических форм сперматозоидов наблюдается специалистами лаборатории в течение нескольких лет.

Доля нормо- и патозооспермии в результатах спермиологических анализов за 2017–2020 гг.

За анализируемый промежуток времени на крупной выборке пациентов показано, что доля пациентов с нормозооспермией в 2020 г., составившая 10,3 %, существенно не отличается от таковой в 2017 и 2019 гг. и максимальна в рассматриваемом интервале. Отмечено значительное снижение числа результатов с нормозооспермией в 2018 г. (рис. 1, *а*), связанное с повышением доли спермограмм с азооспермией, астенозооспермией и тератозооспермией в указанном году (рис. 1, *б, г, д*). В 2020 г. не зафиксировано существенного роста частоты диагнозов ни по одной из форм патозооспермии (рис. 1, *б – д*). В 2019 и 2020 гг. отмечена тенденция к снижению количества (процента) морфологически аномальных гамет, превышение нормы для которых характерно для тератозооспермии (см. рис. 1, *д*).

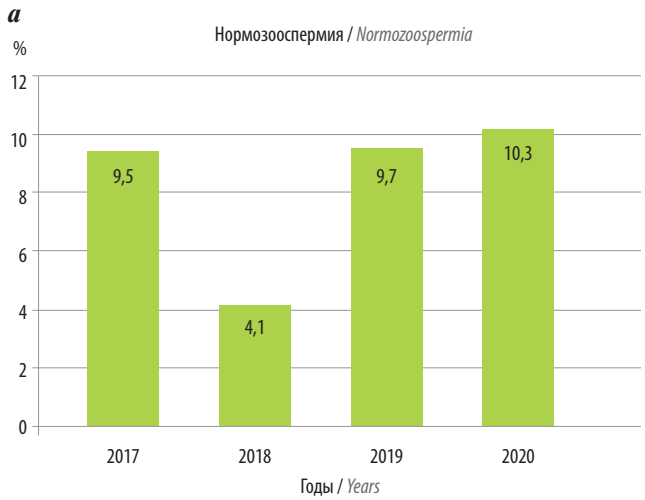


Рис. 1. *Частота нормозооспермии (а) и различных типов патозооспермии (б–д) у пациентов, обратившихся в ФГБНУ «МГНЦ» в 2017–2020 гг. для обследования по поводу нарушения репродуктивной функции*

Fig. 1. *Frequency of normozoospermia (a) and various types of pathozoospermia (б–д) in patients who applied to the Research Centre for Medical Genetics in 2017–2020 for examination for a violation of reproductive function*

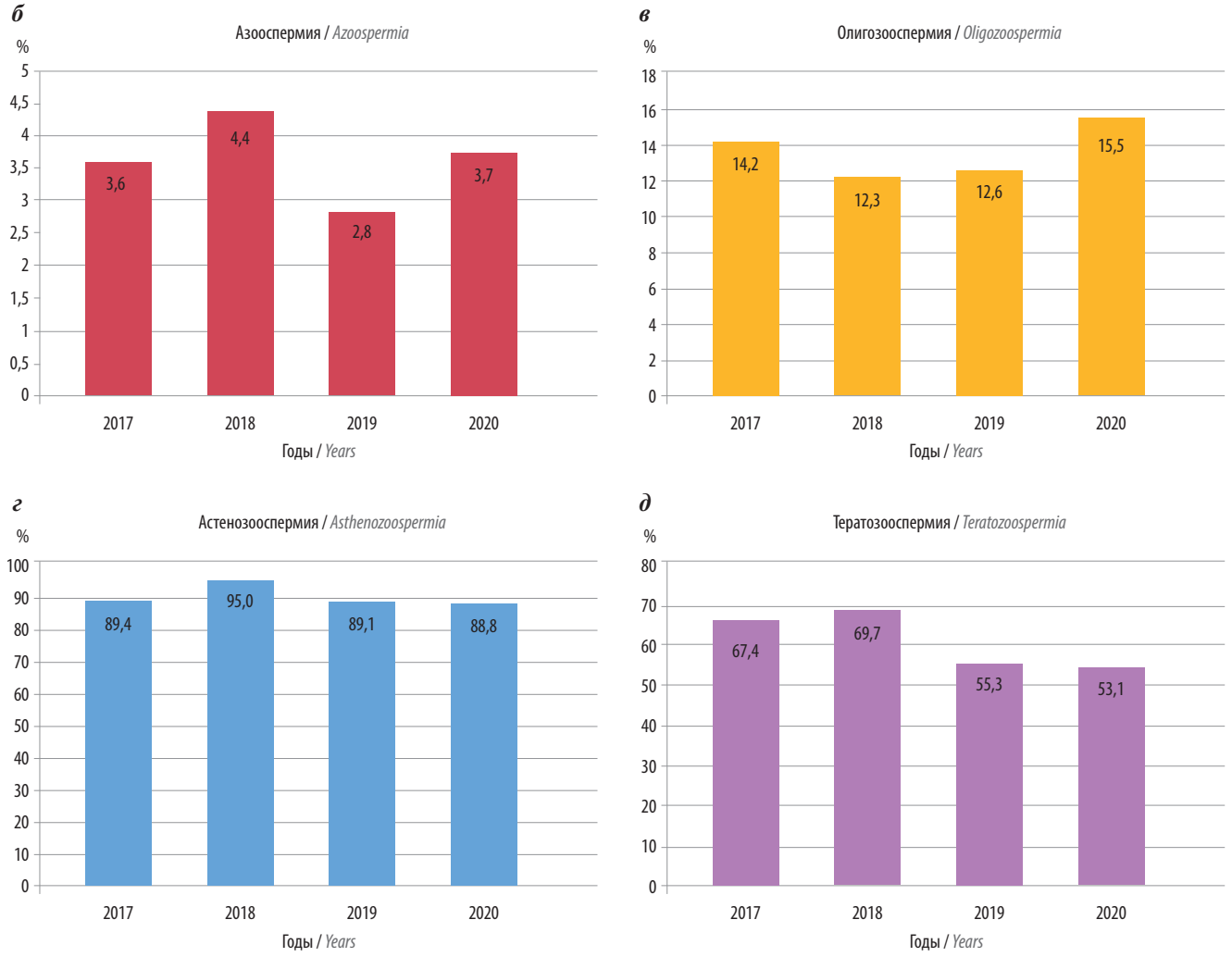


Рис. 1. Окончание. *Частота нормозооспермии (а) и различных типов патозооспермии (б–д) у пациентов, обратившихся в ФГБНУ «МГНЦ» в 2017–2020 гг. для обследования по поводу нарушения репродуктивной функции*

Fig. 1. End. *Frequency of normozoospermia (a) and various types of pathozoospermia (б–д) in patients who applied to the Research Centre for Medical Genetics in 2017–2020 for examination for a violation of reproductive function*

Показатели спермограмм пациентов, обследованных в 2020 г., в том числе перенесших COVID-19

Из 428 человек, обследованных в 2020 г., у 42 (9,8 %) в анамнезе отмечена перенесенная коронавирусная инфекция. Количество сперматозоидов и их подвижность у лиц, переболевших COVID-19, статистически значимо не отличается от аналогичных показателей не болевших пациентов (386 человек без инфекции в анамнезе), хотя наблюдается определенная тенденция к снижению подвижности сперматозоидов у переболевших COVID-19 (с 16,7 ± 0,6 до 13,8 ± 1,6 %); содержание сперматозоидов нормальной морфологии статистически значимо ниже, чем в группе не болевших пациентов (табл. 2).

Результирующие показатели выявления разных типов патозооспермии, кроме олигозооспермии, у пациентов, перенесших заболевание COVID-19, выше, чем у не болевших (рис. 2). Доля анализов с нормозооспермией в группе переболевших COVID-19 почти в 2 раза меньше, чем в группе не болевших (7,1 % против 13 %), а доля анализов с азооспермией – более чем в 2,5 раза выше (7,1 % против 2,5 %).

У 14 пациентов были проанализированы результаты спермограмм, полученных до и после заболевания COVID-19. Количество сперматозоидов после заболевания в среднем уменьшилось (с 244 ± 74 млн до 178 ± 34 млн). У 5 пациентов выявлено уменьшение общего количества сперматозоидов, которое тем не менее остается в пределах нормативных значений, у 6 пациентов отмечено увеличение концентрации гамет. Средние показатели подвижности и содержания морфологически нормальных сперматозоидов повысились после заболевания (табл. 3).

Таблица 2. *Средние значения показателей спермограмм пациентов, обследованных в 2020 г.*

Table 2. *Average values of sperm parametres in patients examined in 2020*

Группа Group	Возраст, лет Age, years	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Подвижность (PR) сперматозоидов, % Sperm motility PR, %	Содержание морфологически нормальных сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
Не болевшие COVID-19 (n = 386) Who were not ill with COVID-19 (n = 386)	33,8 ± 0,3	266 ± 14	16,7 ± 0,6	4,00 ± 0,18
Переболевшие COVID-19 (n = 42) Who have been ill with COVID-19 (n = 42)	34,3 ± 1,0	275 ± 44*	13,8 ± 1,6**	3,21 ± 0,32***

**Различия статистически незначимы, p = 0,85; **различия статистически незначимы, p = 0,09; ***различия статистически значимы, p = 0,03.*

**Differences are not statistically significant, p = 0.85; **differences are not statistically significant, p = 0.09; ***differences are statistically significant, p = 0.03.*

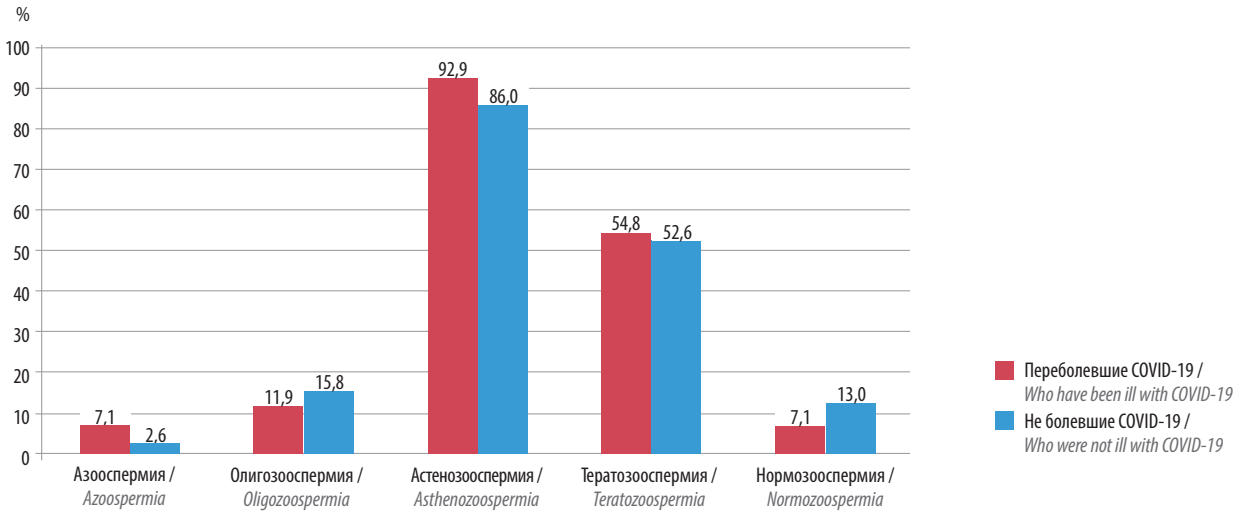


Рис. 2. *Частота нормозоспермии и патозоспермии у не болевших и переболевших COVID-19 пациентов, обследованных в 2020 г.*

Fig. 2. *Frequency of normozoospermia and pathozoospermia in patients examined in 2020 who were not ill and who had been ill with COVID-19*

Таблица 3. *Изменение параметров эякулята пациентов до и после перенесенного COVID-19*

Table 3. *Changes in the parameters of the ejaculate of patients before and after COVID-19*

№ No	Возраст, лет Age, years	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, millions		Подвижность (PR) сперматозоидов, % Sperm motility (PR), %		Содержание морфологически нормальных сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %	
		До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19	До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19	До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19
1	36	568	208	15	9	2	3
2	34	93	143	6	21	1	2
3	43	216	71	19	32	6	5
4	33	235	48	13	29	2	5
5	34	1033	275	20	19	6	4
6	28	248	250	14	31	2	5
7	47	34	217	0	1	0	1

Окончание табл. 3
End of table 3

№ No	Возраст, лет Age, years	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, millions		Подвижность (PR) сперматозоидов, % Sperm motility (PR), %		Содержание морфологически нормальных сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %	
		До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19	До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19	До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19
8	32	358	402	18	31	3	7
9	36	226	353	18	5	7	3
10	39	0,4	0	0	0	0	0
11	35	230	104	15	10	2	1
12	32	152	278	15	9	1	5
13	40	0	0	0	0	0	0
14	37	25	148	25	24	4	4
Среднее значение Average value	36 ± 1 год 36 ± 1 year	244 ± 74	178 ± 34*	12,7 ± 2,2	15,8 ± 3,3**	2,57 ± 0,63	3,21 ± 0,58*

**Различия статистически незначимы, p = 0,44; **различия статистически незначимы, p = 0,41*
**Differences are not statistically significant, p = 0.44; **differences are not statistically significant, p = 0.41*

Результаты данного исследования не являются статистически значимыми и представлены как предварительные.

Обсуждение

Риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и потенциального инфицирования при репродукции остается в значительной степени неясным. SARS-CoV-2 попадает в организм через рецептор ACE2. Высокая экспрессия рецепторов ACE2 на поверхности сперматогониев и клеток Сертоли [5], а также иммунный ответ, вызванный COVID-19, по мнению ряда авторов, могут привести к нарушению сперматогенеза, созревания гамет и снижению качества эякулята. В связи с этим возникает вопрос, может ли COVID-19 иметь неблагоприятные репродуктивные последствия для мужчин, особенно для молодых людей, планирующих иметь детей.

На сегодняшний день опубликован ряд научных работ, связанных с попытками обнаружить присутствие вируса в сперме и/или в сперматозоидах [6]. Это вызывает обеспокоенность в обществе, поддерживаемую средствами массовой информации, поскольку присутствие вируса в эякуляте может говорить о возможности передачи инфекции COVID-19 половым путем. Однако, помимо ответа на этот вопрос, существуют симптомы COVID-19 (например, лихорадка) с возможными андрологическими нарушениями, на которые следует обратить внимание.

Влияние инфекции SARS-CoV-2 на параметры спермограммы пока остается недостаточно изученным, в том числе у мужчин с нарушением фертильности, а результаты исследований противоречивы. Имеются публикации о значительном ухудшении показателей спермограммы у 84 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [7]. Другие авторы не смогли обнаружить негативного влияния SARS-CoV-2 на параметры спермограммы у выздоровевших субъектов с легким течением заболевания, но обнаружили снижение качества спермы у пациентов с умеренно тяжелым течением заболевания [8]. Ни в одной из доступных опубликованных работ не проводилось сравнение показателей спермограммы у одних и тех же пациентов до заболевания COVID-19 и после выздоровления.

Нами обнаружено, что средние показатели качества спермы (подвижность и содержание сперматозоидов нормальной морфологии) у 42 пациентов, перенесших COVID-19, хуже по сравнению с показателями 386 пациентов, не болевших COVID-19 и обследованных в тот же период (2020 г.). Морфология сперматозоидов ухудшилась достоверно. Однако в достаточно небольшой выборке пациентов (n = 14), в которой удалось сравнить показатели спермограмм до заболевания и после выздоровления, изначальные индивидуальные колебания показателей незначительно изменились после заболевания, более того, средние показатели подвижности

и содержания сперматозоидов нормальной морфологии имеют тенденцию к увеличению. Аналогичная закономерность обнаружена при сравнении показателей качества спермы пациентов с нарушениями фертильности, обследованных в 2017–2019 гг., и пациентов, находящихся в сложных условиях пандемии 2020 г. Установлено, что средние показатели подвижности и содержания морфологически нормальных сперматозоидов достоверно выше у пациентов, обследованных в 2020 г., при достоверно более низких средних показателях количества сперматозоидов. В целом стоит заключить, что вирус SARS-CoV-2 и условия пандемии COVID-19 не привели к серьезным ухудшениям показателей эякулята в 2020 г. в исследованной группе российских пациентов. Вероятно, это связано с небольшим числом переболевших, вошедших в исследованную выборку, а также с общей тенденцией улучшения качества спермы, наблюдаемой в последние годы.

Заключение

Изменение ряда показателей качества эякулята в 2020 «ковидном» году показывает, что мы еще слишком мало знаем об этой инфекции. Возможно, мы имеем дело с компенсаторной реакцией; возможно, имеют место не учитываемые при стандартном спермиологическом обследовании нарушения. О механизме действия вируса SARS-CoV-2 на сперматогенез высказываются различные гипотезы. Не исключено нарушение регуляторной гипоталамо-гипофизарной оси, влияние воспалительной реакции, изменения образа жизни и других факторов. Ряд авторов высказывает предположение, что следует учитывать возможность интрагаметного инфицирования вирусом SARS-CoV-2, обнаруженным как в сперме пациентов [9], так и в биопсийном материале тестикулярной ткани [10].

В любом случае, с учетом глобальных изменений в мире, вызванных пандемией COVID-19, а также предположения о длительной циркуляции вируса в человеческой популяции, исследование влияния вируса SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье остается актуальной задачей, требующей пристального внимания широкого круга специалистов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
2. Aitken R.J. COVID-19 and human spermatozoa – potential risks for infertility and sexual transmission. Andrology 2021;9(1):48–52. DOI: 10.1111/andr.12859.
3. Ilacqua A., Izzo G., Emerenziani G.P. et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):115. DOI: 10.1186/s12958-018-0436-9.
4. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
5. Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. Cells 2020;9(4):920. DOI: 10.3390/cells9040920.
6. Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика, SARS-CoV-2 (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):20–30. [Bragina E.E. Viral infection of sperm. Part 2. Human herpes viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus, SARS-CoV-2 (review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(4):20–30 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30.
7. 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.
8. 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.
9. Li D., Jin M., Bao P. et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease. JAMA Netw Open 2020;3(5):e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
10. Achua J.K., Chu K.Y., Ibrahim E. et al. Histopathology and ultrastructural finding of fatal COVID-19 infection on testis. World J Mens Health 2021;39(1):65–74. DOI: 10.5534/wjmh.200170.

Вклад авторов

Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов, работа с литературой, 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, редактирование текста рукописи;
А.О. Седова, М.И. Штаут: спермиологическое исследование, анализ его данных;
Л.Ф. Курило: редактирование текста рукописи;
В.Б. Черных: клиническое обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

T.M. Sorokina: clinical examination of patients, work with literature, review of publications on the topic of the article, writing a text of the article;
E.E. Bragina: review of publications on the topic of the article, writing a text of the article;
E.A. Sorokina: analysis of the received data, editing of the manuscript text;

A.O. Sedova. M.I. Shtaut: spermiological research, data analysis;
L.F. Kurilo: editing the text of the manuscript;
V.B. Chernykh: clinical examination of patients, review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the manuscript.

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
А.О. Седова / A.O. Sedova: https://orcid.org/0000-0002-7032-0793
М.И. Штаут / M.I. Shtaut: https://orcid.org/0000-0002-0580-5575
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: https://orcid.org/0000-0003-3603-4838
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.
Finansing. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.06.2021. **Принята к публикации:** 20.06.2021.
Article submitter: 04.06.2021. **Accepted for publication:** 20.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-34-43

CC BY 4.0

Хирургические методы коррекции артериогенной эректильной дисфункции

А.В. Быстренков[1], Э.А. Повелица[2], В.Н. Подгайский[3], А.Э. Повелица[4]

[1]ГУ «Гомельская областная клиническая больница»; Республика Беларусь, 246029 Гомель, ул. Братьев Лизюковых, 5;
[2]ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040 Гомель, ул. Ильича, 290;
[3]ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
[4]ГУ «Гомельский городской лицей № 1»; Республика Беларусь, 246027 Гомель, ул. Богдана Хмельницкого, 71

Контакты: Александр Владимирович Быстренков *alsurgi@mail.ru*

Цель исследования – определить состояние проблемы хирургических методов лечения артериогенных форм эректильной дисфункции (ЭД) в Республике Беларусь, систематизировать хирургические методики коррекции артериогенной ЭД, а также оценить результаты интервенционных, открытых и комбинированных методов хирургического лечения артериогенных форм ЭД в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 65 мужчин с артериогенной ЭД (средний возраст 52,2 ± 2,2 года, международный индекс эректильной функции – 9,6 ± 1,3 балла; твердость эрекции по шкале Юнема – 2,2 ± 0,3), включавшее ультразвуковое исследование, мультиспиральную компьютерную ангиографию, по результатам которого были выявлены стенозо-окклюзионные поражения аорто-подвздошных сегментов, внутренней половой артерии (ВПА) и ее дистальных ветвей. В том числе вследствие атеросклеротического поражения артерий – у 59 (91 %) пациентов, гипоплазии ВПА – у 4 (6 %) пациентов и в 2 (3 %) случаях – вследствие посттравматического повреждения правой ВПА в тазовом отделе при переломе костей таза. Про- и ретроспективно проведен анализ результатов эндоваскулярной, открытой и комбинированной коррекции хронической артериальной недостаточности полового члена (ПЧ).

По результатам проведенного исследования выполнено моделирование дефицита кровотока с целью определения возможного уровня и способа его устранения. Впоследствии выполнены 34 реконструктивно-восстановительные операции, включая рентгенэндоваскулярные: суперселективное стентирование ВПА – в 1 случае, ангиопластика ВПА – в 4 случаях, стентирование подвздошных артерий – в 14 случаях, в 4 случаях – аорто-бедренное шунтирование или протезирование. Микрохирургические операции с наложением эпигастрико-пенильного анастомоза были выполнены в 9 случаях (операция Virag II в 8 случаях, Michal II – Scharlip в 1 случае), в том числе в 3 случаях в качестве 2-го этапа с целью усиления артериальной перфузии ПЧ после эндоваскулярных интервенций. В 3 случаях по поводу тяжелой артериогенной ЭД и эндотелиальной недостаточности была выполнена операция эндофаллопротезирования с использованием эндопротеза AMS-Spectra.

Результаты. По результатам тестирования пациентов после эндоваскулярного вмешательства либо микрохирургической реконструкции, а также после проведенной двухэтапной коррекции, включавшей оба метода, у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение эректильной функции по шкале международного индекса эректильной функции – с 9–12 баллов (10,0 ± 0,31 балла) до операции до 16–19 баллов (17,5 ± 0,25 балла) через 12 мес после операции ($p = 0,0009$).

Выводы. Интервенционные методы коррекции, открытые микрохирургические и комбинированные операции у пациентов с артериогенной ЭД позволяют в течение 1-го года после хирургического вмешательства достичь удовлетворительного результата при условии тщательного отбора пациентов с помощью комплексного обследования, включающего различные методики ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной ангиографии, а также подбора соответствующего типа реваскуляризации.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, реваскуляризация полового члена, эндоваскулярная хирургия, комбинированная и гибридная хирургия

Для цитирования: Быстренков А.В., Повелица Э.А., Подгайский В.Н., Повелица А.Э. Хирургические методы коррекции артериогенной эректильной дисфункции. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):34–43. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-34-43.

Surgical methods to correct arteriogenic erectile dysfunction

A.V. Bystrenkov[1], E.A. Povelitsa[2], V.N. Podgaisky[3], A.E. Povelitsa[4]

[1]*Gomel Regional Clinical Hospital; 5 Bratyev Lizukovikh St., Gomel 246029, Republic of Belarus;*
[2]*Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 290 Ilyicha St., Gomel 246040, Republic of Belarus;*
[3]*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Bld. 3, 3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus;*
[4]*Gomel City Lyceum No 1; 71 Bogdana Khmelnitskogo St., Gomel 246027, Republic of Belarus*

Contacts: Alexander Vladimirovich Bystrenkov *alsurgi@mail.ru*

The study objective is to define the state of the problem of surgical methods for the treatment arteriogenic forms of erectile dysfunction (ED) in the Republic of Belarus, to systematize surgical methods for the correction of arteriogenic ED, to evaluate the results of interventional, surgical and combined methods of the treatment of arteriogenic forms of ED in the Republic of Belarus.

Materials and methods. A comprehensive examination was carried out 65 men with arteriogenic ED (average age 52.2 ± 2.2 year, International Index of Erectile Function – 9.6 ± 1.3 points; the hardness of erection – 2.2 ± 0.3 according to the Yunem scale) included ultrasound, multispiral computed angiography, as results of stenosing and occlusive lesions of the aorto-iliac segments, internal pudendal artery (IPA) and distal branches were revealed. Of these, as a result of atherosclerotic damage to arteries – 59 (91 %) patients, hypoplasia of the IPA – 4 (6 %) patients and in 2 (3 %) cases – due to post-traumatic damage to the IPA during fracture of the pelvic bones. Pro- and retrospectively performed analysis of the results of endovascular, surgical and combined correction of chronic arterial insufficiency of penis.

Based on the results of the study, blood flow deficiency was simulated in order to determine the possible level and method of its elimination. Subsequently, 34 reconstructive operations were performed, including endovascular: superselective stenting of IPA – in 1 case, angioplasty of IPA – one-bilateral – in 4 cases, stenting of the iliac arteries – in 14 cases, in 4 cases – aorto-femoral bypass or prosthetics. Microsurgical operations with epigastric-penile anastomosis were performed in 9 cases (Virag II type in 8 cases, Michal II – Scharlip in 1 case), including in 3 cases as a second stage to increase arterial perfusion of penis after endovascular interventions. In 3 cases, for severe arteriogenic ED and endothelial insufficiency, endophalloprosthesis was implanted (AMS-Spectra).

Results. According to the results of testing of patients after endovascular intervention or microsurgical reconstruction, as well as after a two-stage correction that included both methods, patients showed a statistically significant improvement in erectile function on the scale of the International Index of Erectile Function – from 9–12 points (10.0 ± 0.31 points) before surgery to 16–19 points (17.5 ± 0.25 points) 12 months after surgery ($p = 0.0009$).

Conclusions. Interventional methods of correction after micro surgical and combined operations in patients with arteriogenic ED allow achieving a satisfactory result during the first year after surgery, provided that patients are carefully selected using a comprehensive examination, including various ultrasound techniques, multispiral computed angiography, as well as the selection of an appropriate type of revascularization.

Key words: erectile dysfunction, penile revascularization, endovascular surgery, combined and hybrid surgery

For citation: Bystrenkov A.V., Povelitsa E.A., Podgaisky V.N., Povelitsa A.E. Surgical methods to correct arteriogenic erectile dysfunction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):34–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-34-43.

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) не является редкой и малоизученной проблемой современной медицины. По данным Д.Ю. Пушкаря и соавт. (2012), при исследовании в Российской Федерации было установлено, что лишь у 10,1 % мужчин отсутствовали признаки ЭД [1]. В настоящее время в Республике Беларусь отсутствуют статистические данные о распространенности ЭД по шифру 48.4. Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Основными причинами органической ЭД являются васкулогенные нарушения, и в первую очередь хроническая артериальная недостаточность полового члена (ПЧ), на долю которой приходится до 80 % всех причин. До 70 % случаев ЭД обусловлены нарушением артериальной перфузии в бассейне внутренних половых артерий (ВПА) вследствие их стенозо-окклюзионных поражений или гипоплазии [2–4].

Несмотря на сохраняющееся противоречивое отношение к реконструктивно-восстановительным реваскуляризирующим операциям по поводу хронической артериальной недостаточности ПЧ, продолжается активный поиск методов ее коррекции, в первую очередь эндоваскулярных. В связи с развитием новых лучевых технологий визуализации продолжают разрабатываться показания к хирургическим методам коррекции ЭД и оценка эффективности интервенционных, открытых, комбинированных и гибридных операций на ПЧ [5].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению ЭД, остается актуальным вопрос

выполнения реконструктивных сосудистых операций при артериогенной дисфункции [6].

Имеется достаточное количество информации о различных методах хирургической коррекции ЭД и их эффективности, накопленной за период становления и развития микрохирургической реваскуляризации ПЧ. Однако с развитием мультиспиральной компьютерной (МСКТ) ангиографии, ультразвукового дуплексного и триплексного сканирования сосудов малого диаметра, а также с развитием интервенционной сосудистой хирургии появилась возможность эндоваскулярной коррекции стенозо-окклюзионных поражений в бассейне ВПА и ее дистальных ветвей. Активно внедряются гибридные и комбинированные методы, предполагающие сочетание эндоваскулярных вмешательств и открытых операций реваскуляризации ПЧ [5, 7–12].

По обобщенным данным W.J. Hellstrom и соавт., эффективность микрохирургических реваскуляризирующих операций, выполненных по показаниям, составляет от 85,9 % на протяжении первых 3 лет наблюдения до 67,5 % при 5-летнем наблюдении, что является важным подтверждением необходимости совершенствования как показаний к операциям подобного рода, так и техники самих операций [13].

Актуальность разработки и внедрения новых технологий реваскуляризации ПЧ обусловлена распространенностью ЭД в мужской популяции и зачастую нежеланием самих пациентов использовать метод эндофаллопротезирования как способ коррекции ЭД.

Цель исследования – определить состояние проблемы хирургических методов лечения артериогенных форм ЭД в Республике Беларусь, систематизировать хирургические методики коррекции артериогенной ЭД, а также оценить результаты интервенционных, открытых и комбинированных методов хирургического лечения артериогенных форм ЭД в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В группу исследования были включены 65 мужчин с артериогенной ЭД, обусловленной стенозо-окклюзионными поражениями аорто-подвздошных сегментов, ВПА и ее дистальных ветвей. В том числе в результате атеросклеротического поражения артерий – у 59 (91 %) пациентов, гипоплазии ВПА – у 4 (6 %) пациентов и в 2 (3 %) случаях – вследствие посттравматического повреждения правой ВПА в тазовом отделе при переломе седалищной и лонной костей.

Средний возраст пациентов составил 52,2 ± 2,2 года. Медиана общего тестостерона крови составила 11,2 (7,4; 10,6) нг/мл. Оценка степени ЭД по шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) до операции в среднем составляла 9,6 ± 1,3 балла. По шкале Юнема средняя оценка уровня эрекции после фармакологической стимуляции до операции составляла 2,2 ± 0,3 балла.

Критерии включения в исследование: возраст до 60 лет, нарушение артериальной перфузии в бассейне ВПА, подтвержденное данными МСКТ-ангиографии и ультразвукового исследования (УЗИ), отсутствие эффекта от применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

Из сопутствующей патологии у пациентов данной группы исследования были отмечены: системный мультифокальный атеросклероз сосудов нижних конечностей с признаками хронической артериальной недостаточности нижних конечностей – 30 (46,2 %) случаев, хроническая ишемическая болезнь сердца – 25 (38,5 %) случаев, артериальная гипертензия – 45 (69,2 %) случаев.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 60 лет, веногенная и нейрогенная ЭД, сахарный диабет, суб- и декомпенсированная артериальная гипертензия, наличие признаков выраженной сердечной, почечной или печеночной недостаточности, гормональные нарушения, индекс массы тела более 30, отсутствие сексуальной мотивации.

Показанием к хирургической коррекции ЭД (менее 16 баллов по шкале МИЭФ-5) являлось сочетание таких факторов, как резистентность ЭД к терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, или силденафилтолерантность, стенозо-окклюзионное поражение подвздошных артерий, ВПА, отсутствие эндотелиальной недостаточности кавернозной ткани и изменений кавернозных артерий ПЧ.

Проведен ретро- и проспективный анализ результатов лечения пациентов, подвергшихся эндоваскулярной или открытой микрохирургической реваскуляризации ПЧ.

Предварительно всем пациентам этой группы выполнено УЗИ трансабдоминальным, транспенильным и трансперинеальным доступами. Исследования проводили в состоянии покоя и тумесценции с интракавернозным введением простагландина Е1 до 10 мкг на аппаратах VOLUSON 730 фирмы General Electric, ACCUVIX-V10 фирмы Samsung Medison, линейным датчиком 8–12 МГц.

Определяли пиковую систолическую скорость кровотока (ПССК) в состоянии детумесценции и тумесценции в подвздошных артериях, ВПА, тип кровотока (магистральный, магистральный измененный, коллатеральный), наличие стенозов и окклюзий в артериях, четкость наружных и внутренних контуров артерий, протяженность ВПА в промежностном отделе, наличие изгибов, ответную реакцию ВПА на интракавернозную стимуляцию вазоактивными лекарственными средствами в виде ее расширения и выпрямления; визуализировали область деления ВПА на артерии ПЧ (бифуркацию или трифуркацию). Определяли ПССК в тыльных и глубоких артериях ПЧ, конечную диастолическую скорость кровотока в глубокой тыльной вене ПЧ. Оценивали прирост показателей ПССК после фармакологической нагрузки.

Всем пациентам с ЭД было выполнено электронейромиографическое исследование ПЧ на аппарате Нейро-МВП-8 («Нейрософт», Россия) для исключения нейрогенной формы ЭД.

Мультиспиральную компьютерную ангиографию выполняли на мультиспиральном 32-срезовом компьютерном томографе Light Speed Pro32 (General Electric, Франция) с последующим 3D-моделированием артерий обеих половин малого таза. Учитывали наличие или отсутствие стенозо-окклюзионных поражений подвздошных магистральных артерий и ВПА обеих тазовых половин, наличие коллатеральных артерий. Сопоставляли показатели УЗИ с результатами МСКТ-ангиографии. Был проведен анализ вариантов ветвления и деления ВПА согласно классификациям Adachi и Yamaki.

Рентгенэндоваскулярные исследования и вмешательства выполняли на ангиографической системе Philips Allura Xper FD20 (Нидерланды).

При открытых вмешательствах был использован операционный микроскоп OMS Top con 90 (Япония) и микрохирургический инструментарий.

По результатам УЗИ и МСКТ-ангиографии проводился выбор метода хирургической коррекции артериальной недостаточности ПЧ: эндоваскулярная/открытая реваскуляризация либо комбинированное вмешательство.

Оценка клинического течения после хирургической коррекции ЭД осуществлялась на протяжении 1 года от начала исследования по шкале МИЭФ-5 и инструментальными методами: УЗИ артерий малого таза и сосудистого анастомоза, а также по показаниям МСКТ-ангиография.

Статистический анализ проведен с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Использовали непараметрические и параметрические методы статистической обработки полученных результатов. Статистическую значимость различий исследуемых параметров между группами оценивали с применением непараметрического критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

По результатам комплексного обследования пациентам данной группы исследования были выполнены 34 реконструктивно-восстановительные операции, включая рентгенэндоваскулярные: суперселективное стентирование ВПА – в 1 случае, ангиопластика ВПА – в 4 случаях, стентирование подвздошных артерий – в 14 случаях, в 4 случаях – аорто-бедренное шунтирование или протезирование; микрохирургические операции с наложением эпигастрико-пенильного анастомоза были выполнены в 9 случаях (операция Virag II в 8 случаях, Michal II – Scharlip в 1 случае), в том числе в 3 случаях с целью усиления артериальной перфузии ПЧ после эндоваскулярных интервенций в виде двухэтапной реваскуляризации ПЧ. В 3 случаях по поводу тяжелой артериогенной ЭД и эндотелиальной недостаточности была выполнена операция эндофаллопротезирования с использованием эндопротеза AMS-Spectra.

У 20 (31 %) пациентов с облитерирующим атеросклерозом при трансабдоминальном УЗИ подвздошных сосудов были выявлены стенозы в общей подвздошной артерии вследствие атеросклероза. В 17 (26 %) случаях гемодинамически значимые (75 % и более) стенозо-окклюзионные нарушения в общей подвздошной артерии и области ее бифуркации являлись односторонними, в 3 случаях – двусторонними. При трансперинеальном дуплексном сканировании сосудов бассейна ВПА и ПЧ было установлено, что изменения артериальной перфузии в указанных сосудах полностью соответствовали стороне поражения магистрального подвздошного сегмента. Отмечалось снижение кровотока в ВПА на промежности, выявлялся магистральный измененный или коллатеральный тип кровотока, отмечалось значительное снижение ПССК в тыльных и глубоких артериях ПЧ на стороне стенозо-окклюзионного поражения общей подвздошной или ВПА в экстратазовом отделе.

В зависимости от наличия перфузионных нарушений вследствие стенозо-окклюзионных нарушений в подвздошных артериях и ВПА, уровня поражения мы проводили несколько видов операций: баллонная ангиопластика, стентирование, открытая реваскуляризация. Обобщенный опыт выбора вмешательства представлен в таблице.

Неселективные прямые рентгенэндоваскулярные хирургические (РЭВХ) вмешательства осуществляли при поражениях подвздошных артерий в виде окклюзий и критических стенозов. Наряду с ЭД у таких пациентов отмечались признаки критической и субкритической ишемии нижней конечности на стороне поражения. При неэффективности или невозможности интервенционного вмешательства таким пациентам выполнялось аорто-бедренное шунтирование (4 случая), которое приводило к ухудшению артериального кровотока в бассейне ВПА и прогрессированию ЭД. Это было обусловлено выключением из кровотока ранее сформировавшихся коллатеральных артерий с ВПА после проведения шунтирования, что подтверждается и другими исследованиями [14].

В то же время РЭВХ-вмешательства при поражении общей подвздошной артерии в отличие от аорто-бедренного шунтирования позволили улучшить антеградный и коллатеральный кровоток в бассейне ВПА. В ряде случаев были проведены РЭВХ-вмешательства в виде бифуркационных реконструкций при сочетанных поражениях в зоне отхождения внутренних подвздошных артерий, позволившие кроме коррекции хронической артериальной недостаточности нижней конечности улучшить артериальную перфузию в бассейне ВПА (рис. 1).

Виды хирургических вмешательств при артериогенных формах эректильной дисфункции

Types of surgical interventions for arteriogenic forms of erectile dysfunction

Вид вмешательства Type of intervention		Характеристика вмешательства Intervention characteristics	Уровень и характер поражения Level and character of damage
Рентгенэндоваскулярные хирургические вмешательства Endovascular radiological surgical interventions	Прямые неселективные Direct non-selective	Баллонная ангиопластика и/или стентирование магистральных сосудов (общей подвздошной артерии и ствола внутренней подвздошной артерии) Balloon angioplasty and/or stenting of the major vessels (common iliac artery and trunk of the internal iliac artery)	При непосредственном поражении в виде стеноза или локальной окклюзии In case of direct involvement in the from of stenosis or local occlusion
	Прямые селективные Direct selective	Баллонная ангиопластика и/или стентирование внутренней половой артерии Balloon angioplasty and/or stenting of the internal pudendal artery	При непосредственном поражении в виде стеноза или локальной окклюзии In case of direct involvement in the from of stenosis or local occlusion
	Непрямые Indirect	Баллонная ангиопластика и/или стентирование артерий, имеющих естественные анастомозы с внутренней половой артерией: запирательная ветвь наружной подвздошной артерии или наружная половая артерия из системы глубокой бедренной артерии Balloon angioplasty and/or stenting of the arteries with natural anastomoses with the internal pudendal artery: obturator branch of the external iliac artery or external pudendal artery from the deep femoral artery system	В случае сочетанного ипсилатерального поражения с внутренней половой артерией In case of combined ipsilateral involvement with the internal pudendal artery
Открытые реваскуляризации Open revascularizations		Артериовенозный или артериоартериальный анастомоз Arteriovenous or arterio-arterial anastomosis	При тотальной окклюзии внутренней половой артерии при отсутствии значимых коллатеральных ветвей в постокклюзионном сегменте In total occlusion of the internal pudendal artery in the absence of significant collateral branches in the post-occlusion segment
Комбинированные вмешательства: – этапные, – симультанные, – гибридные (при наличии гибридной операционной) Combined interventions: – stepwise, – simultaneous, – hybrid (if hybrid operation room is available)		Сочетание любого рентгенэндоваскулярного хирургического вмешательства с любой открытой реваскуляризацией Combination of any endovascular radiological surgical intervention with any open revascularization	В случае необходимости проведения реваскуляризации в разных сосудистых бассейнах различными способами, а также в случае двустороннего окклюзирующего поражения с наличием значимого коллатерального кровотока In case of the necessity of revascularization in different vascular territories by different methods and in case of bilateral occlusion with significant collateral blood flow

Селективные (непосредственные) РЭВХ-интервенции на ВПА были выполнены у 5 пациентов с артериогенной ЭД, из них в 2 случаях у пациентов после перелома костей таза (рис. 2).

Непрямые РЭВХ-вмешательства в бассейнах артерий, имеющих естественные анастомозы с ВПА (запирательная ветвь наружной подвздошной артерии и наружная половая артерия из системы глубокой бедренной артерии), были выполнены в 6 случаях. Наиболее частыми вмешательствами при этом являлись ангиопластика и стентирование наружной подвздошной артерии при наличии на стороне поражения выраженной запирательной ветви. Однако значимым коллатеральным источником может стать и бассейн глубокой бедренной артерии. Для проведения такого вида вмешательства необходимым условием является тщательное моделирование дефекта кровоснабжения с учетом оценки нормальной, вариантной и сформировавшейся патологической анатомии сосудистого русла [15–17]. После выявления окклюзионного поражения ВПА проводится анализ возможности усиления коллатерального кровотока. В таком случае даже при билатеральном поражении ВПА возможно

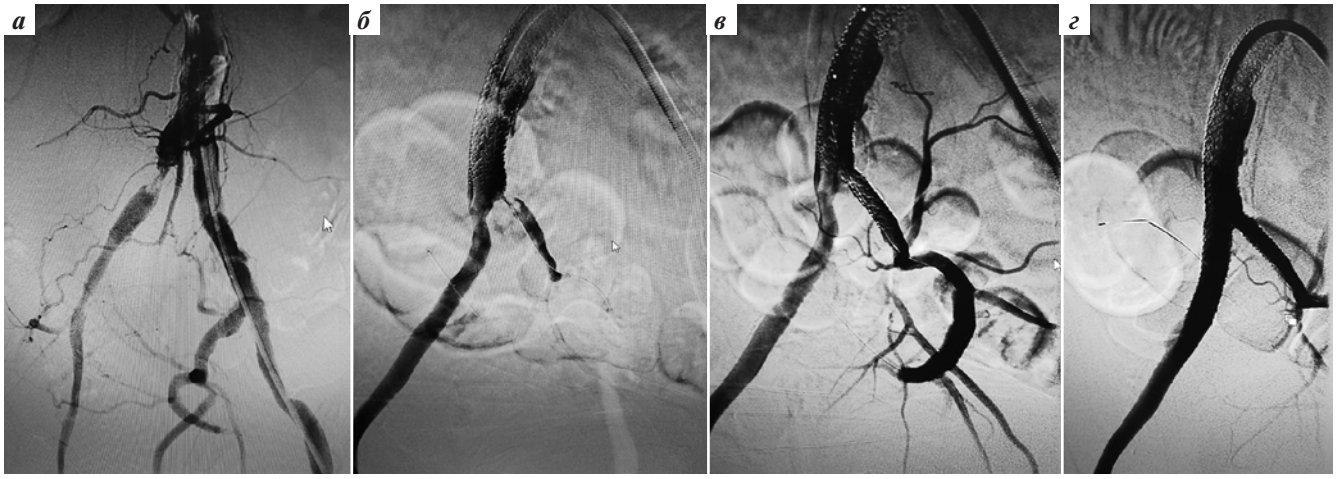


Рис. 1. *Интраоперационные ангиограммы. Критический стеноз общей подвздошной артерии справа с окклюзией внутренней подвздошной артерии в устье (а). Последовательно имплантированы стенты в общую, устья внутренней и наружной подвздошных артерий (б–г)*

Fig. 1. *Intraoperative angiograms. Critical stenosis of the right common iliac artery with occlusion of the internal iliac artery at the ostium (a). Stents were successively implanted in the common iliac, the ostium of the internal and the external iliac arteries (б–г)*

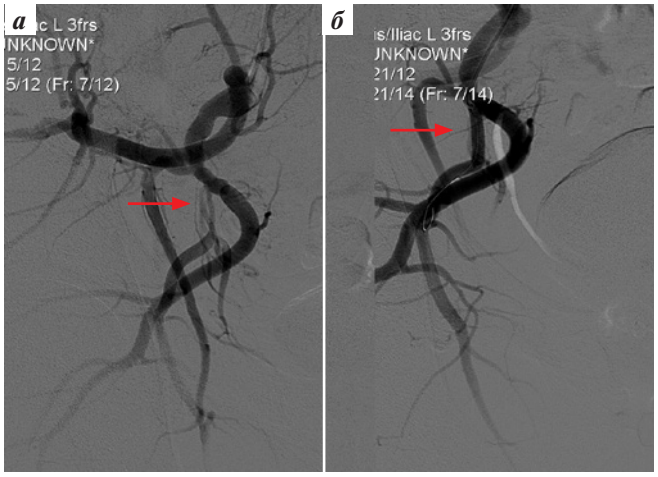


Рис. 2. *Интраоперационные ангиограммы. Критический стеноз проксимального сегмента правой внутренней половой артерии (указан красной стрелкой) до (а) и после (б) стентирования*

Fig. 2. *Intraoperative angiograms. Critical stenosis of the proximal segment of the right internal genital artery (indicated by the red arrow) before (a) and after (б) stenting*

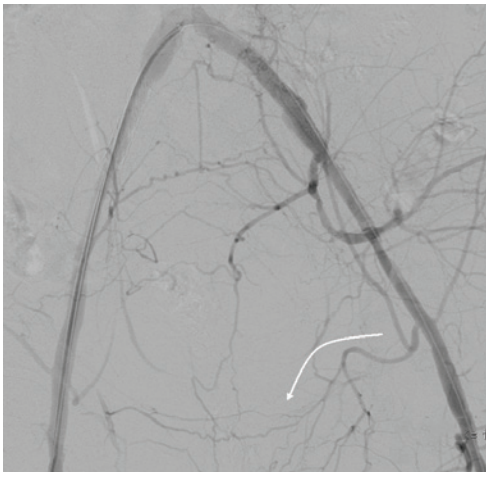


Рис. 3. *Ангиограмма аорто-подвздошного сегмента. В левую общую подвздошную артерию установлен стент. Окклюзия внутренней подвздошной артерии справа. Окклюзия внутренней половой артерии и аплазия запирательной ветви внутренней подвздошной артерии слева. Стрелкой указан коллатеральный тазовый кровоток из запирательной ветви левой общей бедренной артерии, отходящей одним устьем с левой нижней надчревной артерией*

Fig. 3. *Angiogram of the aortoiliac segment. A stent was placed in the left common iliac artery. Occlusion of the right internal iliac artery. Internal genital artery occlusion and aplasia of the obturatoria branch of the left internal iliac artery. The arrow indicates the collateral pelvic blood flow from the obturatoria branch of the left common femoral artery, leaving one orifice from the left inferior epigastric artery*

проведение РЭВХ-процедуры, результатом которой кроме лечения хронической артериальной недостаточности нижней конечности будет являться и усиление кровотока в бассейнах ВПА (рис. 3).

В послеоперационном периоде после эндоваскулярных реваскуляризирующих хирургических вмешательств с целью профилактики тромбоза и спазма в зоне интервенции мы назначали ингибиторы фосфодиэстеразы 3-го типа (цилостазол 100 мг внутрь 2 раза/сут) в течение 3 мес и дезагреганты в течение 6 мес в стандартной лечебной дозе.

По данным УЗИ сосудов ПЧ и ВПА мы отметили, что спустя 3–6 мес после эндоваскулярной интервенции и консервативной терапии сохранялся измененный кровоток в ВПА на промежности, но наступало статистически значимое улучшение эректильной функции, в первую очередь за счет развития коллатерального кровотока в ВПА из артерий бассейна запирательной и наружной половой артерий (*a. obturatoria et a. pudenda externa*) и увеличения скорости кровотока в кавернозных

артериях – с 29,0 ± 1,2 см/с до операции до 38,0 ± ± 1,1 см/с после операции ($p = 0,01$).

У 3 пациентов восстановление адекватного артериального кровотока после эндоваскулярного вмешательства и установки стента в общую подвздошную артерию или наружную подвздошную артерию в случае непрямого вмешательства привело к развитию синдрома артериального «обкрадывания» в сосудах ПЧ через тазовые артериальные анастомозы, снижению скоростных показателей кровообращения в глубоких артериях ПЧ (по данным ультразвуковой доплерографии сосудов ПЧ) и, как следствие, недостаточной эрекции. Данные гемодинамические изменения после односторонней эндоваскулярной коррекции подвздошных сегментов у пациентов с ЭД наблюдались в том случае, когда с противоположной стороны ВПА не обеспечивала полноценный артериальный приток к ПЧ вследствие наличия в ней окклюзионных поражений (см. рис. 3). Указанные изменения в кровообращении в бассейнах внутренних подвздошных артерий были подтверждены трансабдоминальным, трасперинеальным УЗИ и данными, полученными после выполнения МСКТ-ангиографии ВПА. В связи с этим возникала необходимость усиления артериального кровотока с противоположной стентированию стороны. Трем пациентам через 6 мес после эндоваскулярной установки стента в общую либо наружную подвздошную артерию 2-м этапом была дополнительно выполнена открытая реваскуляризация.

Микрохирургические операции с наложением эпигастрико-пенильного анастомоза, в том числе в качестве 2-го этапа комбинированных вмешательств, были выполнены в 9 случаях (операция Virag II в 8 случаях, Michal II – Scharlip в 1 случае), под спинальной анестезией. Удовлетворительный результат был отмечен в 7 (77,8 %) случаях, как значимое улучшение эректильной функции по шкале МИЭФ-5. Неудовлетворительный результат отмечен в 2 наблюдениях: у 1 пациента на 3-и сутки развился тромбоз нижней надчревной артерии в зоне анастомоза, в другом наблюдении микрохирургическая реваскуляризация по методике Virag II была состоятельна, но клинически неэффективна, обоим пациентам спустя 5–6 мес было выполнено эндофаллопротезирование.

Значения ПССК в ВПА у этих пациентов не превышали 20 см/с в покое и 25 см/с после интракавернозной фармакологической пробы, что свидетельствовало о значительных перфузионных гемодинамических нарушениях в ВПА на стороне стенозо-окклюзионных поражений.

Ультразвуковое исследование донорской (нижней надчревной) артерии позволяло на предоперационном этапе оценить ее морфометрические параметры (диаметр, длину, стенозы, окклюзии). Медиана ПССК в нижней надчревной артерии у пациентов с артериогенной ЭД в состоянии детумесценции составляла 24,3 (18,0; 33,0) см/с, медиана диаметра артерии без фармакологической стимуляции составляла 2,6 (2,4; 2,7) мм.

Комбинированные хирургические вмешательства (РЭВХ-операции в сочетании с открытыми микрохирургическими реваскуляризирующими операциями) были выполнены у 3 пациентов. Этапность таких вмешательств изначально предполагала выполнение РЭВХ-коррекции артериальной перфузии в бассейне ВПА и 2-м этапом, в случае неэффективности, – открытой микрохирургической коррекции.

Показанием для 2-го этапа (открытой реваскуляризации ПЧ) являлись недостаточная артериальная перфузия в одной из сторон ПЧ и сохраняющаяся артериогенная ЭД (эрекция не более Er2 по шкале Юнема). Общий стаж ЭД у пациентов, подвергшихся открытой реваскуляризации, составлял не более 2 лет. До операции по показаниям согласно национальным рекомендациям пациенты принимали ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил), эффект от применения которых не наблюдался (силденафилтолерантность).

Ультразвуковое исследование трансабдоминальным доступом позволило нам с высокой информативностью осуществлять визуализацию и оценку скоростных показателей кровотока в общей и наружной подвздошных артериях. Однако визуализация и оценка внутренней подвздошной артерии, и в частности ВПА, в силу их топографо-анатомических особенностей локализации в малом тазу и недоступности их выведения традиционно используемыми способами УЗИ, практически невозможна. В связи с этим мы использовали УЗИ ВПА трансперинеальным доступом [18].

Ранее проведенные нами исследования показали актуальность и практическую значимость получаемой при трансперинеальном УЗИ ВПА информации о состоянии сосудов бассейна ВПА у мужчин с ЭД при решении вопроса о выборе тактики хирургической коррекции. Чувствительность УЗИ ВПА трансперинеальным доступом в диагностике ее стенозо-окклюзионных поражений составила 95 % при специфичности 90 %. Речь идет как об открытых операциях на сосудах бассейна ВПА, так и эндоваскулярных [7, 8, 18, 19].

На этапе планирования операции дуплексное сканирование ПЧ позволяло исключить кавернозный фиброз на фоне длительной ЭД, поскольку фиброзно-склеротические изменения в кавернозной ткани и белочной оболочке с утратой функции к растяжению могли быть одной из причин неэффективности коррекции артериальной перфузии в подвздошных артериях. Не менее важным диагностическим предоперационным этапом являлось исключение у пациентов с артериогенной ЭД эндотелиальной дисфункции кавернозной ткани на фоне хронической артериальной недостаточности ПЧ. Основными диагностическими критериями эндотелиальной дисфункции кавернозной ткани у пациентов с ЭД, которыми мы руководствовались,

являлись удовлетворительная проходимость артерий бассейна ВПА и ПЧ без значимых стенозов по данным МСКТ-ангиографии и отсутствие реакции на фармакологическую интракавернозную стимуляцию эрекции увеличением поперечного сечения кавернозных тел и увеличением ПССК в глубоких артериях ПЧ по данным УЗИ в доплерографическом и В-режимах.

Определение скоростных показателей кровотока в донорской нижней надчревной артерии (не менее 20 см/с без фармакологической нагрузки) являлось залогом правильного выбора артериального сосуда для шунтирующей операции и ее эффективности в раннем и отдаленном периодах.

Ультразвуковое исследование нижней надчревной артерии проводили повторно на операционном столе с предоперационной топометрической маркировкой проекции артерии на переднюю брюшную стенку, что позволяло осуществить максимальную мобилизацию нижней надчревной артерии до уровня мезогастральной области с минимальным рассечением тканей передней брюшной стенки и использованием лапароскопического оборудования. После выполнения эпигастрико-пенильного анастомоза интра- и послеоперационно трансперинеальным доступом при ультразвуковой доплерографии оценивали артериальную перфузию в сосудах ПЧ и в анастомозе, что служило объективным подтверждением технически правильно выполненной микрохирургической реваскуляризации ПЧ.

Учитывая развитие множества естественных коллатеральных анастомозов в бассейне ВПА при стенозо-окклюзионных поражениях в подвздошных артериях, необходимо принимать во внимание тот факт, что даже начальные проявления ЭД могут соответствовать тяжелым и сложным мультифокальным поражениям указанных артерий, когда эндоваскулярные вмешательства технически невыполнимы. В случае выраженного патологического атеросклеротического поражения подвздошных артерий принималось решение о невозможности проведения рентгенэндоваскулярной коррекции. В таких случаях решался вопрос об открытой реваскуляризации дистального сегмента ВПА или же эндофаллопротезировании ПЧ.

В связи с этим необходимо отметить, что МСКТ-ангиография ВПА не всегда позволяла в предоперационном периоде определить хирургическую тактику коррекции артериогенной ЭД. Наибольшие трудности в интерпретации МСКТ-ангиограмм были отмечены именно у пациентов с мультифокальным атеросклерозом аорто-подвздошных сегментов, когда практически невозможно было визуализировать общие и внутренние подвздошные сосуды и, соответственно, определить топографическую анатомию ВПА. Диагностическая ценность МСКТ-ангиографии ВПА у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренних подвздошных артерий, по нашим данным, составила: чувствительность – 60,0 %, специфичность – 75,0 %. Таким образом, только сочетание УЗИ, МСКТ-ангиографии в комбинации с динамической цифровой ангиографией позволяло нам определить возможный способ коррекции артериогенной ЭД [19].

По результатам тестирования пациентов после эндоваскулярного вмешательства либо микрохирургической реконструкции, а также после проведенной двухэтапной коррекции, включавшей оба метода, у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение эректильной функции по шкале МИЭФ-5 – с 9–12 баллов (10,0 ± ± 0,31 балла) до операции до 16–19 баллов (17,5 ± 0,25 балла) через 12 мес после операции ($p = 0{,}0009$) (рис. 4).

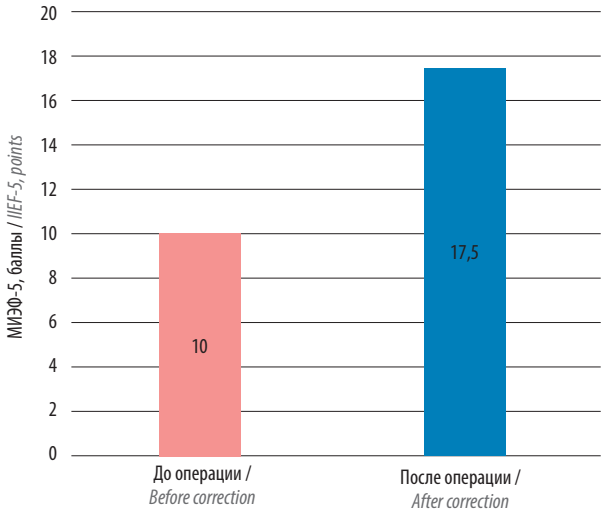


Рис. 4. *Сравнение эректильной функции по шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) до и после хирургической коррекции артериогенной эректильной дисфункции ($\chi^2 = 32{,}0$; $p = 0{,}00093$)*

Fig. 4. *Comparison of erectile function according to the International Index of Erectile Function (IIEF-5) scale in points before and after surgical correction of arteriogenic erectile dysfunction ($\chi^2 = 32{,}0$; $p = 0{,}00093$)*

Заключение

Таким образом, показаниями к эндоваскулярной коррекции артериогенной ЭД являются жалобы пациента на ЭД (сумма баллов по шкале МИЭФ-5 менее 20) и наличие силденафилтолерантности; признаки гемодинамически значимого (более 70 %) нарушения артериальной перфузии в бассейне аорто-подвздошных сегментов, ВПА и артериальных сосудах ПЧ по данным УЗИ; признаки стеноза и/или окклюзии артерий бассейна аорто-подвздошных сегментов, ВПА по данным МСКТ-ангиографии артерий малого таза.

Рентгенэндоваскулярная коррекция стенозо-окклюзионных поражений общих и наружных подвздошных артерий улучшает кровоток как в магистральных артериях, так и в коллатеральных артериальных притоках к ПЧ. Патологические изменения сосудов бассейна внутренних подвздошных артерий должны учитываться для определения тактики реконструктивных вмешательств на магистральных артериях подвздошно-бедренных сегментов.

В ряде случаев возможно выполнение комбинированной реваскуляризации ПЧ – интервенционным методом и путем выполнения эпигастрико-пенильного анастомоза. В том числе нуждается в дополнительном обсуждении возможность применения одномоментных (симультанных и гибридных) вмешательств.

Предпочтительными для достижения максимального эффекта от интервенционного вмешательства являются локальные монопоражения бассейнов подвздошных артерий, что клинически может соответствовать так называемым ранним силденафилтолерантным формам артериогенной ЭД.

При определении показаний к реваскуляризации ПЧ необходимо комплексное предоперационное обследование, включающее дуплексное сканирование нижней надчревной артерии, сосудов ПЧ, ВПА и МСКТ-ангиографическое исследование ВПА с целью выбора способа реваскуляризации.

Оценка эффективности выполненной реваскуляризации ПЧ осуществляется клинически, а также путем дуплексного сканирования и ангиографического исследования сосудов бассейна ВПА, ПЧ и микрохирургического анастомоза.

Операцией выбора при тяжелой форме артериогенной ЭД является эндофаллопротезирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Регулярные выпуски «РМЖ» 2012;(3):112. [Pushkar' D.U., Kamalov A.A., Al-Shukri S.H. et al. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. Regularnie vipuski "RMG" = Regular issues "RMI" 2012;(3):112. (In Russ.)].
2. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". Int J Impot Res 2000;12(6):305–11. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900622.
3. Benson C.B., Aruny J.E., Vickers M.A. Jr. Correlation of duplex sonography with arteriography in patients with erectile dysfunction. AJR Am J Roentgenol 1993;160(1):71– 3. DOI: 10.2214/ajr.160.1.8416651.
4. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред Э. Нишлага, Г.М. Бере. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 554 с. [Andrology. Male health and dysfunction of reproductive system. Ed. by E. Nischlag, G.M Baire. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2005. 554 p. (In Russ.)].
5. Rezaee M.E., Johnson H.A., Munarriz R.M., Gross M.S. Bibliometric Analysis of Erectile Dysfunction Publications in Urology and Sexual Medicine Journals. J Sex Med 2018;15(10):1426–33. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.08.004.
6. Male Sexual Dysfunction. Available at: http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3.
7. Повелица Э.А., Быстренков А.В., Подгайский В.Н. и др. Эндоваскулярная и двухэтапная комбинированная реваскуляризация полового члена при артериогенной эректильной дисфункции. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук 2019;16(1):77–87. [Povelitsa E.A., Bystrenkov A.V., Podgaiski V.N. et al. Endovascular and two-stage combined revascularization of the penis at arteriogenic erectile dysfunction. Izvestiya Natsionalnoy akademii meditsinskih nauk. Seriya meditsinskih nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series 2019;16(1):77–87. (In Russ.)]. DOI: 10.29235/1814-6023-2019-16-1-77-87.
8. Попов С.В., Орлов И.Н., Гринь Е.А. и др. Новые технологии и подходы в диагностике и лечении эректильной дисфункции. Вестник урологии 2020;8(2):78–92. [Popov S.V., Orlov I.N., Grin' Ye.A. et al. Erectile dysfunction: new technologies and approaches in diagnostics and treatment. Vestnik urologii = Urology Herald 2020;8(2): 78–92. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92.
9. Rogers J.H., Goldstein I., Kandzari D.E. et al. Zotarolimus-eluting peripheral stents for the treatment of erectile dysfunction in subjects with suboptimal response to phosphodiesterase-5 inhibitors. J Am Coll Cardiol 2012;60(25):2618–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1016.
10. Кызласов П.С., Абдулхамидов А.Н. Реваскуляризация полового члена – современный подход. Экспериментальная и клиническая урология. 2014;3:66–8. [Kyzlasov P.S., Abdulhamidov A.N. Penis revascularization – modern approach. Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology 2014;3:66–8. (In Russ.)].
11. Кызласов П.С., Абдулхамидов А.Н., Сергеев В.П. и др. Реваскуляризация полового члена с использованием лапароскопической методики забора нижней эпигастральной артерии. Урология 2017;3:84–5. [Kyzlasov P.S., Abdulkhamidov A.N., Sergeev V.P. et al. Penile revascularization using laparoscopic mobilization of the inferior epigastric artery. Urologiya = Urology 2017;3:84–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urol.2017.3.84-85.
12. Kim E.D., Owen R.C., White G.S. et al. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction. Asian J Androl 2015;17(1):40–3. DOI: 10.4103/1008-682X.143752.
13. Hellstrom W.J., Montague D.K., Moncada I. et al. Implants, Mechanical Devices, and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. J Sex Med 2010;7(1 Pt 2):501–23. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01626.x.
14. Кидирбаев Н.И. Изменение эректильной функции и ее влияние на качество жизни у пациентов, оперированных открытым и эндоваскулярным методом при синдроме Лериша. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 25 с. [Kidirbayev N.I. Changes in erectile function and its impact on the quality of life in patients operated with open and endovascular methods for Lerish syndrome. Amstract of dis ... of cand.

of med. sciences. Moscow, 2011. 25 p. (In Russ.)].
15. Околокулак Е.С. Эректильная дисфункция сосудистого генеза. Гродно: Изд-во Гродненского гос. ун-та, 2004. 96 с. [Okolokulak E.S. Vasculogenic Erectile Dysfunction. Grodno: Grodno University Publishing, 2004. 96 p. (In Russ.)].
16. Гайворонский И.В., Мазуренко Р.Г. Вариантная анатомия артериального русла полового члена. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2011;36(4):117–21. [Gayvoronsky I.V., Mazyrenko R.G. Variant anatomy of arterial stream of penis. Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2011;36(4):117–21. (In Russ.)].
17. Быстренков А.В., Повелица А.Э., Сердюченко Н.С. и др. Клиническая оценка вариантов ветвления внутренней подвздошной артерии при проведении рентгенологических методов исследования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук 2017;(2):41–9. [Bystrenkov A.V., Povelitsa E.A., Serdjuchenko N.S. et al. Clinical Assesment of the Internal Iliac Artery Branching Variants at X-Ray Examination in Patients with Multifocal Atherosclerosis. Izvestiya Natsionalnoy akademii nauk Belarusy. Seriya meditsinskih nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series 2017;(2):41–9. (In Russ.)].
18. Повелица Э.А., Доста Н.И., Ниткин Д.М. и др. Ультразвуковое исследование внутренней половой артерии трансперинеальным доступом при артериогенной эректильной дисфункции. Урология 2017;4:55–61. [Povelitsa E.A., Dosta N.I., Nitkin D.M. et al. Transperineal ultrasound examination of the internal genital artery for arteriogenic erectile dysfunction. Urologiya = Urology 2017;4:55–61. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urol.2017.4.55-61.
19. Повелица Э.А., Доста Н.И., Быстренков А.В. и др. Динамическая мультиспиральная компьютерная контрастная ангиография внутренней половой артерии – инновационный метод диагностики артериогенной эректильной дисфункции. Инновационные технологии в медицине 2017;3:155–66. [Povelitsa E.A., Dosta N.I., Bystrenkov A.V. et al. Dynamic multispiral computer contrast angiography of internal pudendal artery – an innovative diagnostic method of arteriogenic erectile dysfunction. Innovatsionniye tekhnologii v meditsine = Innovative technologies in medicine 2017;3:155–66. (In Russ.)].

Вклад авторов
А.В. Быстренков: непосредственное и практическое выполнение методик исследования и реконструктивных операций, сбор материала, обработка данных, анализ полученных данных, подготовка и согласование текста с соавторами, редактирование текста согласно требованиям редакции, оформление сопроводительных документов;
Э.А. Повелица: непосредственное и практическое выполнение методик исследования и реконструктивных операций, сбор материала, обработка данных, анализ полученных данных, подготовка и согласование текста с соавторами, редактирование текста согласно требованиям редакции;
В.Н. Подгайский: дизайн исследования, формулирование цели исследования, анализ полученных данных;
А.Э. Повелица: графический дизайн статьи, перевод на английский язык, редактирование текста.
Authors contribution
A.V. Bystrenkov: direct and practical performance of research methods and of reconstructive surgery, data collection and processing, analysis of the obtained data, preparation and approval of the text with the coauthors, editing the text according to the requirements of the publisher, completion of supporting documents;
E.A. Povelitsa: direct and practical performance of research methods and of reconstructive surgery, data collection and processing, analysis of the obtained data, preparation and approval of the text with the coauthors, editing the text according to the requirements of the publisher;
V.N. Podgaisky: developing of the research design, setting the research goal, analysis of obtained data;
A.E. Povelitsa: graphic design of the article, English translation, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.В. Быстренков / A.V. Bystrenkov: https://orcid.org/0000-0002-5326-6270
Э.А. Повелица / E.A. Povelitsa: https://orcid.org/0000-0003-4390-5590
В.Н. Подгайский / V.N. Podgaisky: https://orcid.org/0000-0002-5112-6506
А.Э. Повелица / A.E. Povelitsa: https://orcid.org/0000-0002-1032-5242

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study 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.

Статья поступила: 14.01.2021. **Принята к публикации:** 06.06.2021.
Article submitter: 14.01.2021. **Accepted for publication:** 06.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48

CC BY 4.0

Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии

Е.В. Шпоть, Д.В. Чиненов, Я.Н. Чернов, А.Ю. Вотяков, Э.Н. Гасанов, Л.М. Рапопорт

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

Контакты: Денис Владимирович Чиненов *chinenov_dv@mail.ru*

Введение. Учитывая тенденцию к омоложению контингента пациентов с раком предстательной железы, повышение онконастороженности врачей первичного звена здравоохранения, а также связанное с этим увеличение частоты выполнения радикальных простатэктомий (РПЭ), вопрос сохранения эректильной функции (ЭФ) становится все более актуальным (эректильная дисфункция возникает у 25–75 % всех прооперированных пациентов).
Цель исследования – анализ сохранения ЭФ после РПЭ в зависимости от вида эндоскопического доступа и нервосбережения.
Материалы и методы. В период с февраля 2015 г. по февраль 2016 г. в Клинике урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова было выполнено 507 РПЭ, в ретроспективное одноцентровое исследование включен 231 прооперированный пациент с локализованным раком предстательной железы. Оперативное лечение выполнялось следующими доступами: лапароскопическим, экстраперитонеоскопическим или роботическим. Показания для нервосбережения были сформулированы на основании номограммы Бриганти (Briganti nomogram), таблицы Партина (Partin table), а также с учетом желания пациента сохранить ЭФ. Дальнейшая оценка ЭФ выполнялась по шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), оценка качества жизни – по одноименной шкале (Quality of Life, QoL).
Результаты. РПЭ с нервосбережением была выполнена 150 пациентам. По продолжительности операции и объему кровопотери все выполненные операции вне зависимости от применения нервосберегающей техники статистически значимо не различались (p = 0,064 и p = 0,073 соответственно). По данным патоморфологических исследований во всех случаях (n = 231) удалось достичь целостности капсулы предстательной железы и отрицательного хирургического края. Выявлено преобладание значительной степени эректильной дисфункции и полной утраты ЭФ у пациентов после РПЭ без нервосбережения по сравнению с группой, в которой были сохранены сосудисто-нервные пучки (5,0 (0,0–10,0) баллов против 6,5 (0,8–19,0) балла по шкале МИЭФ-5; p = 0,271): 96,2 % против 72,2 % (p <0,001). Нервосбережение оказало статистически значимое положительное влияние на качество жизни: 1,63 ± 1,16 балла против 1,88 ± 1,02 балла по шкале QoL (p = 0,035).
Заключение. Наилучшие результаты были получены в группе с использованием роботического доступа. Выполнение операции с использованием техники нервосбережения способствовало снижению частоты утраты ЭФ. Указанное преимущество с учетом радикальности оперативного пособия позволяет рассматривать технологии РПЭ с нервосбережением как обоснованный метод предотвращения эректильной дисфункции у категории пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эректильная дисфункция, нервосбережение, радикальная простатэктомия, робот-ассистированная простатэктомия

Для цитирования: Шпоть Е.В., Чиненов Д.В., Чернов Я.Н. и др. Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):44–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48.

Comparative results of nerve-sparing robotic-assisted prostatectomy

E.V. Shpot', D.V. Chinenov, Ya.N. Chernov, A.Yu. Votyakov, E.N. Gasanov, L.M. Rapoport

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

Contacts: Denis Vladimirovich Chinenov *chinenov_dv@mail.ru*

Background. Considering decreasing age of patients with prostate cancer, increasing cancer alertness of first-line doctors as well as increased frequency of radical prostatectomies (RP), the problem of preservation of erectile function (EF) is vitally important (erectile dysfunction develops in 25–75 % of all patients who underwent surgery).
The study objective is to analyze preservation of EF after RP depending on the type of endoscopic access and nerve preservation.
Materials and methods. Between February of 2015 and February of 2016, in the Urology Clinic of the Sechenov University, 507 RPs were performed; the retrospective single-center study included 231 patients with localized prostate cancer. Surgery was performed with the following accesses: laparoscopic, extraperitoneal laparoscopic, and robotic. Indications for nerve preservation were formulated based on the Briganti nomogram, Partin table as well as patient's desire to preserve EF. Further evaluation of EF was performed using the International Index of Erectile Function (IIEF5), evaluation of quality of life – using the QoL (Quality of Life) scale.
Results. RP with nerve preservation was performed in 150 patients. Surgical time and blood loss did not significantly differ for surgeries with and without nerve preservation ($p = 0.064$ and $p = 0.073$ respectively). Pathomorphological examination showed that in all cases ($n = 231$) integrity of the prostatic capsule and negative surgical margin were achieved. Frequent significant erectile dysfunction and full loss of EF were observed in patients after RP without nerve preservation compared to the group with preserved neurovascular bundles (5.0 (0.0–10.0) points compared to 6.5 (0.8–19.0) points per the IIEF5 scale, $p = 0.271$): 96.2 % versus 72.2 % ($p < 0.001$). Nerve preservation significantly improved quality of life: 1.63 ± 1.16 points versus 1.88 ± 1.02 points per the QoL scale ($p = 0.035$).
Conclusions. The best results were achieved in the robotic access group. Surgery with nerve preservation decreased frequency of EF loss. This benefit in conjunction with the radical nature of the operative intervention allows to consider RP techniques with nerve preservation as reasonable approach to erectile dysfunction prevention in patients with localized prostate cancer.

Key words: prostate cancer, erectile dysfunction, nerve-saving, radical prostatectomy, robot-assisted prostatectomy

For citation: Shpot' E.V., Chinenov D.V., Chernov Ya.N. et al. Comparative results of nerve-sparing robotic-assisted prostatectomy. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):44–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48.

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы в России с каждым годом увеличивается. Учитывая тенденции к омоложению контингента пациентов с раком предстательной железы, повышению онконастороженности врачей первичного звена здравоохранения, сокращение перечня противопоказаний к хирургическому лечению, а также связанное с этим увеличение частоты выполнения радикальных простатэктомий (РПЭ), вопрос сохранения эректильной функции (ЭФ) становится все более актуальным [1, 2, 3].

Согласно определению Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), эректильная дисфункция (ЭД) – это неспособность пациента достигнуть и поддержать эрекцию полового члена, необходимую для выполнения удовлетворительного полового акта. ЭД возникает у 25–75 % прооперированных пациентов [1, 4]. В связи с этим ЭД представляется одной из самых актуальных проблем современной урологии, что диктует необходимость разработки мероприятий по предотвращению данного специфического последствия.

Существует несколько вариантов хирургического доступа при выполнении РПЭ: открытый и эндовидеохирургический (лапароскопический и роботический).

В рекомендациях EAU отмечена растущая популярность робот-ассистированных РПЭ, поскольку преимущества в восстановлении эрекции наблюдаются уже спустя 12 мес после операции [3, 5, 6].

Цель данного **исследования** заключается в анализе сохранения ЭФ после РПЭ в зависимости от вида эндоскопического доступа и применения технологии нервосбережения.

Материалы и методы

Дизайн исследования и характеристика пациентов. В период с февраля 2015 г. по февраль 2016 г. в Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было выполнено 507 РПЭ. В ретроспективное одноцентровое исследование был включен 231 пациент с локализованным (cT1a–2c) раком предстательной железы (уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) – <20 нг/мл, индекс Глисона – ≤7 баллов) [3] и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Пациенты были прооперированы одним хирургом, имеющим опыт выполнения открытых вмешательств. После преодоления восходящей кривой обучения хирурга пациенты рассматривались как кандидаты для данного исследования, а затем были распределены на 3 группы в соответствии с хирургическим доступом, из которого была проведена РПЭ [2]. В группу РПЭ экстраперитонеоскопическим доступом (ЭППЭ) вошли 75 пациентов, в группу РПЭ лапароскопическим доступом (ЛПЭ) – 90, в группу РПЭ роботическим доступом (РАПЭ) – 66 пациентов. В случае необходимости выполнения лимфаденэктомии предпочтение отдавалось лапароскопическому доступу, при настойчивом желании

пациента сохранить ЭФ – роботическому или экстраперитонеоскопическому. С целью изучения зависимости ЭФ от нервосбережения, каждая из 3 групп была подразделена на 2 подгруппы в зависимости от сохранности нервных структур после операции.

Для выбора доступа и объема операции пациентам было проведено комплексное обследование. Для оценки коморбидности оценивали следующие параметры: возраст, индекс массы тела и риск прогнозируемых осложнений, заключение анестезиолога на основании шкалы физического статуса Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists Physical Status classification, ASA-PS) [7].

Показаниями для нервосбережения были данные, полученные на основании номограммы Бриганти (Briganti nomogram), таблицы Партина (Partin table), а также желание пациента сохранить ЭФ [8, 9]. Пациентам среднего онкологического риска (уровень ПСА – 10–20 нг/мл или индекс Глисона – 7, или стадия cT2b), а также при риске поражения лимфатических узлов, превышающем 5 % по номограмме Бриганти, была выполнена тазовая лимфаденэктомия в расширенном объеме (с целью повышения точности патоморфологического стадирования и улучшения онкологического прогноза) [3, 10]. Для контроля ранних онкологических результатов учитывался уровень ПСА в динамике с интервалом в 3 месяца: повторное превышение порогового значения 0,2 нг/мл [11].

Оценку ЭФ до операции проводили всем пациентам по шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) [12, 13]. Анализ ЭД как специфического последствия выполненной РПЭ проведен исключительно у пациентов с исходным показателем 19 и более баллов по шкале МИЭФ-5. Необходимо отметить, что среди прооперированных не было пациентов с сахарным диабетом и инсультом в анамнезе и катамнезе [14]. Оценка качества жизни урологических пациентов оценивалась по одноименной шкале (Quality of Life, QoL) [15, 16].

Всем пациентам для профилактики и коррекции нарушений ЭФ в послеоперационном периоде было назначено медикаментозное лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа [17], а также даны рекомендации о повторной консультации в онкологическом урологическом отделении Клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова – через 3 мес, с результатами анализа крови на ПСА.

Морфологическая экспертиза. Согласно мировому стандарту (рекомендации Международного общества уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP), Американского объединенного комитета по изучению злокачественных опухолей (American Joint Committee on Cancer, AJCC)), все препараты были исследованы на наличие положительного хирургического края [18, 19].

Критерии включения, невключения и исключения. Критериями невключения в исследование послужили прогностически неблагоприятные факторы: проведенная неоадъювантная терапия ($n = 3$), данные патоморфологического заключения ($n = 3$), адъювантная терапия в течение 12 мес наблюдения ($n = 7$). Критерии исключения были следующими: верификация метастатического поражения лимфатических узлов ($n = 2$), стадия опухолевого процесса ≥pT3a ($n = 16$), а также отсутствие приверженности лечению ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа ($n = 1$) и контролю ПСА каждые 3 мес ($n = 1$).

Статистическая обработка данных. Для множественных межгрупповых сравнений применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллеса. При наличии статистически подтвержденных различий между исследуемыми группами проводили парные сравнения по критерию Манна–Уитни. При оценке динамики показателей в связанных группах применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Значимость различий качественных показателей в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2. Для выявления корреляционных взаимосвязей между видом доступа, техникой нервосбережения и сохранностью ЭФ применяли коэффициент корреляции Спирмена. Для проведения многофакторного анализа использовали метод логистического регрессионного анализа.

Результаты

Радикальная простатэктомия без нервосбережения была выполнена 81 пациенту, с нервосбережением – 150 пациентам. По продолжительности операции и объему кровопотери все выполненные операции вне зависимости от применения нервосберегающей техники статистически значимо не различались ($p = 0,064$ и $p = 0,073$ соответственно).

По данным патоморфологических исследований во всех случаях ($n = 231$) удалось достичь целостности капсулы предстательной железы и отрицательного хирургического края (R0). Кроме того, было верифицировано отсутствие прорастания опухоли в окружающие структуры (до pT2c включительно).

При анализе данных анкетирования по опроснику МИЭФ-5 ($n = 150$) учитывались результаты 57 пациентов, показатели которых в предоперационном периоде составили ≥19 баллов (ЭППЭ: $n = 15$; РАПЭ: $n = 15$; ЛПЭ: $n = 27$). Исходные показатели выборок перед РПЭ статистически значимо не отличались: 19,4 ± 0,5 балла в группе ЭППЭ, 20,22 ± 1,65 балла – в группе РАПЭ и 20,8 ± 0,78 балла – в группе ЛПЭ ($p = 0,154$).

При анализе влияния доступа на восстановление ЭФ мы получили данные, свидетельствующие о более выраженном улучшении ЭФ после РАПЭ: к 12-му месяцу послеоперационного периода индекс МИЭФ-5 у 15 больных после РАПЭ составил 14,67 ± 9,40 балла,

у 15 больных после ЭППЭ и 27 больных после ЛПЭ – 4,20 ± 4,26 балла и 4,00 ± 2,07 балла соответственно (p = 0,002).

Выявлено преобладание значительной степени ЭД и полной утраты ЭФ у пациентов после РПЭ без нервосбережения по сравнению с группой, в которой были сохранены сосудисто-нервные пучки (5,0 (0,0–10,0) баллов против 6,5 (0,8–19,0) балла по шкале МИЭФ-5; p = 0,271): 96,2 % против 72,2 % (p <0,001).

Нервосбережение оказало статистически значимое положительное влияние на качество жизни: 1,63 ± 1,16 балла против 1,88 ± 1,02 балла по шкале QoL (p = 0,035).

Заключение

Выполнение операции с использованием техники нервосбережения способствовало снижению частоты утраты ЭФ. Указанное преимущество с учетом радикальности оперативного пособия позволяет рассматривать технологии РПЭ с нервосбережением как обоснованный метод предотвращения ЭД у категории пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Несмотря на высокую вероятность того, что РПЭ может привести к ЭД (уровень доказательности 2b), использование роботизированной хирургии способствует более прецизионному выполнению всех этапов операции, особенно ключевых манипуляций в области сосудисто-нервного пучка, и способно оказать влияние на прогноз сохранения ЭФ, как было показано в данном исследовании.

Требуется дальнейшее наблюдение с целью оценки онкологических результатов в виде общей и безрецидивной 5-летней выживаемости и мониторинга функциональных результатов [1, 5]. Представленные данные многофакторного сравнительного анализа сопоставимы с данными мировой литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hatzimouratidis K. et al. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Munich, 2016.
2. Thompson J.E., Egger S., Böhm M. et al. Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. Eur Urol 2014;65(3):521–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.030.
3. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017;71(4):618–629. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
4. Казаков А.С., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю., Пасечник И.Н. Анестезиологическое обеспечение робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2015;2:56–62. [Kazakov A.S., Kolontarev K.B., Pushkar' D.Yu., Pasechnik I.N. Anesthetic management of robot-assisted radical prostatectomy. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogov = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2015;2:56–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2015256-62.
5. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2015.
6. Ficarra V., Novara G., Ahlering T.E. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012;62:418–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.046.
7. Sankar A., Johnson S.R., Beattie W.S. et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. Br J Anaesth 2014;113(3):424–32. DOI: 10.1093/bja/aeu100.
8. Bianchi L., Gandaglia G., Fossati N. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches. Urologia 2017;84(1):9–19. DOI: 10.5301/uro.5000139.
9. Briganti A., Larcher A., Abdollah F. et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol 2012;61(3):480–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.044.
10. Rees T., Raison N., Sheikh M.I. et al. Is extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer the only recommended option? A systematic over-view of the lite-rature. Turk J Urol 2016;42(4):240–6. DOI: 10.5152/tud.2016.52893.
11. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU Guidelines on prostate, Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
12. Mandel P., Kretschmer A., Chandrasekar T. et al. The effect of BMI on clinicopathologic and functional outcomes after open radical prostatectomy. Urol Oncol 2014;32(3):297–302. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.09.005.
13. Michl U., Tennstedt P., Feldmeier L. et al. Nerve-sparing surgery technique, not the preservation of the neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy. Eur Urol 2016;69(4):584–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.037.
14. F.C. Burkhard, Lucas M.G., Berghmans L.C. et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology, 2016.
15. Wei J.T., Dunn R.L., Litwin M.S. et al. Development and Validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for Comprehensive Assessment of Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Urology 2000;56(6):899–905. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00858-x.
16. Maratia S., Cedillo S., Rejas J. Assessing health-related quality of life in patients with breast cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments using the EMPRO tool. Qual Life Res 2016;25(10):2467–80. DOI: 10.1007/s11136-016-1284-8.
17. Limoncin E., Gravina G. L., Corona G. et al. Erectile function recovery in men treated with phosphodiesterase type 5 inhibitor administration after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review of placebo-controlled randomized trials with trial sequential analysis. Andrology 2017;5(5):863–72. DOI: 10.1111/andr.12403.
18. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др. Хирургическая

анатомия нервосберегающей робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Медицинский вестник Башкортостана 2017;12(3(69)): 78–91. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M. et al. Surgical anatomy of nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan 2017;12(3(69)):78–91. (In Russ.)].

19. Williams S.B., Morales B.E., Huynh L.M., et al. Analysis of Accessory Pudendal Artery Transection on Erections During Robot-Assisted Radical Prostatectomy. J Endourol 2017;31(11):1170–5. DOI: 10.1089/end.2017.0542.

Вклад авторов
Е.В. Шпоть: разработка дизайна исследования, выполнение операции, научное редактирование, научное консультирование;
Д.В. Чиненов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, курирование пациентов, научное консультирование;
Я.Н. Чернов: разработка дизайна исследования, выполнение операции, курирование пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных (в том числе статистический), написание текста статьи;
А.Ю. Вотяков: разработка дизайна исследования, курирование пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных (в том числе статистический), написание текста статьи;
Э.Н. Гасанов: курирование пациентов, получение данных для анализа;
Л.М. Рапопорт: научное редактирование, научное консультирование.
Author's contributions
E.V. Shpot': developing the research design, operation execution, scientific editing, scientific consulting;
D.V. Chinenov: developing the research design, writing the text of the article, patient supervision, scientific consulting;
Ya.N. Chernov: developing the research design, performing the operation, supervising patients, obtaining data for analysis, analyzing the obtained data (including statistical), writing the text of the article;
A.Yu. Votyakov: developing the research design, patient supervision, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical analysis), writing the text of the article;
E.N. Gasanov: supervising patients, obtaining data for analysis;
L.M. Rapoport: scientific editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.В. Шпоть / E.V. Shpot': https://orcid.org/0000-0003-1121-9430
Д.В. Чиненов / D.V. Chinenov: https://orcid.org/0000-0001-9056-9791
Я.Н. Чернов / Ya.N. Chernov: https://orcid.org/0000-0001-8425-9017
А.Ю. Вотяков / A.Yu. Votyakov: https://orcid.org/0000-0001-6767-3224
Э.Н. Гасанов / E.N. Gasasnov: https://orcid.org/0000-0002-5970-8703
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: https://orcid.org/0000-0001-7787-1240

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. 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.

Статья поступила: 03.06.2021. **Принята к публикации:** 15.06.2021.
Article submitter: 03.06.2021. **Accepted for publication:** 15.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-49-55

CC BY 4.0

Комбинированная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений биопсии предстательной железы

Н.А. Григорьев, И.И. Абдуллин, Б.Р. Гвасалия, А.В. Логинов, Е.В. Жиляев

АО «Европейский Медицинский Центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35

Контакты: Искандер Ильфакович Абдуллин *iskander.abdullin@gmail.com*

Введение. Биопсия предстательной железы – это рутинный диагностический метод в практике уролога, тем не менее частота инфекционно-воспалительных осложнений, несмотря на рекомендованные схемы антибиотикопрофилактики, остается высокой.

Цель исследования – оценка эффективности комбинированной антибиотикопрофилактики препаратами: фосфомицином трометамолом и фторхинолонами 3-го поколения.

Материалы и методы. В наше клиническое исследование были включены 80 пациентов, которые были разделены на 2 группы по 40 человек. Первой группе пациентов накануне перед выполнением трансректальной биопсии предстательной железы назначалась рутинная профилактика: левофлоксацин 500 мг за 6 ч до выполнения биопсии и 4 дня после по 500 мг в день. Второй группе пациентов наряду со стандартной профилактикой, проводимой как и в 1-й группе, дополнительно после биопсии назначался фосфомицин трометамол – 3 гр однократно.

Результаты. В 1-й группе инфекционно-воспалительные осложнения возникли у 8 (20 %) пациентов, 12,5 % пациентов 1-й группы потребовались госпитализация и проведение парентеральной антибиотикотерапии. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 3,40 ± 1,45 дня. Во всех случаях в 1-й группе пациентов была выявлена кишечная палочка (*Escherichia coli*), в 70 % случаев получен фторхинолон-резистентный штамм бактерии.

Во 2-й группе не было пациентов, требующих госпитализации. У 1 (2,5 %) из 40 пациентов данной группы были отмечены признаки инфекции мочевых путей, которые не сопровождались повышением температуры тела, а также изменениями в анализах крови и мочи.

Выводы. Полученные нами результаты являются промежуточными, но уже они показывают хорошую эффективность комбинированной антибиотикопрофилактики. В перспективе мы продолжим наше исследование, так как в условиях роста фторхинолон-устойчивых штаммов необходимо внедрение альтернативных схем профилактики, а также проведение мониторинга внутрибольничной инфекции и контроля антимикробной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы; фьюжн-биопсия предстательной железы; антибиотикопрофилактика

Для цитирования: Григорьев Н.А., Абдуллин И.И., Гвасалия Б.Р. и др. Комбинированная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений биопсии предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):49–55. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-49-55.

Combined antibiotic prophylaxis of infectious complications of prostate biopsy

N.A. Grigoryev, I.I. Abdullin, B.R. Gvasalia, A.V. Loginov, E.V. Zhilyaev

JSC "European Medical Center"; 35 Schepkina St., Moscow 129090, Russia

Contact: Iskander Ilfakovich Abdullin *iskander.abdullin@gmail.com*

Introduction. Biopsy of prostate is a routine urologic procedure. Nevertheless the frequency of infectious-inflammatory complications remain high, despite the recommended antibiotic prophylaxis schemes.

Purpose. The evaluation of effectiveness and safety of combined antimicrobial prophylaxis: fosfomycin trometamol and fluoroquinolones of 3rd generation.

Materials and methods. Our clinical study included 80 patients who underwent prostate biopsy were divided into 2 groups. The first group of 40 patients received routine prophylaxis: levofloxacin 500 mg 6 h before the biopsy and 500 mg per day during 4 days after biopsy. The second group of 40 patients, along with standard prophylaxis as in the first group, additionally after biopsy received fosfomycin trometamol 3 gr single-shot.
Results. In the first group, infectious and inflammatory complications occurred in 8 (20 %) patients, 12.5 % of patients from the first group were hospitalized for parenteral antibiotic therapy. The average length of stay in hospital was 3.4 ± 1.45 days. In all cases, in the first group of patients, *Escherichia coli* was detected, in 70 % of cases fluoroquinolone-resistant strain of the bacterium was received.
In the second group of patients no hospitalization was required. One (2.5 %) patient out of forty from this group showed signs of urinary tract infection, which was not accompanied by an increase of body temperature, as well as changes in blood and urine tests.
Conclusions. Our results show good effectiveness and safety of combined antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Since fluoroquinolone resistance grows, it is necessary to introduce alternative schemes, as well as monitoring of nosocomial infection and controlling of antimicrobial therapy.

Key words: prostate cancer; fusion-biopsy of prostate, antibiotic prophylaxis

For citation: Grigoryev N.A., Abdullin I.I., Gvasalia B.R. et al. Combined antibiotic prophylaxis of infectious complications of prostate biopsy. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):49–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-49-55.

Введение

Биопсия предстательной железы (ПЖ) в настоящее время является рутинным диагностическим методом при постановке диагноза рака ПЖ, а в некоторых случаях при установленном диагнозе рекомендована с целью активного наблюдения. Ежегодно в Европе и США выполняется более 1 млн биопсий ПЖ. Это инвазивный метод диагностики, который можно выполнять как в условиях амбулатории, так и стационара. По статистике к основным осложнениям, возникающим после биопсии ПЖ, относятся: гематурия – 65,8 % случаев; ухудшение симптомов нижних мочевыводящих путей – до 25 %; урогенитальная инфекция (острый простатит, абсцесс ПЖ, орхоэпидидимит, уросепсис) – от 1,0 до 17,5 % случаев [1]. От 1 до 3 % пациентов из-за развития инфекционных осложнений нуждаются в госпитализации, что влечет за собой и увеличение стоимости лечения [2]. Систематическая антибиотикопрофилактика снижает риск развития инфекционных осложнений до 2 % [2]. В соответствии с действующими национальными и международными рекомендациями антибиотикопрофилактика наиболее часто осуществляется препаратами группы фторхинолонов, однако нет окончательных рекомендаций относительно режима и продолжительности профилактики. Европейская ассоциация урологов рекомендует проводить антибиотикопрофилактику фторхинолонами не менее 72 ч после биопсии, а Американская ассоциация урологов – использовать фторхинолоны за 1–2 ч до проведения биопсии в разовой дозе: ципрофлоксацин 500 мг, левофлоксацин 500 мг или офлоксацин 400 мг. Данные рекомендации направлены на то, чтобы снизить вероятность появления устойчивых штаммов бактерий, гарантируя при этом эффективность [3]. Кокрановский анализ 2011 г. не отразил существенной разницы в развитии септических осложнений между однократной и множественными дозами профилактического приема антибиотиков у пациентов с низким уровнем риска развития инфекционных осложнений [4]. Существующая антибиотикопрофилактика направлена на потенциального возбудителя возможных осложнений – кишечную палочку (*Escherichia coli* (*E. coli*)), встречающуюся в 70–80 % случаев в урологической практике. Известно, что резистентность *E. coli* к хинолонам развивается за счет мутационных изменений в ее ферментах-мишенях FQ, а именно в ДНК-топоизомеразе II (ДНК-гираза) и топоизомеразе IV бактерии, это и есть основные механизмы резистентности [5]. С 2014 г., по данным различных исследований, отмечается значимое увеличение резистентности к антибиотикам фторхинолонового ряда – с 3 до 25 % [6]. Этот факт побуждает урологов искать альтернативы. Например, фьюжн-биопсия, или промежностная биопсия, сопровождается меньшим риском инфекционных осложнений по сравнению с классической трансректальной биопсией [7]. Темпы роста резистентности к хинолонам и, как следствие, развитие инфекционных осложнений после трансректальной биопсии ПЖ представляют серьезную проблему для урологических сообществ. Весьма актуальным является вопрос разработки альтернативной антибиотикопрофилактики у пациентов, нуждающихся в проведении трансректальной биопсии ПЖ.

Цель исследования – оценка эффективности комбинированной антибиотикопрофилактики препаратами: фосфомицином трометамолом и фторхинолонами 3-го поколения.

Материалы и методы

В АО «Европейский Медицинский Центр» (Москва) в период с марта 2018 г. по март 2019 г. проведено

проспективное клиническое исследование по изучению результатов применения комбинированной антибиотикопрофилактики препаратами фосфомицин трометамол и левофлоксацин для предупреждения инфекционных осложнений после трансректальной биопсии ПЖ.

В исследование были включены 80 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которым с целью предотвращения инфекционных осложнений накануне перед выполнением трансректальной биопсии ПЖ назначалась рутинная профилактика: левофлоксацин в дозе 500 мг за 6 ч до выполнения биопсии и 4 дня после – по 500 мг в день. Второй группе пациентов наряду со стандартной профилактикой (как и в 1-й группе) дополнительно после биопсии назначался фосфомицин трометамол – 3 гр однократно.

Все больные были оценены по степени риска развития инфекционно-воспалительного процесса. Учитывалось: хирургический анамнез, сопутствующий сахарный диабет, перенесенные менее 6 мес назад острый бактериальный простатит или инфекции мочеполовых путей, предыдущие биопсии ПЖ (в течение последнего года).

Критериями включения в исследование были повышение уровня простатического специфического антигена, изменения ПЖ по данным пальцевого ректального исследования, изменения в структуре и новообразования ПЖ по данным ультразвукового исследования и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, а так же отсутствие признаков инфекционно-воспалительного процесса по данным общеклинического исследования мочи.

Проведен анализ и сравнение следующих показателей: количество биопсийных вколов, тип антибактериальной профилактики, применение очистительной клизмы, повидон-йодная ректальная обработка, введение интраректального марлевого тампона, обработанного анестезирующим гелем и дезинфицирующим раствором.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение биопсии, сбор данных и дальнейший анализ результатов.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах нашего исследования формализованы, внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием известных статистических методов.

Результаты

Включенные в исследование 80 пациентов были разделены на 2 группы по 40 человек. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 68,28 года, средний объем ПЖ – 38,3 ± 10,0 см^3, средний уровень простатического специфического антигена – 4,3 ± 0,5 нг/мл.

Таблица 1. *Исходные характеристики пациентов*

Table 1. *Baseline patient characteristics*

Характеристика Characteristic	1-я группа (*n* = 40) 1st group (*n* = 40)	2-я группа (*n* = 40) 2nd group (*n* = 40)
Возраст, лет Age, year	68,9 ± 8,3	69,3 ± 8,5
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,7
Объем предстательной железы, см^3 Prostatic volume, cm^3	38,3 ± 10,0	37,3 ± 11,0
Сахарный диабет, *n* (%) Diabetes mellitus, *n* (%)	4 (10,0)	3 (7,5)
Хирургический анамнез, *n* (%) Surgical history, *n* (%)	5 (12,5)	4 (10,0)
Острый бактериальный простатит; ИМП, *n* (%) Acute bacterial prostatitis; UTI, *n* (%)	1 (2,5)	0 (0,0)
Предыдущая биопсия предстательной железы (в течение последнего года), *n* (%) Previous prostate biopsy (during the last year), *n* (%)	2 (5,0)	1 (2,5)

Примечание. *ПСА – простатический специфический антиген; ИМП – инфекции мочевыводящих путей.*
Note. *PSA – prostate-specific antigen; UTI – urinary tract infections.*

Таблица 2. *Инфекционно-воспалительные осложнения после биопсии предстательной железы*

Table 2. *Infectious-inflammatory complications after prostate biopsy*

Осложнение Complication	1-я группа (n = 40) 1st group (n = 40)	2-я группа (n = 40) 2nd group (n = 40)
ИМП или простатит без лихорадки, n (%) UTI or prostatitis without fever, n (%)	3 (7,5)	1 (2,5)
ИМП или простатит с лихорадкой, n (%) UTI or prostatitis with fever, n (%)	5 (12,5)	0 (0,0)

Примечание. *ИМП – инфекции мочевыводящих путей.*
Note. *UTI – urinary tract infections.*

По данным гистологического исследования биопсийного материала рак ПЖ выявлен у 60 (75 %) пациентов, доброкачественная гиперплазия ПЖ – у 10 (12,5 %), атипичная ацинарная пролиферация (ASAP) – у 8 (10 %) и другие заключения – у 2 (2,5 %).

Как видно из табл. 1, существенных статистических различий в клинических характеристиках пациентов не было.

Группы были также схожи по технике проведения биопсии. Среднее количество биопсийных вколов за процедуру составило: в 1-й группе – 13,6; во 2-й группе – 14,3.

После проведения биопсии симптомы нижних мочевыводящих путей усугубились у 10 % пациентов, но самостоятельно купировались через несколько дней после процедуры.

Инфекционные осложнения мочеполовой системы после проведенной биопсии ПЖ составили 11,2 % (возникли у 9 из 80 пациентов). Они были зарегистрированы в обеих группах, результаты представлены в табл. 2.

В 1-й группе у 8 (20 %) пациентов имелись признаки инфекции мочеполовой системы. У 5 (12,5 %) пациентов был подтвержден острый простатит с лихорадкой и выраженными сопутствующими симптомами. Диагноз был подтвержден лабораторно: лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка и прокальцитонина, лейкоцитурия, гематурия и бактериурия, что потребовало госпитализации пациентов в стационар и назначения внутривенной антибиотикотерапии. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 3,4 ± 1,45 дня.

Во 2-й группе не было пациентов, требующих госпитализации. У 1 (2,5 %) из 40 больных данной группы были отмечены признаки инфекции мочевых путей, которые не сопровождались повышением температуры тела, изменениями в анализах крови и мочи.

У всех пациентов из 1-й группы, которые были госпитализированы, был выполнен бактериологический анализ мочи с определением чувствительности к антибиотикам. *E. coli* была причиной развития воспалительного процесса во всех случаях (n = 9), в 70 % случаев это были фторхинолон-резистентные штаммы. Напротив, чувствительность к фосфомицину трометамолу выявлена во всех наблюдениях (100 %).

Неинфекционные осложнения (гематурия, гематоспермия) после биопсии ПЖ возникли в общей сложности у 9 (11,25 %) пациентов, без существенной разницы по группам (табл. 3).

Макроскопическая гематурия в обеих группах длилась в среднем 2,8 сут. Ни одному пациенту по ее поводу не потребовались гемотрансфузия и другое лечение. Ректальное кровотечение в исследуемых группах зафиксировано не было (n = 0).

Таблица 3. *Неинфекционные осложнения после трансректальной биопсии предстательной железы*

Table 3. *Non-infectious complications after transrectal prostate biopsy*

Осложнение Complication	1-я группа (n = 40) 1st group (n = 40)	2-я группа (n = 40) 2nd group (n = 40)
Гематурия, n (%) Hematuria, n (%)	3 (7,5)	3 (7,5)
Гематоспермия, n (%) Hematospermia, n (%)	1 (2,5)	2 (5,0)
Ректальное кровотечение, n (%) Rectal bleeding, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

В будущем нам необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования для того, чтобы подтвердить наши результаты, но уже на основании полученных данных мы можем говорить о том, что комбинированная антимикробная профилактика с применением фосфомицина трометамола снижает риски инфекционных осложнений после трансректальной биопсии ПЖ.

Обсуждение

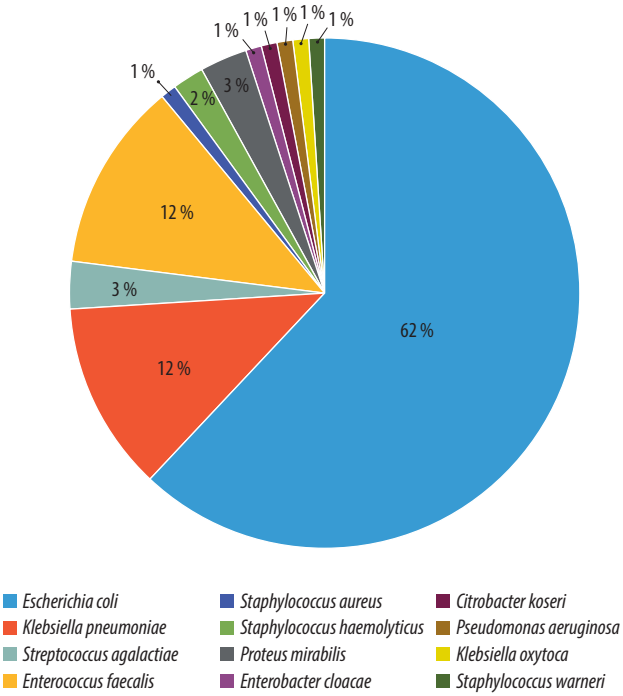
Одной из серьезных проблем современной урологии является рост инфекционных осложнений и увеличение количества фторхинолон-устойчивых штаммов бактерий. Глобальное проспективное многоцентровое исследование распространенности инфекций в урологической практике (GPIU) 2010 и 2011 гг. показало, что у 92 % пациентов, получавших профилактику фторхинолонами до биопсии, развивалась симптоматическая инфекция мочевых путей, у 60 % этих пациентов выделенные штаммы бактерий были устойчивы к фторхинолонам [8, 9].

В АО «Европейский Медицинский Центр» проводится программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии). По статистике наиболее значимым внутрибольничным патогеном является *E. coli* – 62 % (см. рисунок). При анализе резистентограммы в условиях нашей клиники хорошая чувствительность определяется к карбапенемам – 98 % и фосфомицину трометамолу – 94 %; средняя чувствительность – к фторхинолонам, устойчивость к которым достигла 48 %, и к цефалоспоринам, к которым устойчивы 49 % бактерий.

В связи с высокой чувствительностью микроорганизмов к фосфомицину трометамолу (94 %), он стал препаратом выбора для проведения комбинированной антибиотикопрофилактики с целью снижения инфекционных осложнений после трансректальной биопсии ПЖ.

Таким образом, повсеместное увеличение резистентности микроорганизмов и встречаемости бета-лактамаз-продуцирующей *E. coli* (extended spectrum beta-lactamases, ESBL) усугубляют проблему инфекционных осложнений, в частности после трансректальной биопсии ПЖ [10]. M.L. Mezzatesta и соавт. в недавнем *in vitro* исследовании сообщили, что фосфомицин обладает хорошей активностью в отношении распространенных лекарственно-устойчивых уропатогенов, включая ESBL-положительной *E. coli* [11]. Кроме того, S. Senol и соавт. в проспективном когортном исследовании сообщили об отсутствии существенной разницы между фосфомицином и карбапенемами при лечении инфекций мочевых путей, вызванных расширенным спектром бета-лактамаз-продуцирующих штаммов *E. coli* [12].

Ранее считалось, что фосфомицин не обладает способностью проникать в ПЖ настолько, чтобы создавался желаемый адекватный терапевтический эффект. B.J. Gardiner и соавт. в проспективном исследовании



Микробный пейзаж в урологическом отделении
The diversity of microbes in the urology department

оценивали концентрацию фосфомицина в ПЖ у мужчин, получавших разовую дозу перорального препарата 3 г в качестве профилактики при трансуретральной резекции ПЖ [13]. Они пришли к выводу, что терапевтический уровень интрапростатического фосфомицина поддерживался до 17 ч после его приема, что свидетельствует о его хорошей пенетрации в ПЖ. Также имеются данные, что фосфомицин может применяться для лечения осложненной инфекции нижних мочевыводящих путей, так как обладает широким бактерицидным действием в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, в том числе *E. coli*, *Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella* и *Enterococcus* spp., но менее эффективен в отношении *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. [14]. Фосфомицин трометамол безопасен, быстро распределяется в ткани после однократной пероральной дозы 3 г [14].

С целью снижения рисков инфекционных осложнений после трансректальной биопсии ПЖ мы следуем нашему клиническому протоколу, который включает следующие мероприятия: очистительная клизма накануне, повидон-йодная ректальная обработка, введение интраректального марлевого тампона, обработанного анестезирующим гелем и дезинфицирующим раствором. Хорошо известно, что в прямой кишке присутствует значительное количество разнообразных микроорганизмов. Повреждение барьерной функции слизистой прямой кишки может привести к попаданию жизнеспособных ректальных микробов и их вирулентных продуктов

в системную крово- или лимфоциркуляцию. Данное явление называется «бактериальной транслокацией». Очевидно, что трансректальная биопсия может вызывать нарушения в кишечном барьере и составляющих его компонентах, включая клеточно-гуморальные факторы, что приводит к транслокации кишечных бактерий и вызывает инфекционно-воспалительные процессы. Большинство исследований показало, что противомикробная обработка прямой кишки перед биопсией снижает вероятность бактериемии [15]. В проспективном рандомизированном исследовании K.A. Lindert и соавт. предположили, что бактериемия может быть сведена к минимуму с помощью повидон-йодной ректальной обработки. Применение повидон-йода в качестве дезинфицирующего средства в различных концентрациях хорошо известно. Препарат нашел свое применение в хирургии, так как обладает широким спектром антимикробной активности, а также имеет противовоспалительный эффект [16]. S.A. Khan и соавт. в своем исследовании сравнивали количество бактериальных колоний из ректальных мазков до введения повидон-йода и после биопсии ПЖ и обнаружили резкое уменьшение колоний микроорганизмов после биопсии. Таким образом, следует отметить, что данные антисептические мероприятия являются эффективными и должны применяться, особенно у пациентов с высоким уровнем рисков инфекционно-воспалительных осложнений после биопсии [17, 18].

До тех пор, пока не будут усовершенствованы и доступны биомаркеры и инструментальные диагностические методы визуализации, трансректальная биопсия ПЖ будет оставаться методом выбора в постановке диагноза рака ПЖ. Наше исследование показало, что фосфомицин приводит к уменьшению числа инфекций, связанных с биопсией ПЖ, вызванных патогенами, обладающими резистентностью к фторхинолонам. Кроме того, фосфомицин трометамол оказывает меньшее повреждающее влияние на микробиом, чем другие антибиотики широкого спектра действия, такие как фторхинолоны, цефалоспорины или карбапенемы. В эпоху фторхинолон-устойчивых штаммов необходимо внедрение альтернативных схем антибиотикопрофилактики. «Традиционная» профилактика хинолонами становится неэффективной в связи с темпами роста резистентности и развития инфекционных осложнений. Во время подготовки данного материала к публикации вышло решение комиссии Европейской ассоциации урологов, в котором фторхинолоны больше не рекомендованы к применению при биопсии ПЖ [19], что подтверждает правильность выводов нашего исследования. Фосфомицин, благодаря низкому уровню развития устойчивости к нему уропатогенов и хорошему проникновению в ткань ПЖ, по-видимому, решает большинство проблем, связанных с современной профилактикой септических осложнений после биопсии ПЖ. Также в недавно вышедшем метаанализе [20] по антибиотикопрофилактике при биопсии ПЖ фосфомицин упоминается как препарат выбора в странах с высокой фторхинолон-резистентностью.

Заключение

Полученные нами результаты являются промежуточными, но уже они показывают хорошую эффективность комбинированной антибиотикопрофилактики. В перспективе мы продолжим наше исследование, так как в условиях роста фторхинолон-устойчивых штаммов необходимо внедрение альтернативных схем профилактики, а также проведение мониторинга внутрибольничной инфекции и контроля антимикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rietbergen J.B., Kruger A.E., Kranse R., Schröder F.H. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. Urology 1997;49(6):875–80. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00100-3.
2. Ouzzane A., Coloby P., Mignard J.P. et al. [Recommendations for best practice for prostate biopsy (In French)]. Prog Urol 2011;21(1):18–28. DOI: 10.1016/j.purol.2010.07.001.
3. Ehdaie B., Vertosick E., Spaliviero M. et al. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. J Urol 2014;191(3):660–4. DOI: 10.1016/j.juro.2013.08.088.
4. Wolf J.S., Bennett C.J., Dmochowski R.R. et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. AUA Guidelines. J Urol 2008;179(4):1379–90. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.068.
5. Lavigne J.P., Bruyère F., Bernard L. et al. Resistance and virulence potential of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients hospitalized in urology departments: a French prospective multicentre study. J Med Microbiol 2016;65(6):530–7. DOI: 10.1099/jmm.0.000247.
6. Batura D., Rao G.G., Nielsen P.B. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. BJU Int 2010;106(7):1017–20. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09294.x.
7. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol 2013;64(5):713–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.059.
8. Hooper D.C. Mechanisms of quinolone resistance. In: Hooper D.C., Rubinstein E., eds. Quinolone antimicrobial agents.

3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 2003. Pp. 41–67.
9. Kahlmeter G. ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003;51(1):69–76. DOI: 10.1093/jac/dkg028.
10. Carignan A., Roussy J.F., Lapointe V. et al. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? Eur Urol 2012;62(3):453–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.044.
11. Mezzatesta M.L., La Rosa G., Maugeri G. et al. *In vitro* activity of fosfomycin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. Int J Antimicrob Agents 2017;49(6):763–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020.
12. Senol S., Tasbakan M., Pullukcu H. et al. Carbapenem *versus* fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. J Chemother 2010;22(5):355–7. DOI: 10.1179/joc.2010.22.5.355.
13. Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G. et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? Clin Infect Dis 2014;58(4):e101–5. DOI: 10.1093/cid/cit704.
14. Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M., Karageorgopoulos D.E. Fosfomycin for the treatment of multi-drug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010;10(1):43–50. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
15. Park D.S., Oh J.J., Lee J.H. et al. Simple use of the suppository type povidone-iodine can prevent infectious complications in trasnrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Adv Urol 2009;2009:750598. DOI: 10.1155/2009/750598.
16. Lindert K.A., Kabalin J.N., Terris M.K. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000;164:76–80. PMID: 10840428.
17. Khan S.A., Hu K.N., Smith N. Intraoperative preparation of rectum with povidone-iodine-saturated gauze in transrectal biopsy of the prostate. Urology 1984;23(5 Spec No):104–5. DOI: 10.1016/0090-4295(84)90253-x.
18. Giacometti A., Cirioni O., Greganti G. et al. Antiseptic compounds still active against bacterial strains isolated from surgical wound infections despite increasing antibiotic resistente. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2002;21(7):553–6. DOI: 10.1007/s10096-002-0765-6.
19. Sighinolfi M.Ch., Rocco B. EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. Eur Urol 2019;76(6):871. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.014.
20. Pilatz A., Dimitropoulos K., Veeratterapillay R. et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2020;204(2):224–30. DOI: 10.1097/JU.0000000000000814.

Вклад авторов
Н.А. Григорьев: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
И.И. Абдуллин: разработка дизайна исследования, проведение биопсий предстательной железы, написание текста статьи;
Б.Р. Гвасалия: научное консультирование, курирование пациентов;
А.В. Логинов: статистический анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.В. Жиляев: научное консультирование.
Author's contributions
N.A. Grigoryev: development of the research design, writing the text of the article;
I.I. Abdullin: development of the study design, conducting prostate biopsies, writing the text of the article;
B.R. Gvasalia: scientific consulting, patient supervision;
A.V. Loginov: statistical analysis of the obtained data, writing the text of the article;
E.V. Zhilyaev: scientific consulting.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.05.2021. **Принята к публикации:** 03.06.2021.
Article submitter: 10.05.2021. **Accepted for publication:** 03.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-56-69

CC BY 4.0

Комплексный анализ эякулята мужчин из бесплодных пар в возрастном аспекте

Е.А. Епанчинцева[1–3], В.Г. Селятицкая[1], С.В. Янковская[1]

[1]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;
[2]ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя»; Россия, 630037 Новосибирск, ул. Героев Революции, 3;
[3]ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Контакты: Елена Александровна Епанчинцева *EpanE@yandex.ru*

Введение. По данным Российской ассоциации урологов, частота бесплодных браков, одной из причин которых является мужской фактор, колеблется от 8 до 17,2 % в различных регионах России. Повышение возраста отца снижает вероятность зачатия ребенка, увеличивает риск невынашивания беременности и вероятность некоторых заболеваний ребенка. В связи с этим необходимо расширять имеющиеся знания о возрастных изменениях параметров эякулята, особенно у мужчин из бесплодных пар.

Цель исследования – изучить закономерности возрастных изменений спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар и выявить наиболее вариабельные в возрастном аспекте показатели.

Материалы и методы. Дизайн исследования – обсервационное, ретроспективное, одномоментное. Проведен анализ историй болезни 517 мужчин из пар с бесплодием в браке, проживающих в г. Новосибирске. Выборка разделена на 5 возрастных групп: 1-я группа (n = 108) – мужчины в возрасте ≤29,9 года; 2-я группа (n = 171) – 30,0–34,9 года; 3-я группа (n = 130) – 35,0–39,9 года; 4-я группа (n = 68) – 40,0–44,9 года; 5-я группа (n = 40) – ≥45,0 года.

Результаты. Медиана возраста мужчин в общей выборке – 34 года, частота лиц старше 40 лет – 21 %. В общей выборке выявлено снижение относительно референсных значений доли морфологически нормальных форм сперматозоидов – 3,0 (1,5–5,0) % и увеличение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФДС) – 16,0 (11,0–22,2) %. В группах от 1-й к 5-й отмечено возрастное снижение объема эякулята (3,5 (2,5–4,8) мл; 3,3 (2,4–4,2) мл; 3,2 (2,4–4,5) мл; 3,0 (1,7–4,9) мл; 2,7 (1,9–3,5) мл соответственно, p_{1-5} <0,005) и количества сперматозоидов (127,1 (58,8–264,0) млн; 122,5 (62,4–214,0) млн; 118,5 (52,8–217,5) млн; 98,0 (58,5–199,5) млн; 81,0 (36,5–137,9) млн соответственно, $p_{1-5,\ 2-5}$ <0,005). Для ИФДС характерен возраст-ассоциированный рост величины показателя (соответственно 14,4 (10,8–19,5) %; 15,0 (10,0–21,0) %; 17,2 (11,0–22,0) %; 18,5 (14,0–24,2) %; 19,2 (13,2–29,6) %, p_{1-4} <0,005).

Заключение. Для мужчин г. Новосибирска Сибирского федерального округа впервые показано, что снижение относительно референсных значений доли морфологически нормальных сперматозоидов, отмеченное в общей выборке, не зависит от возраста обследованных мужчин. Только 3 из изученных показателей спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар имеют значимую возрастную зависимость: снижение объема эякулята, уменьшение общего количества сперматозоидов, повышение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Впервые продемонстрировано отсутствие достоверного влияния возраста на показатели HBA-теста, однако выявленные тенденции требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты свидетельствуют, что возраст-ассоциированное нарастание фрагментации ДНК сперматозоидов начинается уже у молодых мужчин – до 30 лет, что подчеркивает необходимость определения ИФДС в реальной клинической практике, а негативные процессы, связанные с влиянием возраста на количественные, морфологические и ультраструктурные характеристики сперматозоидов, проявляются с наибольшей частотой у мужчин после 40 лет.

Ключевые слова: мужское бесплодие, возраст отца, эякулят, спермограмма, морфология по строгим критериям Крюгера, MAR-тест, HBA-тест, фрагментация ДНК сперматозоидов

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Янковская С.В. Комплексный анализ эякулята мужчин из бесплодных пар в возрастном аспекте. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3)56–69. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-56-69.

Comprehensive analysis of male ejaculate from infertile couples in the age aspect

E.A. Epanchintseva[1–3], V.G. Selyatitskaya[1], S.V. Yankovskaia[1]

[1]*Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia;*
[2]*Novosibirsk Center for Reproductive Medicine, Mother and Child Group of Companies; 3 Geroyev Revolutsii St., Novosibirsk 630037, Russia;*
[3]*Novosibirsk State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia*

Contacts: Elena Aleksandrovna Epanchintseva *EpanE@yandex.ru*

Introduction. According to Russian Association of Urology a number of infertile couples ranges from 8 to 17.2 % in various regions of Russia. One of the causes of which is the male factor. Raising the age of the father reduces the chance of conception, increases the risk of early termination of pregnancy and the risk of certain diseases of the child. In this regard the existing knowledge of age-related changes in ejaculate parameters needs to be developed. This is particularly true for men of infertile couples.

The study objective – to investigate the age patterns of change in the spermological status of infertile men and identify the most age-related variations.

Materials and methods. Research design – observation, retrospective, crossection. Analysis of the medical records of 517 Novosibirsk male residents from couples with infertility in marriage was made. The sampling is divided into 5 age groups: 1st group (n = 108) – men of ≤29.9 years old; 2nd group (n = 171) – 30.0–34.9 years old; 3rd group (n = 130) – 35.0–39.9 years old; 4th group (n = 68) – 40.0–44.9 years old; 5th group (n = 40) – ≥45.0 years old.

Results. Median of male age in total sample – 34 years, frequency of persons over 40 years – 21 %. Overall sample shows a decline in reference values of proportion of morphologically normal forms – 3.0 (1.5–5.0) % and increase in sperm DNA fragmentation index (SDFI) – 16.0 (11.0–22.2) %. In groups from 1st to 5th there is an age-specific decrease in ejaculate volume (3.5 (2.5–4.8) ml; 3.3 (2.4–4.2) ml; 3.2 (2.4–4.5) ml; 3.0 (1.7–4.9) ml; 2.7 (1.9–3.5) ml, $p_{1–5}$ <0.005) and sperm count (127.1 (58.8–264.0) million; 122.5 (62.4–214.0) million; 118.5 (52.8–217.5) million; 98.0 (58.5–199.5) million; 81.0 (36.5–137.9) million, $p_{1–5, 2–5}$ <0.005). SDFI has an age-associated increase in the value of the indicator (14.4 (10.8–19.5) %; 15.0 (10.0–21.0) %; 17.2 (11.0–22.0) %; 18.5 (14.0–24.2) %; 19.2 (13.2–29.6) %, $p_{1–4}$ <0.005).

Conclusion. It was first time shown for the male population of Novosibirsk of Siberian Federal District that a reduction in the proportion of morphologically normal sperm below the reference values observed in the total sample and it did not depend on the age of the men examined. Only three of the examined indicators of sperm status studied infertile males had a significant age dependency: ejaculate volume decrease, reduction of total sperm, increased DNA fragmentation of sperm.

The lack of a reliable influence of age on HBA-test indicators was first shown. However the trends identified require further study. The results show that age-associated increase in DNA fragmentation of sperm starts with young men under 30, and underscores the need to define SDFI in actual clinical practice. And negative processes of age influence on the quantitative, morphological and ultrastructural characteristics of sperm occur most frequently in men after 40 years.

Keywords: male infertility, paternal age, sperm, spermogram, morphology according to strict Kruger criteria, MAR test, HBA test, sperm DNA fragmentation

For citation: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Yankovskaia S.V. Comprehensive analysis of male ejaculate from infertile couples in the age aspect. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):56–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-56-69.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), снижение показателей рождаемости и увеличение продолжительности жизни изменяют демографическую ситуацию во многих странах мира [1]. В связи с этим возникает проблема изучения степени влияния отцовского возраста на качество спермы и репродуктивную функцию. В медицинской литературе представлены исследования часто с противоречивыми результатами, особенно по наиболее распространенным тестируемым параметрам, таким как объем эякулята, концентрация, подвижность, доля морфологически нормальных форм и фрагментация ДНК сперматозоидов [2]. Доказано, что с возрастом у мужчин уменьшается объем яичек [3] и происходят изменения толщины белочной оболочки, диаметра семенных канальцев, удельного объема семенных канальцев, долевого вклада семенных канальцев и стромы в архитектонику органов [4], изменяются уровни репродуктивных гормонов [5, 6], увеличивается количество диплоидий сперматозоидов [7].

Обобщенные сведения показывают, что старший возраст отца негативно влияет на вероятность зачатия ребенка, течение достигнутой беременности (повышается риск невынашивания беременности) и повышает вероятность развития некоторых заболеваний ребенка [8], включая шизофрению, аутизм, биполярные расстройства, склонность к суициду и употреблению

психоактивных веществ [9]. Однако по вопросам возрастных изменений параметров эякулята сведения крайне противоречивы. Так, по данным исследования [7], с возрастом достоверно уменьшается объем эякулята и увеличивается концентрация сперматозоидов, но не изменяется их подвижность, доля морфологически нормальных форм и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФДС). По данным других авторов [10], объем эякулята, концентрация, подвижность, жизнеспособность и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов не зависят от возраста, тогда как фрагментация ДНК, количество анеуплоидий и исходы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а именно отмененные переносы эмбрионов, клинические беременности и выкидыши, достоверно хуже у мужчин старше 40 лет. Есть интересные сведения о том, что у мужчин старше 40 лет даже при использовании донорских ооцитов ниже эффективность лечения бесплодия в паре в программах ВРТ [11]. В популяционном исследовании, проведенном в Самарской области РФ [12], показано, что возраст не оказывает значимого влияния на концентрацию, прогрессивную подвижность, долю морфологически нормальных форм и жизнеспособность сперматозоидов. По данным московских исследователей [13], у бесплодных мужчин старше 45 лет достоверно ниже количество сперматозоидов в эякуляте и выше уровень фрагментации ДНК, тогда как по прогрессивной подвижности и доле морфологически нормальных форм сперматозоидов различий с более молодыми мужчинами не выявлено. По данным других московских исследователей, с увеличением возраста все параметры эякулята (объем эякулята, концентрация, подвижность и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов) имеют тенденцию к снижению, что особенно выражено в группе пациентов 41–50 лет [14].

Вопросы влияния отцовского возраста на качественные и количественные характеристики спермы приобретают еще большее значение в случаях бесплодных браков и мужского бесплодия. По данным Российской ассоциации урологов, в Российской Федерации частота бесплодных браков высока и колеблется от 8 до 17,2 % в различных регионах [15]. Согласно статистическим данным за 2000–2018 гг., заболеваемость мужским бесплодием на 100 тыс. мужского населения также высока, при этом ее уровень значительно различается в разных регионах РФ. Наиболее высокие показатели отмечены в Северо-Кавказском и Уральском федеральных округах (ФО), где они в 3 раза превосходят общероссийский уровень, а в Дальневосточном ФО заболеваемость бесплодием у мужчин почти в 3 раза ниже среднероссийских показателей [16]. В Сибирском ФО показатель первичной заболеваемости на 100 тыс. мужского населения составил 39,1 случая, превысив среднероссийский уровень, равный 28,5 случая [16].

Цель исследования – изучить закономерности возрастных изменений спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар и выявить наиболее вариабельные в возрастном аспекте показатели.

Материалы и методы

Дизайн исследования – обсервационное, ретроспективное, одномоментное. Проведен анализ историй болезни 517 мужчин – амбулаторных пациентов, обратившихся в период с 2014 по 2020 г. в ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя» с проблемой отсутствия наступления беременности в браке более 12 мес. Все пациенты, проходившие обследование, дали информированное согласие на обработку персональных данных, в том числе в статистических и научных целях, при условии обязательной анонимности персональных данных. Все обследованные мужчины проживали в г. Новосибирске Сибирского ФО. Критериями исключения были криптозооспермия; азооспермия; лейкоспермия; отсутствие прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте и вязкость эякулята более 10 см, в связи с возможным искажением результатов MAR- и HBA-тестов; онкологические заболевания мочеполовой и эндокринной систем; прием препаратов, содержащих половые стероиды или влияющих на их уровень.

Все обследованные мужчины были разделены на возрастные группы, кратно 5 годам: в 1-ю группу (n = 108) включены пациенты в возрасте 20,0–24,9 года (n = 4) и 25,0–29,9 года (n = 104); во 2-ю группу (n = 171) – 30,0–34,9 года; в 3-ю группу (n = 130) – 35,0–39,9 года; в 4-ю группу (n = 68) – 40,0–44,9 года; в 5-ю группу (n = 40) объединены пациенты в возрасте 45,0–49,9 года (n = 27), 50,0–54,9 года (n = 11) и 55,0–59,9 года (n = 2). Объединение пациентов в 1-й и 5-й группах проводили ввиду малочисленности мужчин моложе 25 и старше 50 лет. При этом ставилась задача проведения анализа всей выборки бесплодных пациентов.

У всех пациентов проанализированы жалобы, анамнез жизни, анамнез заболевания; осуществлен осмотр пациентов. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ 2010 г. [17]. Комплексный анализ эякулята включал спермограмму; оценку морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера; MAR-тест (отношение нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов); HBA-тест (индекс зрелости сперматозоидов); анализ фрагментации ДНК сперматозоидов. Анализ проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse 80i (Япония). Для подсчета лейкоцитов использовали набор для определения гранулоцитов в сперме цитохимическим методом LeucoScreen (FertiPro N. V., Бельгия). Подсчет живых сперматозоидов производили

с помощью набора Vital Screen (FertiPro N.V., Бельгия). Окраску морфологических мазков проводили с использованием набора DiffScreen (FertiPro N.V., Бельгия). Для проведения MAR-теста использовали набор для определения антиспермальных антител класса IgG SpermMarIgGTest (FertiPro N.V., Бельгия), референсный диапазон <10 %. Для проведения HBA-теста использовали набор для определения степени связывания сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (hyaluron binding assay) (Origio, Великобритания), референсный диапазон >65 %. Для анализа фрагментации ДНК сперматозоидов использовали метод SCD (sperm chromatin dispersion) (HaloSperm, Halotech, Испания; GoldCyto, Goldcyto-Biotechcorp, Китай), референсный диапазон <15 %.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Абсолютные значения показателей представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро–Уилкса. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерии Краскела–Уоллиса – для множественного и Манна–Уитни с поправкой Бонферрони – для парного сравнения. Корреляционный анализ проводили методом ранговых корреляций Спирмена. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при p <0,05.

Результаты

Процентное соотношение числа пациентов разных возрастных групп представлено на рис. 1. Медиана возраста мужчин обследуемой выборки составила 34 (30–38) года; пациенты старше 40 лет составили 21 % от общего числа пациентов.

Результаты комплексного анализа эякулята мужчин всей обследуемой выборки представлены в табл. 1. Выявлено снижение доли морфологически нормальных форм сперматозоидов и увеличение ИФДС относительно референсного диапазона. По всем остальным изученным показателям отклонений от референсных значений выявлено не было (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа изучаемых показателей эякулята с возрастом пациентов. Определены статистически значимые обратные корреляционные связи с возрастом объема эякулята и количества сперматозоидов в эякуляте, а также прямая связь с возрастом ИФДС (см. табл. 2).

Результаты комплексного анализа эякулята пациентов в возрастных группах представлены в табл. 3. В отношении объема эякулята прослеживается динамика снижения величины показателя с возрастом, различия статистически значимы между 1-й и 5-й группами. Концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята достаточно стабильна и снижается только у мужчин старше 45 лет, но различия недостоверны; по количеству сперматозоидов в эякуляте выявлено снижение с возрастом и достоверные различия 1-й и 2-й групп по сравнению с 5-й группой. Для показателя прогрессивной подвижности сперматозоидов характерны стабильные уровни у мужчин до 40 лет и более низкие на уровне тенденции у мужчин старше 40 лет. В отношении ИФДС выявлен статистически значимый возраст-ассоциированный рост показателя. По количеству дней воздержания перед сдачей эякулята, вязкости, доле слабоподвижных сперматозоидов, доле морфологически нормальных форм сперматозоидов, результатам MAR- и HBA-тестов группы между собой достоверно не различались (см. табл. 3).

На рис. 2 представлена вариабельность результатов MAR-теста в зависимости от возраста. От 1-й к 5-й группе прослеживаются тенденции к снижению частоты пациентов с минимальной выработкой антител к сперматозоидам и росту пограничных (средних) и высоких значений MAR-теста, однако общий характер распределения минимальных, пограничных и высоких уровней MAR-теста слабо зависит от возраста (см. рис. 2).

На рис. 3 представлена вариабельность результатов HBA-теста в зависимости от возраста. Группы 4-я и 5-я объединены в 1 группу ввиду малочисленности. В 1-й группе доля пациентов с низкими и пограничными (средними) показателями HBA-теста минимальна. Во всех группах с увеличением возраста пациентов

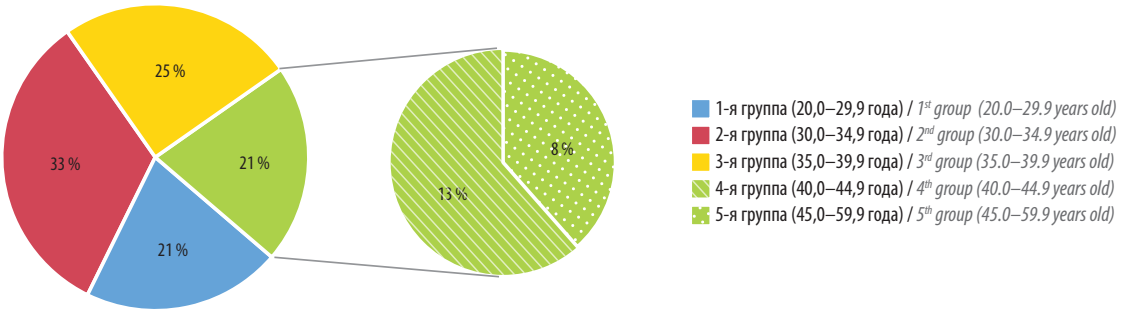


Рис. 1. *Распределение пациентов разных возрастных групп по частоте встречаемости в общей выборке пациентов (n = 517). Подробнее о распределении пациентов по группам см. в разделе «Материалы и методы»*

Fig. 1. *Distribution of patients of different age groups by frequency of occurrence among the general sample of patients (n = 517). For more information about the distribution of patients into groups see the section "Materials and methods"*

Таблица 1. *Результаты комплексного анализа эякулята пациентов всей выборки (n = 517)*

Table 1. *Results of a complex analysis of the ejaculate of general sample of patients (n = 517)*

Показатель Parameter	Медиана (25–75-й процентили) Median (25–75 percentiles)	Критерий Шапиро–Уилкса, W Shapiro–Wilkes criterion, W
Половое воздержание, дни Sexual abstinence, days	3,0 (3,0–5,0)	W = 0,79 *p* = 0,000
Объем эякулята, мл N: от 1,5 мл Ejaculate volume, ml N: from 1.5 ml	3,2 (2,3–4,5)	W = 0,95 *p* = 0,000
Вязкость N: менее 2 см Viscosity N: less than 2 cm	1,0 (1,0–3,0)	W = 0,62 *p* = 0,000
Концентрация сперматозоидов, млн/мл N: более 15 млн/мл The concentration of spermatozoa, million/ml N: more than 15 million/ml	39,0 (19,0–62,0)	W = 0,89 *p* = 0,000
Общее количество сперматозоидов, млн N: более 39 млн Total number of spermatozoa, million N: more than 39 million	115,6 (54,0–210,0)	W = 0,80 *p* = 0,000
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, % N: более 32 % Percentage of progressively motile spermatozoa, % N: more than 32 %	37,0 (23,6–50,7)	W = 0,99 *p* = 0,001
Доля слабоподвижных сперматозоидов, % N: более 8 % Percentage of weakly motile spermatozoa, % N: more than 8 %	19,5 (9,0–49,0)	W = 0,89 *p* = 0,000
Круглые клетки, млн/мл N: менее 5 млн/мл Round cells, million/ml N: less than 5 million/ml	0,3 (0,1–0,7)	W = 0,09 *p* = 0,000
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, % N: ≥4 % Percentage of morphologically normal spermatozoa, % N: ≥4 %	3,0 (1,5–5,0)	W = 0,84 *p* = 0,000
MAR-тест, % N: менее 50 % MAR test, % N: less than 50 %	1,0 (0,0–6,0)	W = 0,45 *p* = 0,000
HBA-тест, % N: более 65 % HBA test, % N: more than 65 %	83,0 (72,0–89,0)	W = 0,84 *p* = 0,000
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % N: менее 15 % Sperm DNA fragmentation index, % N: less than 15 %	16,0 (11,0–22,0)	W = 0,92 *p* = 0,000

Примечание. *Здесь и в таблице 2–4: MAR-тест – смешанный антиглобулиновый тест; HBA-тест – тест на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой; N – референсные значения.*

Note*. Here and in table 2–4: MAR test – mixed antiglobulin reaction test; HBA test – hyaluronan binding assay test; N – reference values.*

Таблица 2. *Корреляционный анализ возраста и параметров эякулята мужчин из бесплодных пар*

Table 2. *Correlation analysis of age and parameters of male ejaculate from infertile couples*

Показатель Parameter	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена Spearman's rank correlation coefficient
Половое воздержание, дни Sexual abstinence, days	–0,064
Объем эякулята, мл N: от 1,5 мл Ejaculate volume, ml N: from 1.5 ml	–0,128**
Вязкость N: менее 2 см Viscosity N: less than 2 cm	0,087
Концентрация сперматозоидов, млн/мл N: более 15 млн/мл The concentration of spermatozoa, million/ml N: more than 15 million/ml	–0,025
Общее количество сперматозоидов, млн N: более 39 млн Total number of spermatozoa, million N: more than 39 million	–0,109*
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, % N: более 32 % Percentage of progressively motile spermatozoa, % N: more than 32 %	–0,085
Доля слабоподвижных сперматозоидов, % N: более 8 % Percentage of weakly motile spermatozoa, % N: more than 8 %	–0,004
Круглые клетки, млн/мл N: менее 5 млн/мл Round cells, million/ml N: less than 5 million/ml	–0,026
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, % N: ≥4 % Percentage of morphologically normal spermatozoa, % N: ≥4 %	–0,038
MAR-тест, % N: менее 50 % MAR test, % N: less than 50 %	0,073
HBA-тест, % N: более 65 % HBA test, % N: more than 65 %	–0,064
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % N: менее 15 % Sperm DNA fragmentation index, % N: less than 15 %	0,170**

**Различия статистически значимы (p <0,05); **различия статистически значимы (p <0,01), метод ранговых корреляций Спирмена.*

**Statistically significant differences (p <0.05); **statistically significant differences (p <0.01), Spearman's rank correlation method.*

Таблица 3. *Результаты комплексного анализа эякулята пациентов в зависимости от возраста*

Table 3. *The results of a complex analysis of patients ejaculate depending on their age*

Показатель Parameter	Значение показателя, медиана (25–75-й процентили) Parameter value, median (25–75 percentiles)					Тест Краскела–Уоллиса, *p* Kruskal–Wallis test, *p*	Тест Манна–Уитни, *p* Mann–Whitney test, *p*
	1-я группа (*n* = 108) 1st group (*n* = 108)	2-я группа (*n* = 171) 2nd group (*n* = 171)	3-я группа (*n* = 130) 3rd group (*n* = 130)	4-я группа (*n* = 68) 4th group (*n* = 68)	5-я группа (*n* = 40) 5th group (*n* = 40)		
Половое воздержание, дни Sexual abstinence, days	3,0 (3,0–5,0)	3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–5,0)	3,0 (2,0–5,0)	3,0 (3,0–3,0)	0,4572	–
Объем эякулята, мл N: от 1,5 мл Ejaculate volume, ml N: from 1.5 ml	3,5 (2,5–4,8)	3,3 (2,4–4,2)	3,2 (2,4–4,5)	3,0 (1,7–4,9)	2,7 (1,9–3,5)	0,0280*	$p_{1-5} = 0,0012$
Вязкость N: менее 2 см Viscosity N: less than 2 cm	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–4,3)	1,0 (1,0–3,5)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–3,0)	0,1423	–
Концентрация сперматозоидов, млн/мл N: более 15 млн/мл The concentration of spermatozoa, million/ml N: more than 15 million/ml	39,5 (19,5–58,5)	43,0 (18,0–63,0)	38,0 (18,0–63,0)	38,0 (20,5–74,0)	28,5 (12,0–48,0)	0,2569	–
Общее количество сперматозоидов, млн N: более 39 млн Total number of spermatozoa, million N: more than 39 million	127,4 (58,8–264,0)	122,5 (62,4–214,0)	118,0 (51,8–217,5)	98,0 (58,5–199,5)	81,0 (36,5–137,9)	0,0399*	$p_{1-5} = 0,0032$ $p_{2-5} = 0,0043$
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, % N: более 32 % Percentage of progressively motile spermatozoa, % N: more than 32 %	37,0 (28,0–53,0)	38,0 (25,0–52,0)	38,0 (23,0–50,0)	35,1 (20,0–45,2)	35,0 (20,0–50,0)	0,2154	–
Доля слабоподвижных сперматозоидов, % N: более 8 % Percentage of weakly motile spermatozoa, % N: more than 8 %	18,8 (9,0–50,0)	18,4 (7,8–49,5)	20,7 (9,3–50,0)	25,0 (11,1–49,0)	15,0 (7,0–47,0)	0,7984	–
Круглые клетки, млн/мл N: менее 5 млн/мл Round cells, million/ml N: less than 5 million/ml	0,3 (0,1–0,8)	0,2 (0,0–0,6)	0,3 (0,1–0,7)	0,3 (0,1–0,6)	0,2 (0,1–0,4)	0,426	–
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, % N: ≥4 % Percentage of morphologically normal spermatozoa, % N: ≥4 %	3,0 (2,0–5,0)	3,0 (2,0–5,0)	3,0 (1,5–4,0)	3,0 (1,7–5,0)	3,0 (1,5–5,0)	0,8983	–
MAR-тест, % N: менее 50 % MAR test, % N: less than 50 %	1,0 (0,0–3,5)	1,0 (0,0–5,0)	1,8 (0,0–6,8)	1,0 (0,0–6,0)	1,0 (0,0–8,0)	0,6655	–

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Значение показателя, медиана (25–75-й процентили) Parameter value, median (25–75 percentiles)					Тест Краскела–Уоллиса, *p* Kruskal–Wallis test, *p*	Тест Манна–Уитни, *p* Mann–Whitney test, *p*
	1-я группа (*n* = 108) 1st group (*n* = 108)	2-я группа (*n* = 171) 2nd group (*n* = 171)	3-я группа (*n* = 130) 3rd group (*n* = 130)	4-я группа (*n* = 68) 4th group (*n* = 68)	5-я группа (*n* = 40) 5th group (*n* = 40)		
HBA-тест, % N: более 65 % HBA test, % N: more than 65 %	84,0 (79,3–90,5)	82,0 (70,0–88,0)	80,1 (70,0–89,0)	86,0 (79,0–90,0)	79,0 (62,0–90,0)	0,2912	–
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % N: менее 15 % Sperm DNA fragmentation index, % N: less than 15 %	14,4 (10,8–19,5)	15,0 (10,0–21,0)	17,2 (11,0–22,0)	18,5 (14,0–24,2)	19,4 (13,2–29,6)	0,0224*	p_{1-4} = 0,0036

**Различия статистически значимы.*
**Statistically significant differences.*

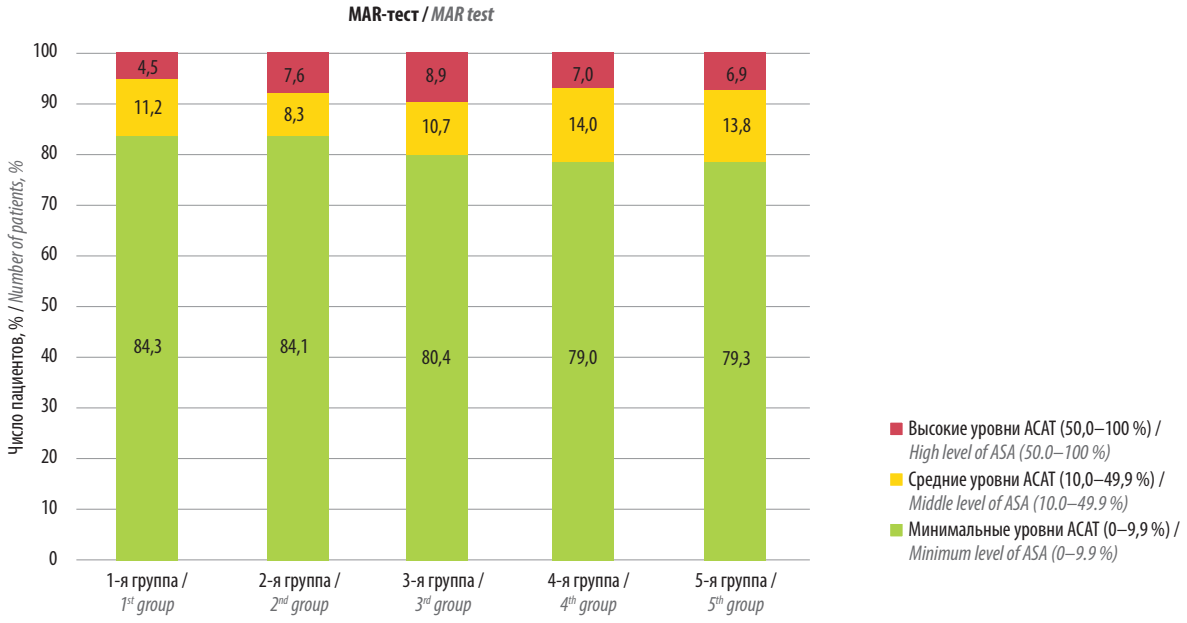


Рис. 2. *Распределение пациентов в разных возрастных группах по уровню выработки антиспермальных антител (АСАТ) по данным смешанного антиглобулинового теста (MAR-теста)*

Fig. 2. *Distribution of patients by the level of production of antisperm antibodies (ASA) according to the mixed antiglobulin reaction (MAR) test in different age groups*

прослеживается снижение доли пациентов с высоким уровнем HBA-теста и увеличение – с низкими и пограничными значениями (см. рис. 3).

На рис. 4 представлена вариабельность ИФДС в зависимости от возраста. От 1-й к 5-й группе происходит снижение доли пациентов с нормальными (низкими) значениями ИФДС. От 1-й к 4-й группе прослеживается увеличение частоты случаев с высоким ИФДС, отмечен резкий рост показателя в 5-й группе. Частота случаев с пограничным значением показателя увеличивается от 1-й к 4-й группе, незначимо снижаясь в 5-й группе (см. рис. 4).

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей эякулята в разных возрастных группах мужчин представлены в табл. 4. В 1-й группе выявлена

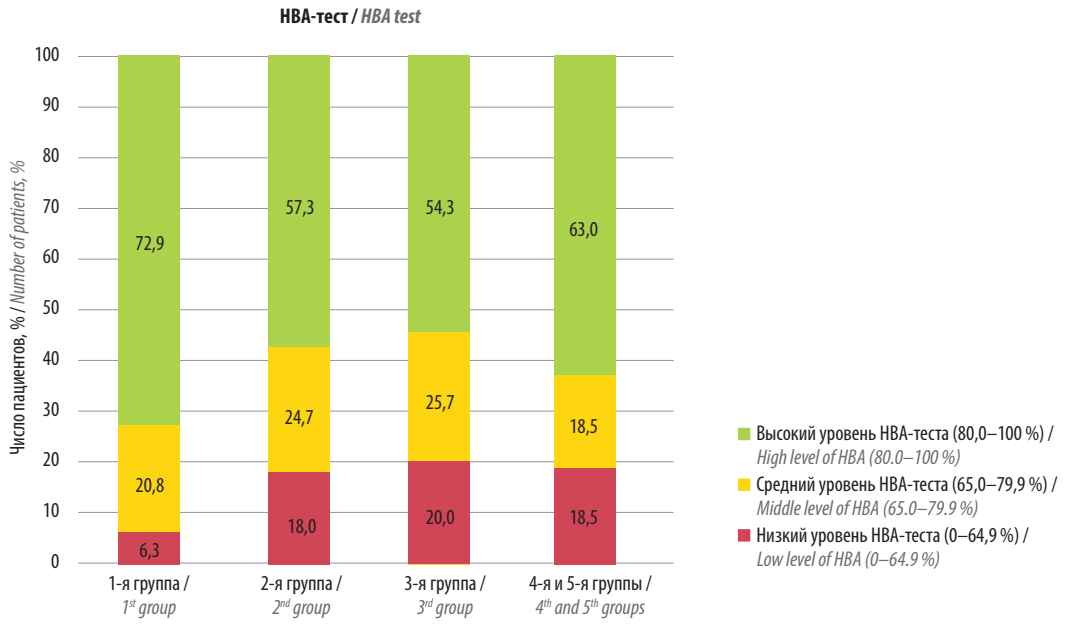


Рис. 3. *Распределение пациентов в разных возрастных группах по результатам теста на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (HBA-теста)*

Fig. 3. *Distribution of patients by the level of the hyaluronan binding assay (HBA) test score in different age groups*

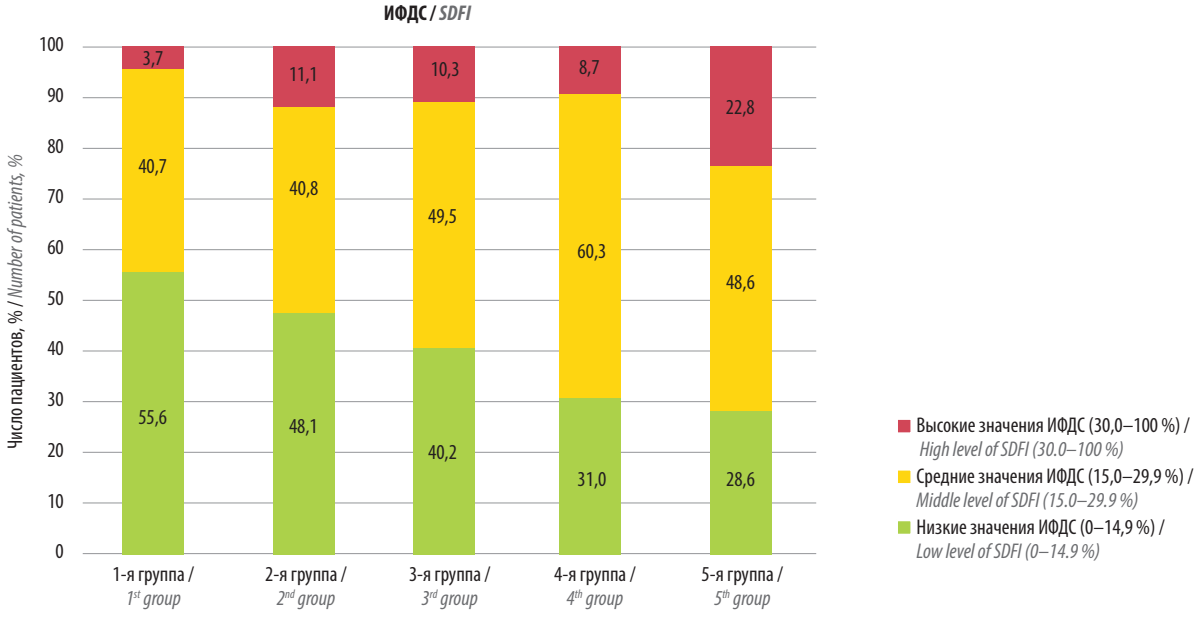


Рис. 4. *Распределение пациентов в разных возрастных группах по значению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФДС)*

Fig. 4. *Distribution of patients by the level of the sperm DNA fragmentation index (SDFI) in different age groups*

1 статистически значимая прямая корреляционная связь – ИФДС с возрастом обследованных мужчин и 1 обратная связь – с днями воздержания; во 2-й группе – прямая корреляционная связь показателя MAR-теста с возрастом; в 3-й группе – обратная корреляционная связь показателя HBA-теста с возрастом; в 4-й группе – 4 обратные корреляционные связи: объема эякулята, общего количества сперматозоидов, количества круглых клеток и показателя HBA-теста с возрастом. В 5-й группе выявлена 1 статистически значимая отрицательная корреляционная связь – доли слабоподвижных сперматозоидов с возрастом (см. табл. 4).

Таблица 4. *Корреляционный анализ параметров эякулята мужчин из бесплодных пар в зависимости от возрастного периода*

Table 4. *Correlation analysis of the age and parameters of the ejaculate of men from infertile couples depending on the age period*

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции Correlation coefficient				
	1-я группа (*n* = 108) 1st group (*n* = 108)	2-я группа (*n* = 171) 2nd group (*n* = 171)	3-я группа (*n* = 130) 3rd group (*n* = 130)	4-я группа (*n* = 68) 4th group (*n* = 68)	5-я группа (*n* = 40) 5th group (*n* = 40)
Половое воздержание, дни Sexual abstinence, days	–0,392*	–0,210	–0,352	–0,161	0,593
Объем эякулята, мл N: от 1,5 мл Ejaculate volume, ml N: from 1.5 ml	0,012	0,014	–0,072	–0,443***	–0,058
Вязкость N: менее 2 см Viscosity N: less than 2 cm	–0,182	0,090	0,263	0,355	0,249
Концентрация сперматозоидов, млн/мл N: более 15 млн/мл The concentration of spermatozoa, million/ml N: more than 15 million/ml	–0,052	–0,094	0,051	–0,082	0,135
Общее количество сперматозоидов, млн N: более 39 млн Total number of spermatozoa, million N: more than 39 million	0,016	–0,088	–0,018	–0,375**	0,046
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, % N: более 32 % Percentage of progressively motile spermatozoa, % N: more than 32 %	0,025	0,140	–0,084	0,069	–0,308
Доля слабо-подвижных сперматозоидов, % N: более 8 % Percentage of weakly motile spermatozoa, % N: more than 8 %	0,034	–0,146	0,032	0,021	–0,435**
Круглые клетки, млн/мл N: менее 5 млн/мл Round cells, million/ml N: less than 5 million/ml	–0,075	–0,075	–0,138	–0,253*	0,104
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, % N: ≥4 % Percentage of morphologically normal spermatozoa, % N: ≥ 4 %	–0,116	–0,033	0,046	–0,086	–0,061
MAR-тест, % N: менее 50 % MAR test, % N: less than 50 %	–0,107	0,209*	–0,058	–0,203	–0,178
HBA-тест, % N: более 65 % HBA test, % N: more than 65 %	0,120	–0,002	–0,267*	–0,408**	–0,106
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % N: менее 15 % Sperm DNA fragmentation index, % N: less than 15 %	0,244*	0,059	0,017	–0,137	0,273

**Различия статистически значимы (p <0,05); **различия статистически значимы (p <0,01); ***различия статистически значимы (p <0,001), метод ранговых корреляций Спирмена.*

**Statistically significant differences (p <0.05); **statistically significant differences (p <0.01); ***statistically significant differences (p <0.001), Spearman's rank correlation method.*

Обсуждение

По нашим данным, более 1/5 всех пациентов из бесплодных пар составляют мужчины в возрасте старше 40 лет, что свидетельствует о тенденции к увеличению возраста отцовства у российских мужчин. Полученные результаты согласуются с данными литературы [2, 8, 18]. В связи с этим возникает необходимость крупномасштабных исследований проблемы возраста отцовства в Российской Федерации.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что для всей когорты обследованных мужчин из бесплодных пар, проживающих в г. Новосибирске, характерно снижение доли морфологически нормальных форм сперматозоидов и увеличение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов относительно референсных значений, согласуются с ранее опубликованными нами сведениями [19].

Снижение доли морфологически нормальных форм сперматозоидов у мужчин вне зависимости от возраста может быть связано с действием на организм различных экзогенных факторов: химических, физических и бытовых [20], а также эндогенных, среди которых важную роль играет окислительный стресс сперматозоидов [21].

Снижение доли морфологически нормальных форм сперматозоидов является крайне негативным признаком, указывающим на ассоциацию с хромосомной патологией сперматозоидов. Так, в работе [22] показано, что у мужчин с низким содержанием нормальных сперматозоидов значительно снижена частота эмбрионов с нормальным набором хромосом, повышена встречаемость трисомий по половым хромосомам, моносомий и трисомий по аутосомам, а также обнаружена тенденция к снижению частоты появления эмбрионов мужского пола.

Полученные нами данные об увеличении уровня фрагментации ДНК сперматозоидов согласуются с данными зарубежных авторов ($n = 1010$, ИФДС – 18,61 ± ± 12,46 %, Китай [23]; $n = 4345$, ИФДС – 20,7 ± 12,4 %, Канада [24]), демонстрирующими повышенный средний уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар. Известно, что повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов ассоциирован с потерями беременности и может быть следствием негативного влияния курения, алкоголя, эмоциональных стрессов, нарушений сна, редкой частоты половых актов, вредных условий работы, а также наличия хронических заболеваний и инфекций репродуктивного тракта [25].

Одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе повышения ИФДС, является окислительный стресс, как одно из проявлений системного воспаления [25]. Избыточное накопление жировой ткани, которое характерно для многих современных мужчин, способствует активации и поддержанию процессов системного воспаления [26] и может быть одним из факторов, способствующих нарушению процессов сперматогенеза. Ранее нами было показано, что ожирение является одним из ведущих факторов риска формирования инфертильности у мужчин из бесплодных пар в г. Новосибирске [27].

Выявленное у обследованных нами мужчин возраст-ассоциированное снижение объема эякулята согласуется с данными литературы [7, 28] и может быть связано с возрастным изменением работы предстательной железы. Количество сперматозоидов в эякуляте также статистически значимо снижается с возрастом. Указанные изменения в наибольшей степени проявляются у мужчин в возрастных группах после 40–45 лет и указывают на снижение фертильного потенциала с возрастом. При этом сочетание снижения объема эякулята и количества сперматозоидов позволяет сохранять стабильную концентрацию сперматозоидов, тенденция к снижению которой проявляется только в возрасте старше 45 лет. Возможными механизмами реализации выявленных нарушений могут быть изменение гормонального статуса и работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у мужчин с возрастом [5, 6]. Возможно также негативное влияние на сперматогенез заболеваний различных органов и систем [29], количество и тяжесть которых существенно повышаются с возрастом человека. Имеющиеся в литературе сведения противоречивы: в исследовании [28] показано, что с возрастом происходит увеличение концентрации сперматозоидов и не изменяется их общее количество в эякуляте; согласно другим работам [10, 30] – концентрация и количество сперматозоидов стабильны и эти показатели не связаны с возрастом. По данным российских авторов [13], у бесплодных мужчин старше 45 лет также выявлено снижение количества сперматозоидов в эякуляте.

Методом корреляционного анализа были определены характерные для каждой возрастной группы ассоциированные с возрастом процессы формирования нарушений параметров эякулята у мужчин из бесплодных пар. Для молодых мужчин в возрасте до 30 лет это фрагментация ДНК сперматозоидов; затем выявляются прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем антиспермальных антител (30,0–34,9 года), обратная связь между возрастом и зрелостью сперматозоидов (35,0–39,9 года); негативные процессы, связанные с влиянием возраста на количественные, морфологические и ультраструктурные характеристики сперматозоидов, проявляются с наибольшей частотой у мужчин преимущественно после 40 лет.

По нашим данным, результаты MAR-теста не превышали критичные значения и не различались между возрастными группами, что совпадает с данными литературы [31], а выявленная положительная корреляционная связь результатов MAR-теста в определенной

возрастной группе мужчин требует проведения дополнительных исследований и, возможно, ассоциирована с увеличением эпизодов нарушений гематотестикулярного барьера вследствие травм или оперативных вмешательств, дебюта аутоиммунных заболеваний и т.д.

Известно, что дополнительный отбор сперматозоидов по способности связывания с гиалуроновой кислотой в программах ВРТ снижает частоту выкидышей [32], также снижение показателя HBA-теста связано с выраженностью нарушений сперматогенеза [19]. В доступной нам литературе не опубликовано сведений о взаимосвязи результатов HBA-теста с возрастом мужчин. Значимых изменений результатов HBA-теста при обследовании нами мужчин разных возрастных групп выявлено не было, однако важной представляется тенденция к снижению доли пациентов с высокими значениями и увеличению доли пациентов с пограничными и низкими значениями HBA-теста с возрастом, что требует проведения дополнительных исследований.

Из руководства Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по привычному невынашиванию беременности (ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, 2018) известно, что повышенный ИФДС связан с прерываниями беременности [33]. Результаты нашего исследования, показывающие увеличение ИФДС от 1-й к 5-й группе пациентов, соответствуют мировым данным о положительной корреляции ИФДС с возрастом мужчин [23, 34]. Аналогичные результаты получены также при обследовании бесплодных мужчин с нормозооспермией [24]. Важно отметить, что согласно отечественным клиническим рекомендациям «Мужское бесплодие» определение ИФДС не является обязательным тестом для всех мужчин с бесплодием в браке [15], однако все указанное выше свидетельствует о необходимости определения ИФДС у мужчин из бесплодных пар, особенно в возрасте старше 35 лет, и информирования пациентов о повышении риска прерывания беременности.

Заключение

Для мужчин г. Новосибирска Сибирского ФО впервые показано, что снижение относительно референсных значений доли морфологически нормальных сперматозоидов, отмеченное в общей выборке, не зависит от возраста обследованных мужчин. Только 3 из изученных показателей спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар имеют значимую возрастную зависимость: снижение объема эякулята, уменьшение общего количества сперматозоидов, повышение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Впервые продемонстрировано отсутствие достоверного влияния возраста на показатели HBA-теста, однако выявленные тенденции требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты свидетельствуют, что возраст-ассоциированное нарастание фрагментации ДНК сперматозоидов начинается уже у молодых мужчин – до 30 лет, что подчеркивает необходимость определения ИФДС в реальной клинической практике, а негативные процессы, связанные с влиянием возраста на количественные, морфологические и ультраструктурные характеристики сперматозоидов, проявляются с наибольшей частотой у мужчин после 40 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Humphreys G. The health-care challenges posed by population ageing. Bull World Health Organ 2012;90(2):82–3. DOI:10.2471/BLT.12.020212.
2. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K. et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:35. DOI:10.1186/s12958-015-0028-x.
3. Handelsman D.J., Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness. J Androl 1985;6(3):144–51. DOI:10.1002/j.1939-4640.1985.tb00830.x.
4. Алексеев Ю.Д., Ефимов А.А., Савенкова Е.Н. и др. Возрастные изменения яичек человека. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2016;6(12):1617–20. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-izmeneniya-yaichek-cheloveka. [Alekseev Yu.D., Efimov A.A., Savenkova E.N. et al. Age-related changes in human testicles. Bulleten meditsinskih Internet-konferentsiy = Bulletin of medical Internet conferences 2016;6(12):1617–20. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-izmeneniya-yaichek-cheloveka. (In Russ.)].
5. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):589–98. DOI:10.1210/jcem.87.2.8201.
6. Селятицкая В.Г., Епанчинцева Е.А., Новикова Е.Г. и др. Гормональная характеристика андрогенного статуса у мужчин разных возрастных групп. Успехи геронтологии 2019;32(5):737–42. [Selyatitskaya V.G., Epanchintseva E.A., Novikova E.G. et al. Hormonal feature of the androgen status in different-aged males. Uspekhy gerontologii = Adv Gerontol 2019;32(5):737–42. (In Russ.)]. PMID: 32145164.
7. Brahem S., Mehdi M., Elghezal H., Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. J Assist Reprod Genet 2011;28(5):425–32. DOI:10.1007/s10815-011-9537-5.
8. Рогозин Д.С., Миронов В.Н., Сергийко С.В. и др. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Экспериментальная и клиническая урология 2019;4:60–6. [Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V. et al. Value of the “advanced paternal age” in the management of male infertility and assisted reproductive technologies. Experimental’naya

i klinicheskaya urologiya = Experimental & clinical urology 2019;4:60–6. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66.
9. D'Onofrio B.M., Rickert M.E., Frans E. et al. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. JAMA Psychiatry 2014;71(4):432–8. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4525.
10. Kaarouch I., Bouamoud N., Madkour A. et al. Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years. Mol Reprod Dev 2018;85(3):271–80. DOI:10.1002/mrd.22963.
11. Girsh E., Katz N., Genkin L. et al. Male age influences oocyte-donor program results. J Assist Reprod Genet 2008;25(4):137–43. DOI:10.1007/s10815-008-9215-4.
12. Щелочков А.М., Нефедова И.Ф., Чернова С.Н. и др. Региональные показатели фертильности у мужчин Самарской области, а также факторы, являющиеся причинами их изменения. Клиническая и лабораторная диагностика 2012;8:25–9. [Shchelochkov A.M., Nefedova I.F., Chernova S.N. et al. The regional indicators of male fertility in the Samara region and causative factors of their alterations. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika = Clinical and laboratory diagnostics 2012;(8):25–9. (In Russ.)]. PMID: 23097988.
13. Хаят С.Ш., Брагина Е.Е., Арифулин Е.А. и др. Фрагментация ДНК сперматозоидов у мужчин разного возраста. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(4):39–44. [Khayat S.Sh., 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.
14. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(2):65–7. [Evdokimov V.V., Zhukov O.B., Babushkina E.V. Analysis of ejaculate parameters in different age groups. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery. 2016;17(2):65–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-65-67.
15. Клинические рекомендации «Мужское бесплодие». Российское общество урологов. 2019. Доступно по: https://avur.international/wp-content/uploads/2019/07/Muzhskoe-besplodie-klinicheskie-rekomendatsii.pdf. [Clinical recommendations "Male infertility". Russian Society of Urologists. 2019. Available at: https://avur.international/wp-content/uploads/2019/07/Muzhskoe-besplodie-klinicheskie-rekomendatsii.pdf. (In Russ.)]
16. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;4:4–12. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility: epidemiology and causes. Statistics in the Russian Federation in 2000–2018 years. Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & clinical urology 2019;4:4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.
17. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е издание. Пер. с англ. Н.П. Макарова, науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. Transl. from English by N.P. Makarov, scientific ed. by L.F. Kurilo. 5th ed. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.)].
18. Simard M., Laprise C., Girard S.L. Impact of paternal age at conception on human health. Clin Chem 2019;65(1):146–52. DOI: 10.1373/clinchem.2018.294421.
19. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М. и др. Количественные и качественные нарушения в спермограмме и дополнительных анализах эякулята у мужчин из бесплодных пар. Проблемы репродукции 2017;23:90–6. [Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Mitrofanov I.M. et al. Quantitative and qualitative abnormalities in spermogram and other semen tests in men from infertile couples. Problemy reproduktsii = Reproduction problems 2017;23:90–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201723690-96.
20. Чалый М. Репродуктивная функция мужчин в XXI веке. Врач 2009;6:6–7. [Chaly M. The reproductive function of men in the XXI century. Vrach = The Doctor 2009;6:6–7. (In Russ.)].
21. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимосвязанные пандемии XXI в. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина. Эффективная фармакотерапия 2017;22:6–19. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Oxidative stress and male infertility – XXI-century inter-related pandemics. Current pharmacotherapeutic opportunities of pathogenetic correction of spermatogenesis disorders with L-carnitine/acetyl-L-carnitine. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy 2017;22:6–19. (In Russ.)].
22. Киселева Ю.Ю., Азова М.М., Кодылева Т.А. и др. Увеличение анеуплоидий эмбрионов ассоциировано с пониженной долей морфологически нормальных сперматозоидов. Генетика 2017;3(12):1458–62. [Kiseleva Yu.Yu., Azova M.M., Kostyleva T.A. et al. An increase in embryo aneuploidy is associated with a reduced proportion of morphologically normal spermatozoa. Genetica = Genetics 2017;3(12): 1458–62. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0016675817120050.
23. Lu J.C., Jing J., Chen L. et al. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: A report of 1010 subfertile men in China. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):23. DOI: 10.1186/s12958-018-0345-y.
24. Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M. et al. Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility. Fertil Steril 2014;101(6):1588–93. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.02.006.
25. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):14–21. [Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Bozhedomov V.A. Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(1):14–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-14-21.
26. Клинические рекомендации «Ожирение». Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов, 2020. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf. [Clinical recommendations "Obesity". Russian Association of Endocrinologists, Society of Bariatric Surgeons, 2020. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf. (In Russ.)].
27. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(3):47–53. [Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Sociomedical risk factors for male infecundity. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2016;17(3):47–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53.
28. Lai S.F., Li R.H.W., Yeung W.S.B., Ng E.H.Y Effect of paternal age on semen parameters and live birth rate of *in-vitro* fertilisation treatment: a retrospective analysis. Hong Kong

Med J 2018;24(5):444–50. DOI: 10.12809/hkmj177111.
29. Shiraishi K., Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. Fertil Steril 2018;110(6):1006–1011.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.07.002.
30. García-Ferreyra J., Hilario R., Dueñas J. High percentages of embryos with 21, 18 or 13 trisomy are related to advanced paternal age in donor egg cycles. JBRA Assist Reprod 2018;22(1):26–34. DOI: 10.5935/1518-0557.20180004.
31. Lotti F., Baldi E., Corona G. et al. Epididymal more than testicular abnormalities are associated with the occurrence of antisperm antibodies as evaluated by the MAR test. Hum Reprod 2018;33(8):1417–29. DOI: 10.1093/humrep/dey235.
32. Kirkman-Brown J., Pavitt S., Khalaf Y. et al. Sperm selection for assisted reproduction by prior hyaluronan binding: the HABSelect RCT. Effic Mech Eval 2019;6(1):1–80. DOI: 10.3310/eme06010.
33. Bender Atik R., Christiansen OB., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open 2018;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
34. Antonouli S., Papatheodorou A., Panagiotidis Y. et al. The impact of sperm DNA fragmentation on ICSI outcome in cases of donated oocytes. Arch Gynecol Obstet 2019;300(1):207–15. DOI: 10.1007/s00404-019-05133-9.

Вклад авторов
Е.А. Епанчинцева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, написание и редактирование текста статьи;
В.Г. Селятицкая: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста статьи;
С.В. Янковская: статистический анализ данных.
Authors' contributions
E.A. Epanchintseva: developing the research design and concept, obtaining the data, statistical analysis, article writing and editing;
V.G. Selyatitskaya: developing the research design and concept, article writing and editing;
S.V. Yankovskaia: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Епанчинцева / E.A. Epanchintseva: http://orcid.org/0000-0002-9041-2687
В.Г. Селятицкая / V.G. Selyatitskaya: http://orcid.org/0000-0003-4534-7289
С.В. Янковская / S.V. Yankovskaia: http://orcid.org/0000-0001-8486-3185

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. 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: 29.11.2020. **Принята к публикации:** 03.06.2021.
Article submitted: 29.11.2020. **Accepted for publication:** 03.06.2021.

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-70-73

CC BY 4.0

Ущемление полового члена металлическим кольцом. Клинический случай

Н.П. Наумов[1, 2], Д.А. Лактанов[1], П.А. Щеплев[2], Я.А. Столетов[1, 2], А.В. Конышев[1, 2]

[1]ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская центральная городская больница»; Россия, Московская область, 142600 Орехово-Зуево, ул. Барышникова, 13;
[2]Профессиональная ассоциация андрологов России; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Контакты: Никита Петрович Наумов *naumovuro@mail.ru*

Травмы полового члена являются наиболее сложными, разнообразными и затруднительными для последующей реабилитации. Это обусловлено анатомическим строением и расположением органа, а также его многофункциональностью. Ущемление полового члена – наиболее частый и типичный вид генитальной травмы; частота составляет 1 случай на 5000 больных мужского пола. Однако в своей практике уролог крайне редко встречается с ущемлением полового члена металлическим кольцом. Некоторые предметы, металлические и не только, могут быть надеты на половой член для повышения сексуальной активности. Мы сообщаем о клиническом случае 70-летнего пациента, который обратился в отделение неотложной помощи по поводу ущемления полового члена металлическим кольцом (гайкой). Пациент обратился через 3 сут после того, как самостоятельно надел металлическое кольцо на половой член.

Ключевые слова: генитальная травма, ущемление полового члена, клинический случай

Для цитирования: Наумов Н.П., Лактанов Д.А., Щеплев П.А. и др. Ущемление полового члена металлическим кольцом. Клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(3):70–3. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-70-73.

Strangulation of the penis with a metal ring. Clinical case

N.P. Naumov[1, 2], D.A. Laktanov[1], P.A. Scheplev[2], Ya.A. Stoletov[1, 2], A.V. Konyshev[1, 2]

[1]Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13 Baryshnikova St., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region 142600, Russia;
[2]Professional Association of Andrologists of Russia; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Naumov Nikita Petrovich *naumovuro@mail.ru*

Penile trauma is the most complex, diverse and hard to rehabilitate injury. The reasons are anatomical structure and localization of the organ and its multifunctionality. Penile strangulation is the most common and typical type of genital injury; incidence is 1 case per 5,000 males. However, urologists in their practice rarely encounter penile strangulation with a metal ring. Some objects, metallic or other, can be placed on the penis to increase sexual activity. We describe a clinical case of a 70-year-old patient who sought medical care at the emergency room due to penile strangulation by a metal ring (a nut). The patient sought assistance 3 days after putting the metal ring on his penis by himself.

Key words: genital injury, strangulation of the penis, clinical case

For citation: Naumov N.P., Laktanov D.A., Scheplev P.A. et al. Strangulation of the penis with a metal ring. Clinical case. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(3):70–3. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-70-73.

Введение

Травмы полового члена являются наиболее сложными, разнообразными и затруднительными для последующей реабилитации. Это обусловлено анатомическим строением и расположением органа, а также его многофункциональностью. Ущемление полового члена – наиболее частый и типичный вид генитальной травмы; частота составляет 1 случай на 5000 больных мужского пола [1].

Однако в своей практике уролог крайне редко встречается с ущемлением полового члена металлическим кольцом. Некоторые предметы, металлические и не только, могут быть надеты на половой член для повышения сексуальной активности и для эротических намерений, особенно пациентами с психопатологией. В 2020 г. в свет вышел том 2 клинических рекомендаций «Андрология для урологов. Ургентная андрология» под редакцией П.А. Щеплева. В данных клинических рекомендациях стандартизирован лечебный подход в ургентной андрологии, в том числе при ущемлении полового члена.

Клиническое наблюдение

В июне 2021 г. мужчина 70 лет обратился в отделение неотложной урологической помощи г. Орехово-Зуево по поводу ущемления полового члена металлическим кольцом (гайкой) (рис. 1).

Рис. 1. *Ущемление полового члена металлическим кольцом (гайкой)*

Fig. 1. *Penis strangled by a metal ring (nut)*

Из анамнеза известно, что пациент обратился через 3 сут после того, как самостоятельно надел металлическое кольцо на половой член. Причину использования металлического кольца пациент назвать отказался. Мужчина холост, имеет дочь 45 лет.

Пациент предъявил жалобы на увеличение полового члена в размерах, синюшность кожных покровов, затрудненное мочеиспускание вялой струей.

При клиническом обследовании обнаружен синюшный отек полового члена, резкое увеличение в размерах, поверхностные поражения кожных покровов в области металлического кольца.

Головка полового члена не открывалась.

По данным ультразвукового исследования отмечался увеличенный объем остаточной мочи (600 мл). По результатам общих клинических лабораторных обследований патологических изменений не выявлено. Пациент был спокойным, речь его была четкой, логичной.

Учитывая ургентное состояние, было принято решение об экстренном оперативном лечении.

В условиях экстренной операционной мы сделали пропил металлического кольца с 2 сторон при помощи шлифовальной машины. Для защиты кожных покровов между пенисом и кольцом был вставлен стальной 15мм проводник, при пропиливании постоянно использовалось охлаждение физиологическим раствором (рис. 2—4).

Далее была выполнена троакарная цистостомия, так как пациент самостоятельно не смог помочиться после удаления металлического кольца. По цистостомическому дренажу получена прозрачная моча без примеси крови в объеме 700 мл.

Продолжительность операции составила 20 мин.

Интересен тот факт, что пациент ранее приобрел шлифовальную машину и пытался самостоятельно распилить

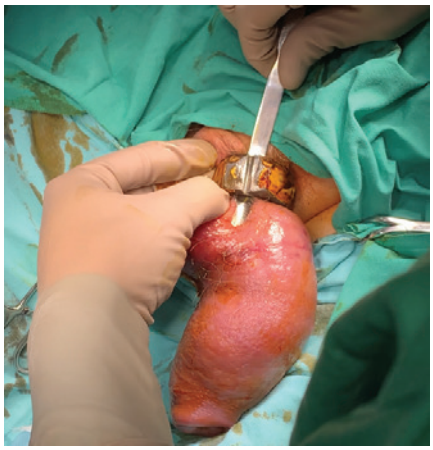


Рис. 2. *Проведение металлического проводника между кожей и кольцом с целью защиты кожных покровов*

Fig. 2. *Placement of a metal conductor between skin and the ring to protect the skin*

Рис. 3. *Пропиливание металлического кольца шлифовальной машиной*

Fig. 3. *Sawing of the metal ring with a die grinder*

Рис. 4. *Резкое уменьшение отека полового члена после удаления металлического кольца*

Fig. 4. *Dramatic decrease of edema of the penis after removal of the metal ring*

Рис. 5. *Шлифовальная машина*

Fig. 5. *Die grinder*

кольцо (рис. 5). После того как он убедился, что без помощи специалиста не обойтись, обратился к урологу.

В послеоперационном периоде отмечалось уменьшение отека полового члена, головка полового члена стала открываться; самостоятельное мочеиспускание восстановилось, цистостомический дренаж удален на 4-е сутки; по данным обследования остаточной мочи не определяется (рис. 6).

Обсуждение

Ущемление полового члена – достаточно редкий клинический случай. В связи с этим у специалистов отсутствует должный опыт лечения данной нозологии. Поэтому профессиональные сообщества, такие как Профессиональная ассоциация андрологов России (ПААР), издают клинические рекомендации, в которых утвержден алгоритм действий при различных генитальных травмах.

По мнению многих авторов, ущемление половых органов является результатом эротических действий, цель которых – продление эрекции и задержка эякуляции [2, 3]. Инородные тела, приводящие к ущемлению полового члена, могут нарушать венозный и лимфатический отток, вызывая отек, который появляется через несколько часов и препятствует удалению инородного предмета. Если компрессия сохраняется, может быть нарушен и артериальный кровоток [2, 3]. Возможно возникновение следующих осложнений: задержка мочи (в 50 % случаев), как у нашего пациента, уретральные свищи, приапизм, кожные изъязвления и некроз, которые могут осложниться гангреной и привести к ампутации полового члена. Эти осложнения зависят от продолжительности и тяжести компрессии [2, 4–7].

Принцип лечения прост – это быстрая декомпрессия полового члена, обеспечивающая хорошую васкуляризацию тканей. С другой стороны, выбор терапевтического метода является серьезной проблемой для уролога с учетом большого количества типов используемых колец и вариабельности поражений [2].

Основные способы лечения [3]

- Метод скручивания. Заключается в использовании шелковой нити или латексной полоски для сжатия отечной области, что облегчает скольжение кольца. Это также может быть связано с аспирацией крови головкой полового члена [8]. Этот метод дает хорошие результаты при незначительном отеке полового члена и позволяет выполнять декомпрессию без повреждения тканей [9–11].
- Аспирация. Используют иглы для аспирации крови из головки и кавернозного тела или для подкожных проколов для удаления лимфы, вызывающей отек [3, 4, 12, 13].

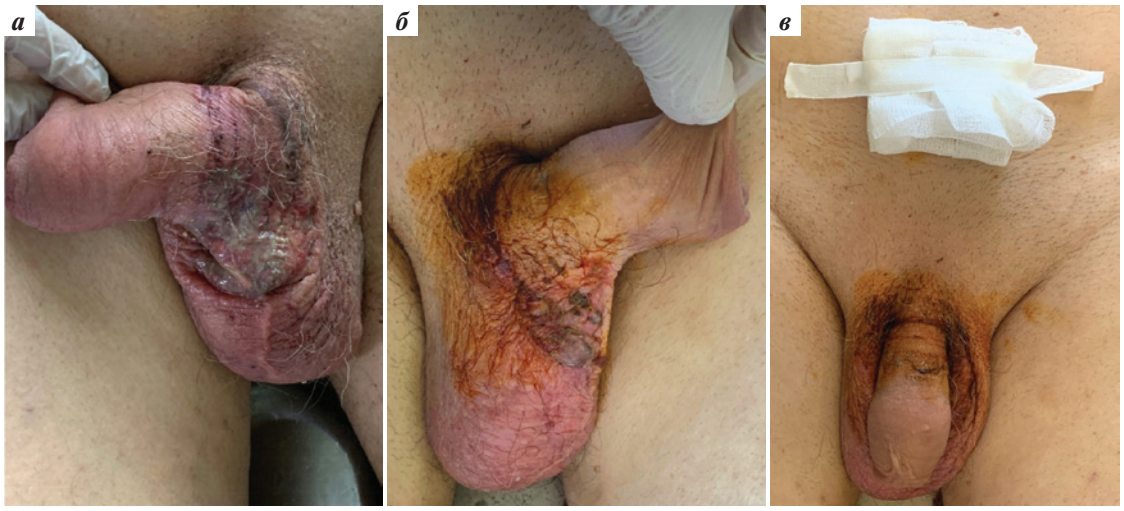


Рис. 6. *Вид полового члена после операции: а – 1-е сутки после операции. Поверхностное поражение кожных покровов; б – 2-е сутки после операции; в – 4-е сутки после операции. Цистостомический дренаж удален*

Fig. 6. *Penis after the operation: а – on day 1 after the operation. Superficial injury of the skin; б – on day 2 after the operation; в – on day 4 after the operation. Cystostomy drain is removed*

- Разрезание кольца. Этот способ зависит от толщины кольца и материалов, из которых оно изготовлено. Для этого требуется оборудование, начиная от простого ручного зажима и заканчивая шлифовальной машиной [8], которое не всегда доступно в урологических отделениях [14].

Заключение

Ущемление полового члена – это редкая травма, требующая лечения в первые несколько часов. Своевременное обращение пациента и правильное соблюдение алгоритма ургентной помощи специалистами являются залогами успеха и положительного исхода лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андрология для урологов. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медконгресс, 2020. 262 с. [Andrology for urologist. Clinical guidelines. Ed. by P.A. Scheplev. Moscow: Medkongress, 2020. 262 p. (In Russ.)].
2. Maruschke M., Seiter H. [Total infarction of the penis caused by entrapment in a plastic bottle (In German)]. Urologe A 2004;43:843–4. DOI: 10.1007/s00120-004-0623-5.
3. Ivanovski O., Stankov O., Kuzmanoski M. et al. Penile strangulation: two case reports and review of the literature. J Sex Med 2007;4(6):1775–80. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00601.x.
4. Bhat A.L., Kumar A., Mathur S.C., Gangwal K.C. Penile strangulation. Br J Urol 1991;68(6):618–21. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1991.tb15426.x.
5. Markland C., Merrill D. Accidental penile gangrene. J Urol 1972;108(3):494–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)60784-5.
6. Snoy F.J., Wagner S.A., Woodside J.R. et al. Management of penile incarceration. Urology 1984;24(1):18–20. DOI: 10.1016/0090-4295(84)90379-0.
7. Cassidy D.J., Mador D. Genital incarceration: an unusual case report. Can Urol Assoc J 2010;4(3):E76–8. DOI: 10.5489/cuaj.863.
8. Santucci R.A., Deng D., Carney J. Removal of metal penile foreign body with a widely available emergency-medical-services-provided air-driven grinder. Urology 2004;63(6):1183–4. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.021.
9. Dong C., Dong Z., Xiong F. et al. Successful removal of metal objects causing penile strangulation by a silk winding method. Case Rep Urol 2013;2013:434397. DOI: 10.1155/2013/434397.
10. Sawant A.S., Patil S.R., Kumar V., Kasat G.V. Penile constriction injury: an experience of four cases. Urol Ann 2016;8(4):512–5. DOI: 10.4103/0974-7796.192101.
11. Abd El Salam M.A., Gamal A., Elenany H. Bone cutting forceps: a safe approach for saving strangulated penis. Case Rep Med 2016;2016:1274124. DOI: 10.1155/2016/1274124.
12. Paonam S., Kshetrimayum N., Rana I. Penile strangulation by iron metal ring: A novel and effective method of management. Urol Ann 2017;9(1):74–6. DOI: 10.4103/0974-7796.198873.
13. May M., Gunia S., Helke C. et al. Penile entrapment in a plastic bottle – a case for using an oscillating splint saw. Int Urol Nephrol 2006;38(1):93–5. DOI: 10.1007/s11255-005-8441-2.
14. Sathesh-Kumar T., Hanna-Jumma S., De Zoysa N., Saleemi A. Genitalia strangulation – fireman to the rescue! Ann R Coll Surg Engl 2009;91(4):W15–6. DOI: 10.1308/147870809X400976.

Вклад авторов
Н.П. Наумов: консультирование и хирургическое лечение пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, разработка дизайна статьи;
Д.А. Лактанов: консультирование и хирургическое лечение пациента;
П.А. Щеплев: консультирование пациента, получение данных для анализа, разработка дизайна статьи;
Я.А. Столетов: консультирование пациента;
А.В. Конышев: консультирование пациента, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions
N.P. Naumov: consultation and surgical treatment of the patient, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, developing the design of the article;
D.A. Laktanov: consultation and surgical treatment of the patient;
P.A. Scheplev: patient consultation, obtaining data for analysis, developing the design of the article;
Ya.A. Stoletov: patient consultation;
A.V. Konyshev: patient consultation, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Н.П. Наумов / N.P. Naumov: https://orcid.org/0000-0003-1854-368X
П.А. Щеплев / P.A. Scheplev: https://orcid.org/0000-0002-6082-1703
А.В. Конышев / A.V. Konyshev: https://orcid.org/0000-0002-7866-3168

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 10.07.2021. **Принята к публикации:** 20.07.2021.
Article submitted: 10.07.2021. **Accepted for publication:** 20.07.2021.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Андрология и генитальная хирургия» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

– название статьи,
– инициалы и фамилии всех авторов,
– ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
– полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
– адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать 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.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– вклад всех авторов в работу,
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
– информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. 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. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

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 в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу androur@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.