

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

2023 / ТОМ 24

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№1

Издается с 2000 г.

КОДЕКС ЖУРНАЛА:

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

СТРУКТУРА ЖУРНАЛА:

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

Founded in 2000



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

при Министерстве образования
и науки Российской Федерации

Scopus®



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



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

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



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

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

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

ТОМ 24
№ 1
2 0 2 3

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**
Дизайн и верстка **Е.В. Степанова**

Корректоры **Т.Н. Помилуйко,**
Р.В. Журавлева

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

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

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

телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)
Андрология и генитальная хирургия.
2023. Том 24. № 1. 1–176.

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ



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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей.

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

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала.

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

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

2. ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДНЯЯ СТРАНИЦА

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

Пример оформления первой страницы

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

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

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

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

Последняя страница должна содержать:

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

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

2) сведения о каждом из соавторов:

- ▶ фамилия, имя, отчество полностью;

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

3. ПОЛИГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

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

4. АННОТАЦИЯ И КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

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

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

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

Не рекомендуется использовать в ключевых словах сокращения и аббревиатуры.

Ключевые слова должны относиться к содержанию статьи.

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

Ключевым словом может быть словосочетание, но не предложение.

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

5. СТРУКТУРА СТАТЬИ

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

Материалы и методы — изложение дизайна исследования:

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

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

Методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов.

При перечислении оборудования необходимо указывать страну и производителя.

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

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

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

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

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

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

Пример ссылки на русскоязычный источник

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

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

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

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале

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

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

Монография

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

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

Интернет-ресурс

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

Автореферат диссертации

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

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

В соответствии с правилами Scopus и PubMed статья должна содержать:

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

Вышеуказанные данные должны быть приведены после списка литературы.

6. ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ. АВТОРСТВО И ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

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

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

Не оправдывают включения в состав авторской группы:

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

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

Образец написания благодарности

Благодарности

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

7. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует написать:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Конфликт интересов авторов следует указывать во всех статьях.

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

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

8. ФИНАНСЫ И МАТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

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

Примеры оформления

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

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

9. СОБЛЮДЕНИЕ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ И ПРАВИЛ БИОЭТИКИ

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Соблюдение правил биоэтики

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

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

10. ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

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

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

Названия генов пишутся курсивом, названия белков — обычным шрифтом.

11. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

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

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

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

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

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

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

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

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

12. ЛИЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

13. АВТОРСКИЕ ПРАВА

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

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

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

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

14. ПРОТОКОЛЫ ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТ

Оригинальные исследования

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

Оригинальные исследовательские статьи должны быть структурированы следующим образом:

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

Требуется структурированный реферат.

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

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: максимум 50.

Обзор литературы

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Редакционные статьи (только по приглашению)

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Семинары (только по приглашению)

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: без ограничений.

Описание хирургических методик

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 5.

Ссылки на источники: максимум 20.

Письма в редакцию

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

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

Рисунки/таблицы: 1.

Ссылки на источники: максимум 5.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ И ЭМПИРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



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

ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ В СООТВЕТСТВИИ С ИХ КЛАССОМ И УРОВНЕМ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Классы рекомендаций

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

Уровни доказательств

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

Самый высокий уровень рекомендаций – I, A

ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПОРЯДКЕ УБЫВАНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ

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

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

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

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



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Секция генитальной хирургии

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

Секция андрологической эндокринологии

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

Секция детской урологии-андрологии

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

Коварский Семен Львович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ответственный за курс детской хирургии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий центром амбулаторной хирургии ГБУЗ «Детская гордовская 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 женской генитальной хирургии

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

Секция доказательной медицины

Власов Василий Викторович, д.м.н., профессор кафедры управления и экономики здравоохранения, центра политики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», главный внештатный специалист Минздрава России по доказательной медицине (Москва, Россия)

Плутницкий Андрей Николаевич, д.м.н., заместитель министра здравоохранения России, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Секция нейроандрологии

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

Секция ангиоандрологии

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

Секция мужской репродукции, лабораторной диагностики и медицинской генетики

Брагина Елизавета Ефимовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО МГУ (Москва, Россия)

Евдокимов Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Курило Любовь Федоровна, д.б.н., профессор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Хаят Сабина Шаукатовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») (Москва, Россия)

Черных Вячеслав Борисович, д.м.н., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», профессор кафедры генетики эндокринных болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция онкоандрологии

Гамеева Елена Владимировна, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор — проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Хворов Владимир Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры урологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий урологическим отделением ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», главный уролог 5-го медицинского округа Московской области (Мытищи, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Жиборев Борис Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный меди-



цинский 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 ФGAOY BO PУДH (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)

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

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

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

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

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

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

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

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

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

FOUNDED IN 2000

Founder:
Professional Association
of Andrologists of Russia

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

Articles should be sent
androur@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

VOL. 24
N^o 1
2 0 2 3

ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)
Andrology and genital surgery.
2023. Vol. 24. No 1. 1–176.

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



EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

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

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Section of genital surgery

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

Section of endocrinology

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

Section of pediatric urology-andrology

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

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

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

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



Section of sexual medicine

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

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

Section of genital dermatology

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

Section of female genital surgery

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

Section of evidence-based medicine

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

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

Section of neuroandrology

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

Section of vascular andrology

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

Section of male reproduction, laboratory diagnosis and medical genetics

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

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

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

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

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

Section of oncological andrology

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ ОНЛАЙН

Дайджест мировых публикаций 18

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

А.С. Чернушенко, Н.Д. Ахведиани, И.А. Рева, Д.Ю. Пушкарь
Микрохирургическое лечение варикоцеле с интраоперационным доплеровским контролем (обзор литературы) 19

Ю.В. Олефир, Е.А. Ефремов, М.А. Родионов, А.Р. Живулько, Д.М. Попов, Д.М. Монаков
Что следует знать урологу о фрагментации ДНК сперматозоидов 24

Е.А. Греков, И.А. Тюзиков, А.В. Смирнов
Прогестерон и предстательная железа: история научного изучения и современный взгляд на проблему 36

Т.Х. Назаров, У.В. Абулбокиев
Исторические и современные взгляды на проблему простатолитиаза 48

З.А. Кадыров, А.Ю. Одилов, Ф.С. Саъдуллоев, М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов, Э.И. Россошанская
Эректильная дисфункция у больных после трансплантации почек и нефрэктомии: обзор литературы 57

Е.А. Ладыгина, Н.В. Демин, В.В. Николаев, М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов
Минимально инвазивные методы лечения стриктуры уретры и их применение в детском возрасте (обзор литературы) 66

З.З. Соттаева
Применение методов нейромодуляции у детей с расстройствами мочеиспускания и дефекации 75

С.Н. Волков, О.Р. Григорян, Н.Г. Мокрышева, Е.Н. Андреева, Р.К. Михеев, В.И. Терещенко, К.Б. Колонтарев
Клинико-экономический анализ хирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы) 84

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Е.С. Коршунова, Д.Г. Юсупова, А.А. Зимин, Т.М. Пятницкая, А.Б. Зайцев, К.А. Яцко, Н.В. Полехина, Н.В. Белова, М.Н. Коршунов, Д.М. Коршунов, С.П. Даренков, Н.А. Сунонева, R. Sakakibara
Валидация опросника по функциям тазовых органов (Questionnaire on pelvic organ function) у неврологических больных в России 90

Д.В. Чиненов, Е.В. Шпоть, Х.М. Исмаилов, А.В. Проскура, Я.Н. Чернов, Л.М. Рапопорт, Д.О. Королев, А.Н. Герасимов
Оценка эректильной функции у пациентов после уретропластики: систематический обзор и метаанализ 100



*М.И. Штаут, Т.М. Сорокина, Л.Ф. Курило, М.В. Андреева, Н.В. Опарина,
А.В. Поляков, Н.В. Шилова, В.Б. Черных*
**Генетическое и спермиологическое обследование пациентов с 46,XX-тестикулярной
формой нарушения формирования пола 115**

А.Н. Стрелков, А.Ф. Астраханцев, С.В. Снегур
**Возрастная динамика морфологического строения кавернозных артерий
у здоровых мужчин по данным комплексного морфометрического анализа 130**

И.Г. Лещенко, О.И. Братчиков, А.И. Акимов, Ю.А. Жилыева
**Совершенствование выбора хирургической тактики у гериатрических пациентов
с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. 138**

А.А. Мурадян, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников, Т.В. Шатылко
**Связь между уровнем цитокинов семенной плазмы и астенозооспермией
у бесплодных мужчин 150**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А.С. Комаров, Н.П. Наумов, П.А. Щеплев, Я.А. Столетов, А.В. Конышев,
Д.С. Базунов, С.А. Бунак, К.В. Гагай, М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов*
**Изолированное варикоцеле справа у пациента с *situs inversus totalis*:
клинический случай. 157**

М.Р. Yusof, О. Afiq, М.Г. Khairul-Asri
Приапизм при острой травме спинного мозга 162

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

**Отчет о проведении курса «Высокотехнологичная и интегративная андрология»
имени академика И.Д. Кирпатовского, 19–24 декабря 2022 г. в РУДН (Москва) 167**



CONTENTS

WORLD ANDROLOGY ONLINE

Digest of international publications	18
--	----

REVIEW

<i>A.S. Chernushenko, N.D. Akhvlediani, I.A. Reva, D. Yu. Pushkar</i> Microsurgical treatment of varicocele with intraoperative Doppler control (literature review)	19
<i>Yu.V. Olefir, E.A. Efremov, M.A. Rodionov, A.R. Zhuvilko, D.M. Popov, D.M. Monakov</i> What should urologist know about sperm DNA fragmentation	24
<i>E.A. Grekov, I.A. Tyuzikov, A.V. Smirnov</i> Progesterone and prostate: a history of scientific study and the modern view of the problem	36
<i>T.Kh. Nazarov, U.V. Abulboqiev</i> Historical and modern views on the problem of prostatolithiasis	48
<i>Z.A. Kadyrov, A. Yu. Odilov, F.S. Sadulloev, M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, E.I. Rossoshanskaya</i> Erectile dysfunction in patients after kidney transplantation and nephrectomy in living donors: literature review	57
<i>E.A. Ladygina, N.V. Demin, V.V. Nikolayev, M.V. Faniev, S.I. Suleymanov</i> Minimally invasive techniques of urethral stricture treatment and their use in patients of pediatric age (literature review)	66
<i>Z.Z. Sottayeva</i> Use of neuromodulation techniques in children with bladder and bowel dysfunction	75
<i>S.N. Volkov, O.R. Grigoryan, N.G. Mokrysheva, E.N. Andreeva, R.K. Mikheev, V.I. Tereshchenko, K.B. Kolontarev</i> Clinical and economic analysis of different surgical approaches for benign prostatic hyperplasia (literature review)	84

ORIGINAL REPORT

<i>E.S. Korshunova, D.G. Yusupova, A.A. Zimin, T.M. Pyatnitskaya, A.B. Zaitsev, K.A. Yatsko, N.V. Polekhina, N.V. Belova, M.N. Korshunov, D.M. Korshunov, S.P. Darenkov, N.A. Suponeva, R. Sakakibara</i> Validation of a questionnaire on pelvic organ function for neurological patients in Russia	90
<i>D.V. Chinenov, E.V. Shpot, H.M. Ismailov, A.V. Proskura, Ya.N. Chernov, L.M. Rapoport, D.O. Korolev, A.N. Gerasimov</i> Erectile function evaluation in patients after urethroplasty: systematic review and meta-analysis	100
<i>M.I. Shtaut, T.M. Sorokina, L.F. Kurilo, M.V. Andreeva, N.V. Oparina, A.V. Polyakov, N.V. Shilova, V.B. Chernykh</i> Genetic and semen examination of patients with 46,XX testicular disorder of sex development.	115



A.N. Strelkov, A.F. Astrakhantsev, S.V. Snegur

Age dynamics of the morphological structure of the cavernous arteries in healthy men according to complex morphometric analysis 130

I.G. Leshchenko, O.I. Bratchikov, A.I. Akimov, Yu.A. Zhilyaeva

Improving the choice of surgical tactics in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia 138

A.A. Muradian, S.I. Gamidov, A.U. Popova, R.I. Ovchinnikov, T.V. Shatylko

Relationship between seminal plasma cytokine levels and asthenozoospermia in infertile men. 150

CLINICAL CASE

A.S. Komarov, N.P. Naumov, P.A. Shcheplev, Ya.A. Stoletov, A.V. Konyshchev, D.S. Bazunov, S.A. Bunak, K.V. Gagai, M.V. Faniev, S.I. Suleymanov

Right-sided scrotal varicocele in a patient with *situs inversus totalis*: case report 157

M.R. Yusof, O. Afiq, M.G. Khairul-Asri

Don't jump to conclusion — priapism in acute spinal cord injury: a case presentation 162

BULLETIN OF THE JOURNAL

Report on the course “High-tech and integrative andrology” n. a. Academician I.D. Kirpatovsky on December 19–24, 2022, RUDN, Moscow 167



Мировая андрология онлайн / World andrology online

Дайджест мировых публикаций

Digest of international publications

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

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

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

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



Reproductive surgery: revisiting its origins and role in modern fertility management
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223001644>



Fertility and infertility best videos from 2021
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223001759>



Genetics in reproductive endocrinology and infertility
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223001620>



Will the quality of male sperm improve with the quality of the environment?
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202239>



New insights into the non-equivalence of maternal and paternal genomes during the first few days of life
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028223001565>



Comparison of the predictive value of anthropometric measures for the risk of benign prostatic hyperplasia in southern China
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202249>



Impact of the COVID-19 pandemic on sperm quality in male partners of infertile couples: an observational study conducted in a hospital
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202278>



Association between heavy metal exposure and erectile dysfunction in the United States
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202237>



Effect of advanced paternal age on reproductive outcomes in IVF cycles for non-male infertility: a retrospective cohort study
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202234>



The influence of BMI and age on the results of micro-surgical vasoepididymostomy: a retrospective analysis of 181 patients operated on by a single surgeon
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202238>



Classification of genes involved in normal and delayed male puberty
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202210>



Commentary on "Will the quality of male sperm improve with the quality of the environment?"
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja202247>

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

Микрохирургическое лечение варикоцеле с интраоперационным доплеровским контролем (обзор литературы)

А.С. Чернушенко¹, Н.Д. Ахвледиани², И.А. Рева¹, Д.Ю. Пушкар²

¹Клинический медицинский центр ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 111398 Москва, ул. Кусковская, вл. 1А, стр. 4;

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

Контакты: Артем Сергеевич Чернушенко artemchernushenko@gmail.com

Микрохирургическое субингвинальное лигирование вен семенного канатика (операция Мармара) является «золотым стандартом» лечения варикоцеле. К настоящему времени применение операционного микроскопа и микрохирургических инструментов для выполнения данной операции доказало свою эффективность. Вопрос о целесообразности использования интраоперационной доплерографии остается предметом дискуссии.

Проведен анализ 23 статей с использованием базы данных MEDLINE (PubMed). Сопоставлены сведения об эффективности и безопасности микрохирургической субингвинальной коррекции варикоцеле с использованием интраоперационной доплерографии и без нее. Применение интраоперационной доплерографии при микрохирургической субингвинальной коррекции варикоцеле позволяет достигать наилучших результатов лечения.

Ключевые слова: варикоцеле, спермограмма, бесплодие, микрохирургия, доплерография

Для цитирования: Чернушенко А.С., Ахвледиани Н.Д., Рева И.А., Пушкар Д.Ю. Микрохирургическое лечение варикоцеле с интраоперационным доплеровским контролем (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):19–23. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-19-23

Microsurgical treatment of varicocele with intraoperative Doppler control (literature review)

A.S. Chernushenko¹, N.D. Akhvlediani², I.A. Reva¹, D. Yu. Pushkar²

¹Clinical Medical Center, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 1A Kuskovskaya St., Moscow 111398, Russia;

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

Contacts: Artem Sergeevich Chernushenko artemchernushenko@gmail.com

Microsurgical subinguinal ligation of the veins of the spermatic cord (Marmara operation) is the “gold standard” treatment of varicocele. Currently, the use of an operating microscope and microsurgical instruments to perform this operation has proven its effectiveness. The question of the expediency of using intraoperative dopplerography remains a subject of discussion.

The analysis of 23 articles using the MEDLINE database (PubMed) was carried out. The data on the efficacy and safety of microsurgical subinguinal correction of varicocele with and without intraoperative dopplerography are compared. The use of intraoperative dopplerography in microsurgical subinguinal correction of varicocele allows achieving the best treatment results.

Keywords: varicocele, spermogram, infertility, microsurgery, dopplerography

For citation: Chernushenko A.S., Akhvlediani N.D., Reva I.A., Pushkar D.Yu. Microsurgical treatment of varicocele with intraoperative Doppler control (literature review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):19–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-19-23

Введение

Варикозное расширение вен гроздевидного сплетения и внутренних семенных вен — варикоцеле — доказанная причина тестикулярной дисфункции. Это актуальная проблема современной урологии, так как у каждого 5-го мужчины на планете (15–20 % мужской популяции) встречается варикоцеле. Распространенность у пациентов с мужским фактором бесплодия значительно выше — около 40 % [1].

Британский хирург Varfield в конце XIX в. высказал идею о взаимосвязи между варикозным расширением вен гроздевидного сплетения и мужским бесплодием. Позднее ряд других специалистов представили данные о взаимосвязи варикоцеле с нарушением выработки спермы и восстановлении фертильности после оперативного лечения [2].

Проведенное в ряде исследований сравнение методов оперативной коррекции заболевания свидетельствует о том, что все они приводят к улучшению параметров спермограммы [3–5]. Тем не менее наиболее предпочтительной является микрохирургическая субингвинальная методика в связи с наименьшим риском послеоперационных осложнений. Согласно анализу, выполненному S. Сауаи и соавт., микрохирургическая операция ассоциирована с меньшей частотой развития гидроцеле и рецидива заболевания (0,44 и 1,05 % соответственно) в сравнении с лапароскопической техникой (2,84 и 4,3 % соответственно) [6]. Помимо этого, основным преимуществом микрохирургического вмешательства является значимо большая частота наступления спонтанных беременностей в сравнении с другими методиками [7].

В 1985 г. J.L. Marmar и соавт. впервые описали микрохирургическую субингвинальную технику оперативного лечения варикоцеле [8]. Их подход к операции отличался более агрессивным выделением яичковой артерии (ЯА) с лигированием всех вен семенного канатика, а также выведением в рану яичка и электрокоагуляцией gubernacular вен. В дальнейшем M. Goldstein и соавт. предложили ряд модификаций этой методики [9].

Основной источник кровоснабжения яичка — яичковая (внутренняя семенная) артерия, отходящая непосредственно от брюшного отдела аорты. Кроме того, яичко имеет приток крови от артерии семявыносящего протока, которая отходит либо напрямую от гипогастриальной артерии (ветвь внутренней подвздошной артерии), либо от верхней мочепузырной артерии (ветвь гипогастриальной артерии). Третьим источником артериальной крови для яичка служит отходящая от нижней эпигастриальной артерии кремастерная артерия, называемая также наружной семенной (преимущественно кровоснабжает влагалищную оболочку яичка). ЯА — главный питающий сосуд яичка, ее диаметр превышает суммарный диаметр кремастерной артерии и артерии семя-

выносящего протока. Несмотря на то что дополнительные питающие артерии яичка могут обеспечить адекватное кровоснабжение в случае лигирования ЯА, атрофия яичка и/или азооспермия развиваются у 20–40 % пациентов (как у взрослых, так и у подростков) [10].

В современных условиях понимание патофизиологии и клинической значимости варикоцеле перешло на новый уровень, дав мощный толчок к развитию минимально инвазивных и высокотехнологичных способов оперативного лечения заболевания. Из множества существующих методик наиболее предпочтительным является микрохирургическое лигирование вен семенного канатика. Доказано, что применение операционного микроскопа в сочетании с использованием микрохирургических инструментов позволяет хирургу с большей вероятностью провести операцию с сохранением ЯА и лимфатических сосудов. Что, в свою очередь, обеспечивает пациентам наибольшие шансы на зачатие и минимизирует риски послеоперационных осложнений [11]. Преимущество микрохирургической методики перед остальными видами хирургического лечения варикоцеле достоверно показано в последнем Кокрановском метаанализе (2021) [12]. Однако даже при применении операционного микроскопа и микрохирургических инструментов сохраняется риск пересечения ЯА ввиду очень маленького ее диаметра (1–3 мм), зачастую рассыпного типа анатомического строения и интимного прилегания множества мелких венозных сосудов [13].

Все вышесказанное послужило основанием для проведения обзора имеющихся данных литературы по оценке эффективности применения интраоперационной ультразвуковой доплерографии при микрохирургическом лечении варикоцеле.

Оценка и сравнение результатов микрохирургического субингвинального лигирования вен семенного канатика с интраоперационной доплерографией и без нее

В 1983 г. M. Woznitzer и J.A. Roth сообщили о неожиданно большом количестве артерий, обнаруженных в образцах ткани, удаленных в ходе операции по поводу варикоцеле. Авторы впервые предложили использовать операционный микроскоп, микрохирургические инструменты и ультразвуковой доплеровский датчик для сохранения лимфатических сосудов семенного канатика и предотвращения повреждения ЯА [14].

Годом позже A.E.S. Ramadan и соавт. (1984) проанализировали данные 32 пациентов с левосторонним варикоцеле, прооперированных через паховый доступ. Во время операции авторы оценивали артериальный кровоток при помощи ультразвукового доплеровского датчика, подведенного к яичку через кожу мошонки. В начале операции артериальный кровоток регистрировался в 32 наблюдениях. После выделения семенного канатика

ЯА была верифицирована у 17 из 32 пациентов без помощи доплерографии, это было подтверждено посредством временной компрессии артерии и последующего исчезновения пульсации над яичком. В 15 других наблюдениях ЯА не удалось идентифицировать ни визуально, ни при пальпации. У 6 пациентов вены, выбранные для пересечения, при компрессии не вызвали исчезновения артериального кровотока по данным интраоперационной доплерографии (ИД), что позволяло перевязать и пересечь их без сомнений. У 9 больных сдавление артериальных сосудов привело к прекращению пульсовой волны, что указывало на выключение ЯА из кровотока. У всех пациентов хирурги проводили выделение сосудов и поочередную их компрессию до момента появления пульсовой волны. После верификации ЯА последняя была мобилизована, а вены перевязаны и пересечены. В своем исследовании авторы поставили под сомнение коллатеральный кровоток, так как ни у одного из 32 пациентов пульсовая волна не сохранялась после сдавления основных источников кровоснабжения яичка [15].

М. Cocuzza и соавт. (2010) в период с августа 2004 г. по июль 2008 г. проспективно изучили данные 213 пациентов с левосторонним и двусторонним варикоцеле, перенесших 377 микрохирургических субингвинальных коррекций варикоцеле (МСКВ). В общей сложности было выполнено 164 операции с двух сторон и 49 — только с левой стороны. Из 213 пациентов 123 (57,7 %) подверглись МСКВ, а остальные 90 (42,3 %) перенесли аналогичную операцию с применением ИД с датчиком частотой 9,3 МГц. Всего было выполнено 152 МСКВ без доплеровского контроля и 225 операций с ИД. Авторы отметили наибольшее количество верифицированных и сохраненных артерий в группе, где использовалась ИД ($p < 0,01$). Что касается выявления количества артериальных стволов ЯА, то в группе ИД одиночная артерия идентифицирована в 45,5 % наблюдений, а в группе без ИД — в 69,5 %; 2 артерии выявлены у 43,5 и 28,5 % больных соответственно; 3 или более артерии обнаружены у 11 и 2 % исследуемых соответственно. Среднее количество перевязанных внутренних семенных вен было статистически значимо выше в группе, где применялась ИД ($p < 0,02$). Случайно перевязанные артерии, выявленные при осмотре пульсирующей культи перевязанного сосуда, наблюдались в 2 случаях, когда ИД не применялась. Статистически значимой разницы в количестве сохраненных лимфатических узлов между группами не было [16].

Говоря о количестве пересеченных вен и влиянии этого фактора на качество хирургического лечения, хотелось бы остановиться на исследовании, которое провели A.W. Shindel и соавт. (2007). В своей работе авторы отметили достоверную корреляцию количества перевязанных вен и увеличения общей подвижности сперматозоидов после МСКВ ($p < 0,017$) [17].

L. Guo и соавт. в 2015 г. провели рандомизированное клиническое исследование, в котором 172 пациента, страдающих варикоцеле в сочетании с мужским фактором бесплодия, были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 85$) пациенты были подвергнуты МСКВ, а во 2-й ($n = 87$) — аналогичной процедуре, но с применением ИД. Авторы пришли к выводу, что во 2-й группе время операции было значительно короче ($41,9 \pm 13,6$ мин против $52,7 \pm 14,1$ мин, $p < 0,05$), интраоперационно количество сохраненных артерий было значительно больше ($1,9 \pm 0,8$ против $1,3 \pm 0,7$, $p < 0,05$), среднее число перевязанных семенных вен значимо превалировало ($7,8 \pm 2,1$ против $7,0 \pm 1,9$, $p < 0,05$). Концентрация сперматозоидов, доля сперматозоидов класса a + b и подвижность значимо увеличились в обеих группах через 3, 6 и 12 мес после операции ($p < 0,05$). Общая подвижность половых клеток была выше в случае применения ИД ($43,98 \pm 7,64$ против $36,98 \pm 5,10$, $p < 0,05$) спустя 12 мес с момента вмешательства [18, 19].

Что касается неблагоприятных эффектов после оперативного лечения варикоцеле, стоит обратить внимание на работу, которую провели R.C. Owen и соавт. (2017). Авторы выделили 3 наиболее значимых осложнения: рецидив варикоцеле, развитие гидроцеле в послеоперационном периоде и повреждение ЯА, способное вызвать гипотрофию яичка. Исследователи отмечают, что выполнение операции через субингвинальный доступ и использование операционного микроскопа позволяют значительно снизить риск повреждения лимфатических сосудов и, соответственно, вероятность развития гидроцеле после лечения, а применение ИД — существенно уменьшить вероятность повреждения ЯА и увеличить количество пересеченных вен, что способствует снижению риска развития рецидива и гипотрофии яичка. Кроме того, авторы заявляют об устранении болевой симптоматики, связанной с варикоцеле, более чем у 90 % пациентов, подвергшихся МСКВ под доплеровским контролем [20].

В проспективном исследовании K.L. Lv и соавт. (2017) приняли участие 153 мужчины, перенесшие МСКВ. Пациенты случайным образом были распределены в 2 группы: в 1-ю группу ($n = 82$) вошли больные, которым операция выполнялась с ИД, 2-ю группу ($n = 71$) составили пациенты, получившие микрохирургическое лечение без нее. Авторы оценивали интраоперационные параметры (количество пересеченных вен и сохраненных артерий, время операции) и послеоперационные исходы (разрешение боли, осложнения и рецидивы). В 1-й группе среднее число лигированных вен ($13,87 \pm 6,46$ против $11,72 \pm 5,66$) и сохраненных артерий ($1,96 \pm 0,87$ против $1,73 \pm 0,86$) было значительно выше, а размер сохраненных артериальных сосудов и размер оплетающих их лигированных вен оказался значительно меньше. В обеих группах, с использованием и без использования ИД,

было отмечено полное купирование боли — у 56 (68,3 %) и 36 (50,7 %) пациентов соответственно, снижение болевых явлений — у 21 (25,6 %) и 29 (40,9 %) человек соответственно, тогда как у 5 (6,1 %) и 6 (8,5 %) прооперированных в вышеуказанных группах боль не претерпела изменений. Таким образом, пациенты в 1-й группе имели лучшие результаты в разрешении болевого синдрома ($p = 0,033$). Время операции, осложнения и частота рецидивов не различались [21].

Y.-C. Juho и соавт. в феврале 2019 г. представили работу, в которой с марта 2016 г. по октябрь 2017 г. 24 пациентам мужского пола была выполнена МСКВ с ИД по поводу болевой симптоматики, связанной с варикоцеле. Средний балл по визуально-аналоговой шкале до операции составлял $1,95 \pm 0,89$, а после вмешательства снизился до $0,05 \pm 0,21$. Полное исчезновение боли наблюдалось почти у всех пациентов с симптомами (95,23 %). Также была отмечена значимая положительная взаимосвязь между количеством перевязанных вен и улучшением оценки по визуально-аналоговой шкале ($p < 0,05$) [22].

В 2020 г. O. Özkaplan и соавт. провели исследование, в которое были включены 228 мужчин с варикоцеле в сочетании с мужским фактором бесплодия. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе ($n = 115$) пациенты были подвергнуты МСКВ, а во 2-й ($n = 113$) — аналогичной процедуре, но с применением ИД. Авторы пришли к выводу, что во 2-й группе время операции было значимо короче ($p = 0,001$), среднее количество перевязанных вен превалировало (и при первичном, и при рецидивирующем варикоцеле: $6 \pm 1,4$ против $4,8 \pm 1,8$ и $3,7 \pm 0,9$ против $2,9 \pm 1,2$; $p < 0,01$), средняя подвижность сперматозоидов была значимо выше ($40,66 \pm 5,1$ против $62,3 \pm 8,75$ и $39,93 \pm 7,21$ против $62,18 \pm 7,34$; $p < 0,05$) [23].

Заключение

Использование ИД является важным дополнением к микрохирургической субингвинальной методике коррекции варикоцеле. Ее применение позволяет достигать наилучших результатов в лечении пациентов, страдающих указанным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lomboy J.R., Coward R.M. The Varicocele: clinical presentation, evaluation, and surgical management. *Semin Intervent Radiol* 2016;33(3):163–9. DOI: 10.1055/s-0036-1586143
- Marte A. The history of varicocele: from antiquity to the modern ERA. *Int Braz J Urol* 2018;44(3):563–76. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0386
- Watanabe M., Nagai A., Kusumi N. et al. Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicocelectomy: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. *Int J Urol* 2005;12(10):892–8. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2005.01142.x
- Ghanem H., Anis T., El-Nashar A., Shamloul R. Subinguinal microvaricocelectomy *versus* retroperitoneal varicocelectomy: comparative study of complications and surgical outcome. *Urology* 2004;64(5):1005–9. DOI: 10.1016/j.urology.2004.06.060
- Cayan S., Kadioglu T.C., Tefekli A. et al. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000;55(5):750–4. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00603-2
- Cayan S., Shavakhabov S., Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009;30(1):33–40. DOI: 10.2164/jandrol.108.005967
- Diegidio P., Jhaveri J.K., Ghannam S. et al. Review of current varicocelectomy techniques and their outcomes. *BJU Int* 2011;108(7):1157–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09959.x
- Marmar J.L., DeBenedictis T.J., Prais D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril* 1985;43(4):583–8. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)48501-8
- Goldstein M., Gilbert B.R., Dicker A.P. et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148(6):1808–11. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)37035-0
- Wein A.J., Kavoussi L.R., Partin A.W., Peters C.A. Campbell-Walsh Urology. 11th edn. Philadelphia: Saunders, 2016. 4168 p.
- Ахвледиани Н.Д., Рева И.А., Чернушенко А.С. и др. Варикоцеле: роль в развитии мужского бесплодия и методики хирургического лечения (обзор литературы). *Урология* 2020;4:111–8. DOI: 10.18565/urology.2020.4.111-118
- Akhvlediani N.D., Reva I.A., Chernushenko A.S. et al. A role of varicocele in the development of male infertility and methods of surgical treatment. *Urologiya = Urology* 2020;4:111–8. DOI: 10.18565/urology.2020.4.111-118
- Persad E., O'Loughlin C.A., Kaur S. et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4(4):CD000479. DOI: 10.1002/14651858.CD000479.pub6
- Harrison R.G. The distribution of the vasal and cremasteric arteries to the testis and their functional importance. *J Anat* 1949;83(Pt 3):267–84.
- Woznitser M., Roth J.A. Optical magnification and Doppler ultrasound probe for varicocelectomy. *Urology* 1983;22(1):24–6. DOI: 10.1016/0090-4295(83)90339-4
- Ramadan A.E.-S., Eldemiry M.I.M., Ramadan A.E.A.E.-S. Doppler-controlled varicocelectomy. *Br J Urol* 1984;56(4):432–3. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1984.tb05838.x
- Cocuzza M., Pagani R., Coelho R. et al. The systematic use of intraoperative vascular Doppler ultrasound during microsurgical subinguinal varicocelectomy improves precise identification and preservation of testicular blood supply. *Fertil Steril* 2010;93(7):2396–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.088
- Shindel A.W., Yan Y., Naughton C.K. Does the number and size of veins ligated at left-sided microsurgical subinguinal varicocelectomy affect semen analysis outcomes? *Urology* 2007;69(6):1176–80. DOI: 10.1016/j.urology.2007.01.086
- Guo L., Sun W., Shao G. et al. Outcomes of microscopic subinguinal varicocelectomy with and without the assistance of Doppler ultrasound: a randomized clinical trial. *Urology* 2015;86(5):922–8. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.002
- Niederberger C. Re: outcomes of microscopic subinguinal varicocelectomy with and without the assistance of Doppler

- ultrasound: a randomized clinical trial. J Urol 2016;195(6):1857. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.035
20. Owen R.C., McCormick B.J., Figler B.D., Coward R.M. A review of varicocele repair for pain. Transl Androl Urol 2017;6(S1):S20–S29. DOI: 10.21037/tau.2017.03.36
21. Lv K.L., Zhang Y.D., Zhuang J.T. et al. Subinguinal microsurgical varicocelectomy with intraoperative microvascular Doppler ultrasound leads to the pain-free outcome after surgery. J Xray Sci Technol 2017;25(5):839–46. DOI: 10.3233/XST-17247
22. Juho Y.-C., Wu S.-T., Kao C.-C. et al. Anatomic mapping of the internal spermatic vein *via* subinguinal varicocelectomy with intraoperative vascular Doppler ultrasound. J Chin Med Assoc 2019;82(2):115–9. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000012
23. Özkaptan O., Balaban M., Sevinc C. et al. O. Impact of intraoperative doppler ultrasound assistance during microsurgical varicocelectomy on operative outcome and sperm parameters. Andrologia 2020;52(7):e13641. DOI: 10.1111/and.13641

Вклад авторов

А.С. Чернушенко: разработка концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Н.Д. Ахвледиани: разработка концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;

И.А. Рева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Д.Ю. Пушкар: разработка концепции статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

A.S. Chernushenko: development of the research concept, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;

N.D. Akhvlediani: development of the research concept, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article editing;

I.A. Reva: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;

D.Yu. Pushkar: development of the research concept, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Чернушенко / A.S. Chernushenko: <https://orcid.org/0000-0001-8482-6640>

Н.Д. Ахвледиани / N.D. Akhvlediani: <https://orcid.org/0000-0002-1017-7470>

И.А. Рева / I.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0002-3761-9857>

Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Что следует знать урологу о фрагментации ДНК сперматозоидов

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

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

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

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

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

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

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

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

Введение. Спермограмма – один из основных методов лабораторной диагностики мужского бесплодия, но нормальные ее показатели не гарантируют, что пациент фертилен, а в 10–30 % случаев данное исследование не позволяет выяснить причину бесплодия. Исследование уровня фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) – возможное решение данной проблемы.

Цель работы – систематизировать имеющуюся на сегодняшний день информацию о клиническом значении, причинах, методах диагностики и лечения ФДС для ее использования урологом в процессе повседневной практики.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в базах данных eLIBRARY и PubMed с использованием ключевых слов: мужское бесплодие (male infertility), фрагментация ДНК сперматозоидов (sperm DNA fragmentation), этиология (causes), варикоцеле (varicocele), окислительный стресс (oxidative stress), диагностика (diagnostics), лечение (treatment). Отобрано 111 исследований, которые включены в настоящий обзор.

Результаты. Алкоголь, курение, наркотические вещества, психоэмоциональный стресс, неблагоприятные факторы окружающей среды и профессиональные вредности, инфекции и воспалительный процесс в органах репродуктивной системы, варикоцеле и старший отцовский возраст могут приводить к повышению уровня ФДС и неблагоприятным репродуктивным исходам, в том числе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Данные о роли метаболического синдрома в генезе ФДС неоднозначны. Основной механизм развития повреждения ДНК сперматозоидов – окислительный стресс. Уровень ФДС может быть оценен с помощью прямых (Comet, TUNEL) и непрямых (SDS, SCSA) методов. Лечение при ФДС предполагает устранение факторов, приводящих к ее развитию, борьбу с окислительным стрессом и назначение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона.

Заключение. Уровень ФДС – важный показатель для оценки мужского репродуктивного потенциала и прогнозирования успеха применения различных методов преодоления бесплодия. В последнее время отмечается расширение показаний для использования методов оценки целостности генетического материала сперматозоидов в клинической практике специалистов в области репродуктивной медицины.

Ключевые слова: фрагментация ДНК сперматозоидов, мужское бесплодие, лечение, экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов

Для цитирования: Олефир Ю.В., Ефремов Е.А., Родионов М.А. и др. Что следует знать урологу о фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):24–35. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-24-35

What should urologist know about sperm DNA fragmentation

Yu. V. Olefir¹, E. A. Efremov², M. A. Rodionov³, A. R. Zhuvilko⁴, D. M. Popov⁵, D. M. Monakov⁶

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

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

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



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

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

⁶Department of Urology and Surgery Nephrology with Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

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

Background. Spermogram remains one of the main laboratory methods of male infertility diagnosis, but normal spermogram do not guarantee the patient's fertility. More over, it does not allow us to find out the cause of infertility in 10–30 % cases. The sperm DNA fragmentation (SDF) studying is a possible solution to this problem.

Aim. To systematize the currently available information about of clinical significance, causes, methods of diagnosis and treatment of SDF to be used by an urologist in routine practice.

Materials and methods. The search of publications in databases was carried out eLIBRARY and PubMed using the keywords: male infertility, sperm DNA fragmentation, etiology, causes, varicocele, oxidative stress, diagnostics, treatment. 111 studies were selected, which are included in this review.

Results. Alcohol, tobacco smoking, narcotic substances, psychoemotional stress, adverse environmental factors and occupational intoxications, reproductive system infections and inflammation, varicocele and older paternal age can lead to SDF increasing and unfavorable reproductive outcomes, for natural pregnancy and while use an assisted reproductive technologies. The data on the role of metabolic syndrome in the genesis of SDF are equivocal. The oxidative stress is the main mechanism of sperm DNA damage. The SDF level can be estimated using direct (Comet, TUNEL) and indirect (SDS, SCSA) methods. Treatment of SDF is aimed at eliminating the detrimental factors, combating oxidative stress and recombinant follicle-stimulating hormone use.

Conclusion. The level of SDF is an important indicator for assessing male reproductive potential and predicting the success of various methods of overcoming infertility. Recently, there has been an expansion of indications for the use of methods for assessing the integrity of sperm genetic material in the clinical practice of specialists in the field of reproductive medicine.

Keywords: sperm DNA fragmentation, male infertility, treatment, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection

For citation: Olefir Yu.V., Efremov E.A., Rodionov M.A. et al. What should urologist know about sperm DNA fragmentation. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):24–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-24-35

Введение

В последние годы до 25 % пар во всем мире сталкиваются с трудностями при зачатии ребенка, в связи с чем проблема бесплодия приобретает не только медицинское, но и социальное значение [1]. Количество бесплодных мужчин составляет до 12 % [2, 3], и данный показатель имеет стойкую тенденцию к росту. Так, в Российской Федерации в период с 2000 по 2018 г. число мужчин с бесплодием выросло в 2,1 раза [4].

Спермограмма остается одним из основных методов лабораторной диагностики мужского бесплодия [5], но нормальные ее показатели не гарантируют наличия у пациента фертильности, и в 10–30 % случаев данное исследование не позволяет выяснить причину бесплодия [6].

В последние годы все большее внимание репродуктологов привлекает исследование уровня фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) как возможного показателя репродуктивного потенциала мужчины и способа оценки вероятности различных репродуктивных исходов в паре [7, 8].

Исследование уровня ФДС — более точный метод диагностики мужского бесплодия, который значительно расширяет возможности спермограммы, позволяя выявлять патологию, лежащую в основе данного

состояния, не только на клеточном, но и на ультраструктурном уровне [8–10].

У 18 % пациентов с повышенным уровнем ФДС отмечаются значимо худшие параметры спермы [11], но особую ценность данное исследование приобретает у мужчин с идиопатическим бесплодием и лиц старшей возрастной группы [12–13], особенно при наличии у них нормальных показателей спермограммы и кариотипа [14]. При этом повышенный уровень ФДС выявляют у 80 % мужчин с бесплодием [15].

Все это делает исследование уровня ФДС важным методом обследования в парах с привычным невынашиванием беременности, необъяснимым бесплодием и неудачами при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [16].

Цель обзора — представить систематизированную информацию о роли ФДС в генезе мужского бесплодия и значении оценки уровня ФДС в процессе обследования для консультирования пациентов в повседневной практике.

Материалы и методы

Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций из баз данных eLIBRARY и PubMed с использованием ключевых слов: мужское бесплодие

(male infertility), фрагментация ДНК сперматозоидов (sperm DNA fragmentation), этиология (causes), варикоцеле (varicocele), оксидативный стресс (oxidative stress), диагностика (diagnostics), лечение (treatment). В работу включены исследования, опубликованные до ноября 2021 г. После исключения дублирующих работ, тезисов конференций, диссертаций и их рефератов отобрано 111 исследований, на основании анализа которых подготовлен данный обзор литературы, в котором рассмотрены этиология ФДС, влияние данного патологического состояния на фертильность и потомство, а также методы ее диагностики и лечения.

Результаты

Причины повреждения генетического материала сперматозоидов

Причины возникновения ФДС разнообразны. Это старение, образ жизни пациента, производственные вредности и факторы окружающей среды, лекарственные препараты, ионизирующее и неионизирующее излучение, тепловое воздействие, а также варикоцеле и инфекционно-воспалительные заболевания добавочных половых желез. Большинство из этих факторов относятся к потенциально устранимым, в связи с чем обоснованно их раннее выявление и максимально возможная коррекция [17].

Вредные привычки. Доказано, что табакокурение достоверно ухудшает параметры спермы [18–20] и обладает выраженным повреждающим эффектом на генетический материал сперматозоидов [21–23], в основе которого лежит оксидативный стресс и снижение уровня антиоксидантов в сперме [24, 25]. Данные изменения в геноме сперматозоидов не только снижают репродуктивный потенциал мужчины, но и могут оказывать неблагоприятное воздействие на его потомство [26, 27].

Логично предположить, что отказ от курения может способствовать снижению уровня ФДС, однако на сегодняшний день отсутствуют клинические исследования, которые бы подтверждали данную гипотезу.

Также имеются данные от том, что алкоголь и употребление каннабиноидов могут оказывать негативное влияние на генетический аппарат мужских половых клеток, повышая уровень ФДС [25, 28].

Психосоциальный стресс и факторы образа жизни. М. Radwan и соавт. в исследовании, включившем 286 пациентов, было доказано, что средний и высокий уровень психосоциального стресса (профессиональное выгорание) были достоверно связаны с повышенным индексом ФДС. Авторами были выявлены и другие факторы, способствующие повышению уровня ФДС, такие как возраст старше 40 лет, ожирение (но не избыточный вес), а также использование мобильного телефона более 10 лет. Повышение уровня ФДС у этой категории пациентов может быть обусловлено снижением уровня антиоксидантов в сперме [29].

Употребление более 3 чашек кофе в день ассоциировалось с повышенным уровнем ФДС [30].

Неблагоприятные факторы внешней среды и профессиональные интоксикации. Неблагоприятное воздействие загрязнения окружающей среды на качество спермы подтверждено в различных эпидемиологических исследованиях [31].

В систематическом обзоре R. Lafuente и соавт. отмечена связь параметров спермы и уровня ФДС с загрязнением воздуха [32].

М. Radwan и соавт. при обследовании 327 мужчин в г. Лодзь (Польша) выявили неблагоприятное воздействие на генетический аппарат сперматозоидов тонкодисперсных частиц PM2.5 и PM10 [33].

J. Rubes и соавт. выявлено повышение уровня ФДС при воздействии продуктов сгорания угля, используемого в промышленности и быту, у мужчин в г. Теплице (Чехия) [34].

Н.А. Jeng и соавт. обнаружили нарушение генетического аппарата сперматозоидов у рабочих коксовых печей и административного персонала данных предприятий [35].

В нескольких исследованиях была показана роль профессионального воздействия пестицидов в повышении уровня ФДС, если работники, применяющие эти вещества не использовали средства индивидуальной защиты органов дыхания [36–40].

Воздействие свинца, ионизирующего излучения, бисфенола А и фталатов также может вызывать повреждение генетического материала сперматозоидов [41–44].

Онкологические заболевания, химио- и лучевая терапия. Данные о влиянии онкологической патологии, а также химио- и лучевой терапии на уровень ФДС неоднозначны.

В мультицентровом проспективном исследовании L. Viñan и соавт. отмечено повреждение генетического аппарата сперматозоидов у пациентов с неходжкинской лимфомой, а также его дальнейшее усугубление после проведенной химиолучевой терапии [45].

С. O'Flaherty с соавт. у 37 % пациентов с тестикулярным раком и 81 % больных неходжкинской лимфомой выявили повышенный уровень ФДС при нормальной спермограмме [46].

М. Smit и соавт. на основании исследования, включившего 127 пациентов с герминогенными новообразованиями яичек, ходжкинской и неходжкинской лимфомами, пришли к выводу, что само злокачественное новообразование не способствует повышению уровня ФДС (за исключением пациентов с неходжкинской лимфомой). На фоне проводимой химиотерапии отмечается снижение, а после лучевой терапии — повышение уровня ФДС [47].

О. Ståhl и соавт. при анализе результатов обследования 97 пациентов с новообразованиями яичек также

не отметили влияния новообразования на уровень ФДС. Данный показатель повышался после лучевой терапии и снижался после 3 и более курсов химиотерапии [48].

Метаболический синдром. Метаболический синдром и ожирение могут оказывать негативное влияние на состояние мужской репродуктивной функции. Предполагаемыми механизмами такого воздействия могут быть избыточная конверсия тестостерона в эстрадиол, гипогонадизм, а также вызванное увеличением жировой ткани повышение внутритестикулярной температуры [49].

В когортном исследовании, проведенном С. Faure и соавт., диета и физические упражнения способствовали снижению уровня ФДС у пациентов, страдавших ожирением и бесплодием неясного генеза [50].

Низкокалорийная диета с употреблением овощей, фруктов, рыбы и орехов была ассоциирована с более низкими показателями повреждения генетического материала сперматозоидов по сравнению с рационом, состоящим из большого количества красного мяса, насыщенных жиров и высококалорийных продуктов [51].

Тем не менее, по мнению ряда авторов, количество исследований по данной проблеме на сегодняшний день недостаточно для окончательных выводов о роли коррекции питания и массы тела для профилактики и лечения бесплодия, связанного с высоким уровнем ФДС [52, 53].

Варикоцеле. Варикоцеле является наиболее распространенной среди потенциально устранимых причин мужского бесплодия [5]. Клинически выраженное варикоцеле ассоциируется с окислительным стрессом в ткани яичек и высоким уровнем ФДС [54–57].

Оценка уровня ФДС может подтвердить негативное влияние варикоцеле на качество эякулята и фертильность и, таким образом, стать аргументом в пользу оперативного лечения варикоцеле. Эта информация может укрепить уверенность клинициста и пациента в необходимости хирургического лечения при выявлении варикоцеле I стадии и пограничных показателей качества эякулята [58].

По данным опубликованного в 2018 г. систематического обзора 21 исследования, включавшего 1270 пациентов с бесплодием, хирургическая коррекция варикоцеле приводила к снижению уровня ФДС [59].

После лечения варикоцеле оценка уровня ФДС может быть полезна для контроля его эффективности. Сохраняющиеся аномальные значения уровня ФДС после оперативного лечения являются плохим прогностическим маркером наступления беременности как естественным путем, так и посредством ВРТ [60].

Необходимость хирургического лечения субклинического варикоцеле у пациентов с высоким ФДС остается предметом дискуссии.

Так, U. Cantoro и соавт. в исследовании, включившем 337 пациентов, выявили значительное улучшение показателей качества эякулята и увеличение частоты беременности после хирургической коррекции субклинического варикоцеле [61]. В то же время Н. J. Kim и соавт. опубликовали в 2016 г. метаанализ, включавший 7 рандомизированных исследований, в котором сообщили об отсутствии увеличения частоты беременности после лечения субклинического варикоцеле [62]. Тем не менее следует отметить, что в этих исследованиях не оценивалось влияние варикоцелеэктомии на показатели целостности генетического материала сперматозоидов.

Нами обнаружено лишь 2 исследования, в которых оценивалось влияние оперативного лечения варикоцеле на ФДС у пациентов с субклиническим варикоцеле. А. García-Peiró и соавт. в исследовании, которое включало 60 пациентов, сравнивали взаимосвязь лечения варикоцеле и уровня ФДС у пациентов с клиническим и субклиническим варикоцеле. Улучшение показателей целостности генетического материала сперматозоидов наблюдалось лишь в группе пациентов с клинически выраженным варикоцеле [63]. В другом исследовании, К. Ni и соавт., было выявлено, что стандартные показатели спермограммы у пациентов с субклиническим варикоцеле были хуже, чем у фертильных мужчин без варикоцеле, однако уровень ФДС статистически значимо не различался между группами [64].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения влияния субклинического варикоцеле на уровень ФДС и целесообразности его оценки при обследовании таких пациентов.

Воспалительный процесс в органах репродуктивной системы. Инфекции и воспаление также считаются одним из факторов, повышающих уровень окислительного стресса в тканях, а поэтому они могут быть одной из причин развития ФДС [65, 66]. Лечение воспалительных процессов в органах репродуктивной системы способствует снижению уровня ФДС [66].

Старший отцовский возраст. Роль возраста отца в развитии ФДС остается предметом дискуссий [67].

Так, G. M. Buck Louis и соавт. установлено, что возраст мужчины ассоциировался с более длительным сроком до наступления беременности [68]. А T. Carlini и соавт. выявили связь возраста с большей частотой выкидышей [69].

Для объяснения этих явлений была предложена гипотеза о повышенном уровне ФДС у мужчин старшей возрастной группы. Однако подтвердить наличие связи повышенного уровня ФДС со старшим отцовским возрастом в настоящее время не удалось — такая связь отсутствовала или была слабой [30, 70, 71].

Механизмы развития фрагментации ДНК сперматозоидов

Все вышеперечисленные факторы могут приводить к повреждению генетического материала сперматозоидов посредством повышения уровня оксидативного стресса и индукции «абортного» апоптоза сперматозоидов [72].

Оксидативный стресс является следствием продукции активных форм кислорода (АФК). Он рассматривается как ведущий фактор повреждения генетического материала сперматозоидов [73]. АФК разрушают фосфолипидные мембраны сперматозоидов. Сперматозоид обладает крайне ограниченным запасом антиоксидантов, а репаративные механизмы, которые бы позволили восстановить структуры ДНК, в нем отсутствуют [74]. АФК повреждают не только мембраны сперматозоидов, но также ядерную и митохондриальную ДНК. Кроме того, АФК активируют эндогенные каспазы и эндонуклеазы, которые являются внутренними факторами, повреждающими ДНК [75, 76].

Несмотря на то что роль производственных вредностей, неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни, инфекций, гипертермии, а также лучевой и химиотерапии в развитии ФДС доказана, степень восприимчивости людей к ним неодинакова и зависит от генетической предрасположенности и некоторых других факторов, в том числе степени конденсации хроматина [77–79]. В процессе сперматогенеза происходит замена 85 % гистонов на протамины, что увеличивает степень конденсации хроматина. Сильно конденсированный хроматин наиболее защищен в процессе продвижения сперматозоида через мужской и женский репродуктивный тракт. Любой процесс, нарушающий протаминирование, может приводить к нарушению конденсации хроматина и повышать его уязвимость для воздействия АФК [80].

Влияние фрагментации ДНК сперматозоидов на фертильность

Естественная беременность. К. Oleszczuk и соавт., обследовав по поводу бесплодия 212 супружеских пар, установили, что повышенный уровень ФДС связан с низкой частотой беременности, которая наступала в 17,7 % случаев при уровне ФДС более 20 % и в 8,4 % случаев при значениях этого показателя более 30 % [81].

Рецидивирующий спонтанный аборт. Рецидивирующий спонтанный аборт — состояние, характеризующееся двумя и более эпизодами самопроизвольного прерывания беременности до срока 24 нед [82].

В проведенном L. Robinson и соавт. метаанализе 16 когортных исследований (14 из которых проспективные), включивших 2969 пар, продемонстрирована большая частота спонтанных аборт в парах, где у мужчин имелся высокий уровень ФДС [83].

В метаанализе 13 проспективных исследований, включивших 579 мужчин, было показано, что уровень ФДС был значительно выше у мужчин, супруги которых имели в анамнезе рецидивирующие спонтанные аборты, по сравнению с фертильными мужчинами [84]. К таким же выводам пришли J. Tan и соавт., оценившие данные 14 работ, в которых исследовалась взаимосвязь уровня ФДС и частоты спонтанных аборт [85].

В связи с этим рекомендуется обязательное исследование уровня ФДС у половых партнеров женщин с привычным невынашиванием беременности [86].

На сегодняшний день механизмы влияния высокого уровня ФДС на развитие спонтанного аборта и привычного невынашивания беременности достоверно неизвестны. Предполагается, что повреждение генетического материала сперматозоидов, которое не было устранено яйцеклеткой, приводит к нарушению развития бластоцисты, ее имплантации и гибели эмбриона [85].

Большое значение имеет характер нарушения целостности генетического материала: преобладают ли одноцепочечные или двуцепочечные разрывы молекулы ДНК. Результаты последних исследований говорят о том, что двуцепочечные разрывы обладают значительно большим негативным влиянием и в большей степени ассоциированы с невынашиванием и другими неблагоприятными репродуктивными исходами при лечении бесплодия с использованием ВРТ, в то время как одноцепочечные разрывы в большей степени ассоциированы с увеличением времени до наступления беременности [87].

Таким образом, оценка уровня ФДС может дать представление о причине возникновения рецидивирующих спонтанных аборт.

Влияние на результаты внутриматочной инсеминации (ВМИ). Повышенный уровень ФДС — одна из основных причин неудач ВМИ [88]. Уровни ФДС, превышающие 20–30 %, были ассоциированы с резким снижением частоты беременности при использовании данного метода [89], а исследование этого показателя имеет самостоятельное прогностическое значение, и определение степени повреждения генетического материала сперматозоидов может быть полезно при планировании проведения ВМИ [90].

В случае выявления высокого уровня ФДС выполнение процедуры следует отложить до момента нормализации этого показателя. Следует отметить, что, по мнению некоторых авторов [91], исследование уровня ФДС не всегда позволяет на основании этого анализа выявить те пары, которые в наибольшей мере выиграют от ВМИ.

В случае неэффективности ВМИ может быть рассмотрена возможность выполнения интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), в том

числе с использованием тестикулярных сперматозоидов, так как было показано, что ФДС оказывает менее выраженное влияние на репродуктивные исходы этого метода ВРТ.

Влияние на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ. Высокий уровень ФДС ухудшает репродуктивные исходы ЭКО. Степень негативного влияния данного показателя на результаты ИКСИ была меньше по сравнению с негативным эффектом на успех ЭКО. По этой причине ИКСИ считают более предпочтительным методом ВРТ в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС. Спонтанный аборт после ИКСИ у партнерш пациентов с высоким уровнем ФДС – распространенное явление [92].

Уровень ФДС прогрессирует по мере продвижения сперматозоида по семявыносящим путям, достигая максимума в эякуляте [93, 94]. В тестикулярной ткани данный показатель существенно меньше по сравнению со сперматозоидами в эякуляте, в связи с чем использование тестикулярных сперматозоидов повышает вероятность успеха ИКСИ у пациентов с высоким уровнем ФДС [95].

Поэтому в случае наличия в анамнезе неудачных попыток ИКСИ у пар с бесплодием, ассоциированным с высоким уровнем ФДС, может быть рекомендовано использование данной методики [96].

Влияние ФДС на потомство. Существует вероятность негативного влияния ФДС на здоровье потомства. Известно, что с возрастом уровень ФДС увеличивается, что может приводить к возникновению ряда заболеваний. Хондроплазия, аутизм, биполярное расстройство и шизофрения ассоциированы с поздним отцовством и возрастным нарушением целостности генетического материала сперматозоидов [97].

Также отмечена связь повреждения генетического материала сперматозоидов, вызванного оксидативным стрессом у курильщиков, с риском возникновения онкологических заболеваний у потомства [26, 27].

Обнадешивает то, что у детей, рожденных в результате использования ВРТ в парах с высоким уровнем ФДС, соматических отклонений не наблюдалось [98].

Методы оценки уровня фрагментации ДНК сперматозоидов

Методы оценки уровня фрагментации ДНК сперматозоидов разделяют на прямые и непрямые. Прямые методы непосредственно выявляют физические разрывы ДНК, в то время как непрямые позволяют оценить подверженность ее молекулы денатурации, которая в большей степени характерна для фрагментированной ДНК. Наиболее распространенными методами определения фрагментации ДНК сперматозоидов являются Comet, SCD, SCSA, TUNEL [87].

Метод Comet (Single-cell gel electrophoresis assay, Comet assay) относится к прямым методам определения

ФДС. При выполнении этого метода проводится электрофорез ДНК сперматозоидов в агарозном микрогеле. Движение молекулы ДНК в геле оставляет флуоресцентный след, напоминающий комету. Данный метод имеет щелочную и нейтральную модификации. Щелочная модификация более чувствительная и позволяет выявить как одно-, так и двухпочечные разрывы. Достоинствами этого метода являются высокая точность и возможность применения у пациентов с тяжелой олигозооспермией [99].

TUNEL (Transferase mediated dUTP Nick End Labeling) относится к прямым методам определения фрагментации ДНК сперматозоидов и является одним из наиболее распространенных. Методика заключается в маркировке концов разорванной молекулы ДНК флуоресцентным красителем, после чего степень люминесценции оценивается при помощи флуоресцентной микроскопии или проточной цитометрии. TUNEL характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет идентифицировать как одно-, так и двухпочечные разрывы. Недостатком является трудоемкость, необходимость высокой квалификации лаборантов и наличия специализированного оборудования [100].

Метод SCD (Sperm Chromatin Dispersion) – метод дисперсии хроматина в агарозном геле – относится к непрямым методам определения фрагментации ДНК. В основе метода SCD лежит неспособность фрагментированной цепи ДНК образовывать характерный ореол, который наблюдается при распределении неповрежденной молекулы ДНК. К достоинствам этого метода можно отнести простоту, быстроту обучения специалистов выполнению данного теста, а также отсутствие необходимости в использовании дорогостоящего оборудования. Однако SCD является оператор-зависимым методом, поэтому он подвержен высокой степени межлабораторной вариативности [101].

SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) – непрямой метод оценки ФДС, основанный на денатурации ДНК в области одно- и двухпочечных разрывов под действием кислотного раствора. Для окраски используется флуоресцентный краситель акридиновый оранжевый, который соединяется с концевыми участками разорванной молекулы ДНК и дает свечение. По его интенсивности судят о степени повреждения генетического материала. Это один из первых методов, разработанных для оценки ФДС. К достоинствам этого метода относится быстрота выполнения исследования, однако существенным недостатком является высокая цена используемого оборудования [102, 103].

Множество различных методик определения целостности генетического материала сперматозоидов усугубляет проблему определения референсных значений для каждой из них [104].

Большинством авторов предлагались референсные значения в диапазоне от 15 до 20 %. Метод Comet, как

правило, показывает более высокий уровень по сравнению с другими тестами [87].

Несмотря на то что результаты оценки ФДС различными методами показывают хорошую корреляцию, вопросы определения минимальных референсных значений для дифференциации бесплодных и фертильных мужчин, а также принятия решения относительно тактики лечения в различных клинических ситуациях остаются нерешенными.

Лечение пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов

В настоящий момент в арсенале клинициста довольно мало средств для лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, при этом большая часть подходов имеет низкий уровень доказательности.

Модификация факторов образа жизни и диета могут способствовать снижению уровня ФДС [50].

Уменьшение времени абстиненции также может способствовать снижению уровня ФДС, так как чем дольше находится сперматозоид в семявыносящих путях, тем больше время экспозиции на него факторов, которые могут вызывать повреждение генетического аппарата сперматозоида [105].

Было показано, что хирургическая коррекция клинически выраженного варикоцеле приводит к снижению уровня ФДС [59, 60]. Это нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [5].

Если варикоцелэктомия у пациентов с клинически значимым варикоцеле является одной из наиболее перспективных методик, позволяющих снизить степень повреждения генетического материала сперматозоидов, то вопрос хирургического лечения субклинического варикоцеле на фоне высокого уровня ФДС остается предметом дискуссии [61–63].

Так как основным механизмом повреждения генетического материала сперматозоидов является оксидативный стресс, назначение антиоксидантной терапии может способствовать восстановлению целостности генетического материала сперматозоидов [106–108], в том числе после оперативного лечения варикоцеле [109, 110].

Применение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона также давало положительный эффект при лечении пациентов с высоким уровнем ФДС [111]. Безусловно, применение гормональной терапии при лечении пациентов с высоким уровнем ФДС заслуживает большего внимания.

Нельзя не отметить недостаток крупных, хорошо организованных исследований, оценивающих эффективность различных подходов к лечению мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС.

Обсуждение

Цель обследования мужчины с бесплодием — получение информации, необходимой для выбора дальнейшей лечебной тактики. На сегодняшний день оценка уровня ФДС может быть использована для решения целого ряда задач при лечении таких пациентов.

Данное исследование может быть полезно для диагностики причины бесплодия у пациентов с нормальными показателями спермограммы, при отборе пациентов для варикоцелэктомии, а также для контроля эффективности его лечения (хирургического или консервативного).

Оценка уровня ФДС может помочь выбрать подходящий метод ВРТ и оценить вероятность успеха той или иной его методики, а также дать представление о возможной причине неудачи при его применении.

Прогностическая значимость лишь одного этого показателя в оценке вероятности наступления беременности при использовании ВРТ может быть недостаточной, так как существует множество других факторов, также оказывающих влияние на репродуктивные исходы ВРТ. Тем не менее существующие данные подтверждают, что вероятность наступления беременности зависит от уровня ФДС, а ее высокий уровень является фактором риска спонтанного аборта и других неблагоприятных исходов применения ВРТ.

Недостаточное понимание проблемы и отсутствие методов, способных снизить уровень ФДС, длительное время препятствовали широкому применению тестов оценки целостности генетического материала сперматозоидов. В настоящее время тесты для оценки уровня ФДС активно применяются в клиниках репродуктивного профиля, однако для их внедрения в рутинную практику (наряду со спермограммой) все еще недостаточно данных. Актуальным остается определение наиболее информативного теста для оценки ФДС в различных клинических ситуациях, а также установление случаев, в которых целесообразна комбинация тестов.

Необходимо дальнейшее изучение механизмов повреждения генетического аппарата сперматозоидов при оксидативном стрессе, а также его влияния на фертильность мужчины.

Безусловно, требуются дополнительные эпидемиологические исследования для уточнения распространенности высокого уровня ФДС в популяции мужчин с бесплодием неясного генеза, а также в парах с рецидивирующими спонтанными абортами и безуспешными попытками использования ВРТ.

Также необходимо продолжить исследования связи нарушения имплантации и невынашивания беременности с повреждением генетического материала сперматозоидов, а также роли ооцита в устранении ФДС.

Остаются не до конца выясненными роль варикоцеле (прежде всего субклинического) в развитии ФДС,

а также влияние его оперативного лечения на восстановление целостности генетического материала сперматозоидов. Нет данных о времени, которое необходимо для завершения репаративных процессов в ДНК сперматозоидов в послеоперационном периоде.

Сохраняется потребность в дальнейшей оценке влияния модификации факторов образа жизни на восстановление целостности генетического материала сперматозоидов, а также роли антиоксидантной терапии в снижении уровня ФДС.

Эффективность использования тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ остается на сегодняшний день предметом обсервационных исследований, в то время как для достоверной оценки эффективности этой методики необходимы рандомизированные контролируемые исследования. Для повышения эффективности применения тестов ФДС в клинических условиях требуются дополнительные данные для уточнения минимальных референсных значений для разных методик.

Заключение

Нарушение генетического аппарата сперматозоидов считается одним из патофизиологических механизмов развития мужского бесплодия, а определение уровня ФДС — перспективным тестом для оценки мужской фертильности, особенно у бесплодных мужчин с нормальной спермограммой. На сегодняшний день остается ряд вопросов относительно показаний к выполнению этого исследования, его значения в различных клинических ситуациях, влияния высокого уровня ФДС на репродуктивные исходы лечения бесплодия с применением ВРТ, а также эффективности хирургических и терапевтических методов в восстановлении целостности генетического материала сперматозоидов. Таким образом, в настоящий момент необходимы дальнейшие крупные рандомизированные исследования для устранения недостатка данных и полноценной интеграции теста определения ФДС в повседневную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ефремов Е.А., Касатонина Е.В. Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):48–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53
Efremov E.A., Kasatonova E.V. Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(3):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53
- Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Красняк С.С. и др. Роль антиоксидантов в улучшении параметров эякулята и клинических исходов у бесплодных пар. Экспериментальная и клиническая урология 2017;2:61–5.
Efremov E.A., Kasatonova E.V., Krasnyak S.S. et al. The role of antioxidants in improving the parameters of ejaculate and clinical outcomes in infertile couples. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2017;2:61–5. (In Russ.).
- Louis J.F., Thoma M.E., Sørensen D.N. et al. The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: evidence from a nationally representative sample. Andrology 2013;1(5):741–8. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00110.x
- 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. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2019;(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
- Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z. et al. Male infertility. EAU Guideline. 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#8>.
- Hamada A., Esteves S.C., Nizza M., Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. Int Braz J Urol 2012;38(5):576–94. DOI: 10.1590/s1677-55382012000500002
- Esteves S.C., Agarwal A. Novel concepts in male infertility. Int Braz J Urol 2011;37(1):5–15. DOI: 10.1590/s1677-55382011000100002
- Esteves S.C., Agarwal A., Cho C.L., Majzoub A. A Strengths-Weaknesses-Opportunities-Threats (SWOT) analysis on the clinical utility of sperm DNA fragmentation testing in specific male infertility scenarios. Trans Androl Urol 2017;6(Suppl 4):S734–S60. DOI: 10.21037/tau.2017.08.20
- Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management — meta-analyses. Reprod Biomed Online 2018;37(3):315–26. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.06.023
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кызласов П.С. и др. Структурные нарушения хроматина сперматозоидов. Патофизиологические аспекты. Клиническая значимость. Вестник урологии 2021;9(1):95–104. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104
Korshunov M.N., Korshunova E.S., Kyzlasov P.S. et al. Structural disorders of the sperm chromatin. Pathophysiological aspects. Clinical relevance. Vestnik urologii = Urology Herald 2021;9(1):95–104. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104
- Gill K., Jakubik J., Rosiak-Gill A. et al. Utility and predictive value of human standard semen parameters and sperm DNA dispersion for fertility potential. Int J Environ Res Public Health 2019;16(11):2004. DOI: 10.3390/ijerph16112004
- Dada R. Sperm DNA damage diagnostics: when and why. Transl Androl Urol 2017;6(Suppl 4):S691–S4. DOI: 10.21037/tau.2017.05.26
- Esteves S.C., Zini A., Coward R.M. et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. Andrologia 2021;53(2):e13874. DOI: 10.1111/and.13874
- Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифалин Е.А. и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(4):26–33. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-4-26-33
Rudneva S.A., Bragina E.E., Arifulin E.A. et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with impaired spermatogenesis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(4):26–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2014-4-26-33

15. Авадиева Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике. Вестник урологии 2019;7(1):7–11. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-7-11
Avadieva N.E. The use of DNA semen fragmentation in andrological practice. Vestnik urologii = Urology Herald 2019;7(1):7–11. (In Russ.). DOI:10.21886/2308-6424-2019-7-1-7-11
16. Cho C.L., Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: concise practice recommendations. Transl Androl Urol 2017;6(Suppl 4):S366–S73. DOI: 10.21037/tau.2017.07.28
17. Esteves S.C., Santi D., Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. Andrology 2020;8(1):53–81. DOI: 10.1111/andr.12724
18. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. Heavy cigarette smoking and alcohol consumption are associated with impaired sperm parameters in primary infertile men. Asian J Androl 2019;21(5):478–85. DOI: 10.4103/aja.aja_110_18
19. Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. Eur Urol 2016;70(4):635–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.010
20. Mostafa R.M., Nasrallah Y.S., Hassan M.M. et al. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. Andrologia 2018;50(3):e12910. DOI: 10.1111/and.12910
21. Fraga C.G., Motchnik P.A., Wyrobek A.J. et al. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. Mutat Res 1996;351(2):199–203. DOI: 10.1016/0027-5107(95)00251-0
22. Gunes S., Metin Mahmutoglu A., Arslan M.A., Henkel R. Smoking-induced genetic and epigenetic alterations in infertile men. Andrologia 2018;50(9):e13124. DOI: 10.1111/and.13124
23. Ranganathan P., Rao K.A., Thalaivarasai Balasundaram S. Deterioration of semen quality and sperm-DNA integrity as influenced by cigarette smoking in fertile and infertile human male smokers – a prospective study. J Cell Biochem 2019;120(7):11784–93. DOI: 10.1002/jcb.28458
24. Vande Loock K., Ciardelli R., Decordier I. et al. Preterm newborns show slower repair of oxidative damage and paternal smoking associated DNA damage. Mutagenesis 2012;27(5):573–80. DOI: 10.1093/mutage/ges022
25. Aboulmaouhib S., Madkour A., Kaarouch I. et al. Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage. Andrologia 2018;50(3):e12926. DOI: 10.1111/and.12926
26. Lee K.M., Ward M.H., Han S. et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. Leuk Res 2009;33(2):250–58. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.06.031
27. Kumar S.B., Chawla B., Bisht S. et al. Tobacco use increases oxidative DNA damage in sperm – possible etiology of childhood cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(16):6967–72. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.16.6967
28. Verhaeghe F., Di Pizio P., Bichara C. et al. Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile men. Reprod Biomed Online 2020;40(2):270–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.11.002
29. Radwan M., Jurewicz J., Merez-Kot D. et al. Sperm DNA damage-the effect of stress and everyday life factors. Int J Impot Res 2016;28(4):148–54. DOI: 10.1038/ijir.2016.15
30. Schmid T.E., Eskenazi B., Baumgartner A. et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. Hum Reprod 2007;22(1):180–7. DOI: 10.1093/humrep/del338
31. Jurewicz J., Hanke W., Radwan M., Bonde J.P. Environmental factors and semen quality. Int J Occup Med Environ Health 2009;22(4):305–29. DOI: 10.2478/v10001-009-0036-1
32. Lafuente R., García-Blázquez N., Jacquemin B., Checa M.A. Outdoor air pollution and sperm quality. Fertil Steril 2016;106(4):880–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.022
33. Radwan M., Jurewicz J., Polańska K. et al. Exposure to ambient air pollution – does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? Ann Hum Biol 2016;43(1):50–6. DOI: 10.3109/03014460.2015.1013986
34. Rubes J., Selevan S.G., Evenson D.P. et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. Hum Reprod 2005;20(10):2776–83. DOI: 10.1093/humrep/dei122
35. Jeng H.A., Pan C.H., Chao M.R. et al. Sperm quality and DNA integrity of coke oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. Int J Occup Med Environ Health 2016;29(6):915–26. DOI: 10.13075/ijomh.1896.00598
36. Rubes J., Selevan S.G., Sram R.J. et al. *GSTM1* genotype influences the susceptibility of men to sperm DNA damage associated with exposure to air pollution. Mutat Res 2007;625(1–2):20–8. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.05.012
37. Evenson D.P., Wixon R.L. Environmental toxicants cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®). Toxicol Appl Pharmacol 2005;207(2 Suppl):532–7. DOI: 10.1016/j.taap.2005.03.021
38. Jamal F., Haque Q.S., Singh S., Rastogi S.K. The influence of organophosphate and carbamate on sperm chromatin and reproductive hormones among pesticide sprayers. Toxicol Ind Health 2016;32(8):1527–36. DOI: 10.1177/0748233714568175
39. Miranda-Contreras L., Cruz I., Osuna J.A. et al. [Effects of occupational exposure to pesticides on semen quality of workers in an agricultural community of Merida state, Venezuela (In Spanish)]. Invest Clin 2015;56(2):123–36.
40. Sánchez-Peña L.C., Reyes B.E., López-Carrillo L. et al. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. Toxicol Appl Pharmacol 2004;196(1):108–13. DOI: 10.1016/j.taap.2003.11.023
41. Gandhi J., Hernandez R.J., Chen A. et al. Impaired hypothalamic-pituitary-testicular axis activity, spermatogenesis, and sperm function promote infertility in males with lead poisoning. Zygote 2017;25(2):103–10. DOI: 10.1017/S0967199417000028
42. Zhou D.D., Hao J.L., Guo K.M. et al. Sperm quality and DNA damage in men from Jilin Province, China, who are occupationally exposed to ionizing radiation. Genet Mol Res 2016;15(1):gmr.15018078. DOI: 10.4238/gmr.15018078
43. Zhu W.J., Qiao J. [Male reproductive toxicity of bisphenol A (In Chinese)]. Zhonghua Nan Ke Xue 2015;21(11):1026–30.
44. Jurewicz J., Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. Int J Occup Med Environ Health 2011;24(2):115–41. DOI: 10.2478/s13382-011-0022-2
45. Bujan L., Walschaerts M., Brugnol F. et al. Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network. Fertil Steril 2014;102(3):667–74.e.3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.008
46. O'Flaherty C., Vaisheva F., Hales B.F. et al. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. Hum Reprod 2008;23(5):1044–52. DOI: 10.1093/humrep/den081
47. Smit M., van Casteren N.J., Wildhagen M.F. et al. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. Hum Reprod 2010;18(8):77–83. DOI: 10.1093/humrep/deq104
48. Ståhl O., Eberhard J., Jepson K. et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. Hum Reprod 2006;21(12):3199–205. DOI: 10.1093/humrep/del292
49. Корнеев И.А., Мацуева И.А. Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение. Урологические ведомости 2021;11(2):153–62. DOI: 10.17816/uroved61509
Korneyev I.A., Matsueva I.A. Male infertility, metabolic syndrome and obesity. Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports (St. Petersburg) 2021;11(2):153–62. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved61509

50. Faure C., Dupont C., Baraibar M.A. et al. In subfertile couple, abdominal fat loss in men is associated with improvement of sperm quality and pregnancy: a case-series. *PLoS One* 2014;9(2):e86300. DOI: 10.1371/journal.pone.0086300
51. Jurewicz J., Radwan M., Sobala W. et al. Dietary patterns and their relationship with semen quality. *Am J Mens Health* 2018;12(3):575–83. DOI: 10.1177/1557988315627139
52. Morrison C.D., Brannigan R.E. Metabolic syndrome and infertility in men. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):507–15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006
53. Sharma R., Agarwal A., Harlev A., Esteves S.C. A meta-analysis to study the effects of body mass index on sperm DNA fragmentation index in reproductive age men. *Fertil Steril* 2017;108(3):e138–e9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.417
54. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl* 2016;18(2):186–93. DOI: 10.4103/1008-682X.170441
55. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol* 2012;9(12):678–90. DOI: 10.1038/nrurol.2012.197
56. Hamada A., Esteves S.C., Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol* 2013;10(1):26–37. DOI: 10.1038/nrurol.2012.198
57. Zini A., Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.016
58. Esteves S.C., Gosálvez J., López-Fernández C. et al. Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility. *Int Urol Nephrol* 2015;47(9):1471–7. DOI: 10.1007/s11255-015-1053-6
59. Lira Neto F.T., Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocelectomy on sperm DNA degradation index fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(3): 696–712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003
60. Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583–603. DOI: 10.1007/s11255-018-1839-4
61. Cantoro U., Polito M., Muzzonigro G. Reassessing the role of subclinical varicocele in infertile men with impaired semen quality: a prospective study. *Urology* 2015;85(4):826–30. DOI: 10.1016/j.urology.2015.01.015
62. Kim H.J., Seo J.T., Kim K.J. et al. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2016;48(6):654–61. DOI: 10.1111/and.12495
63. García-Peirão A., Ribas-Maynou J., Oliver-Bonet M. et al. Multiple determinations of sperm DNA fragmentation show that varicocelectomy is not indicated for infertile patients with subclinical varicocele. *BioMed Res Int* 2014;2014:181396. DOI: 10.1155/2014/181396
64. Ni K., Steger K., Yang H. et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology* 2016;4(5):816–24. DOI: 10.1111/andr.12210
65. Agarwal A., Rana M., Qiu E. et al. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia* 2018;50(11):e13126. DOI: 10.1111/and.13126
66. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата «Простатилен® АЦ» на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(3):54–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58
- Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.К. Effect of Prostatilen® AC on sperm DNA fragmentation during treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and concomitant disorders of the reproductive function. *Andrologia i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(3):54–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58
67. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января – марта 2021 года. *Вестник урологии* 2021;9(2):142–9. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149
- Rogozin D.S. Male fertility: a review of the publications from January – March 2021. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(2):142–9. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149
68. Buck Louis G.M., Sundaram R., Schisterman E.F. et al. Semen quality and time to pregnancy: the longitudinal investigation of fertility and the environment study. *Fertil Steril* 2014;101(2):453–62. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.022
69. Carlini T., Paoli D., Pelloni M. et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2017;34(1):58–65. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.09.014
70. Рыжков А.И., Шорманов И.С., Соколова С.Ю. Фрагментация ДНК сперматозоидов. Есть ли связь с основными параметрами спермы и возрастом? *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;4:58–64. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64
- Ryzhkov A.I., Shormanov I.S., Sokolova S.Yu. Fragmentation of sperm DNA. Is there a connection with basic sperm parameters and age? *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020(4):58–64. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64
71. Evenson D.P., Djira G., Kasperson K., Christianson J. Relationships between the age of 25,445 men attending infertility clinics and sperm chromatin structure assay (SCSA®) defined sperm DNA and chromatin integrity. *Fertil Steril* 2020;114(2):311–20. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.028
72. Sakkas D., Alvarez J.G. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril* 2010;93(4):1027–36. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.046
73. Rima D., Shiv B.K., Bhavna C. et al. Oxidative stress induced damage to paternal genome and impact of meditation and yoga – can it reduce incidence of childhood cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(9):4517–25.
74. De Iuliis G.N., Thomson L.K., Mitchell L.A. et al. DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biol Reprod* 2009;81(3): 517–24. DOI: 10.1095/biolreprod.109.076836
75. Muratori M., Tamburrino L., Marchiani S. et al. Investigation on the origin of sperm DNA fragmentation: role of apoptosis, immaturity and oxidative stress. *Mol Med* 2015;21(1):109–22. DOI: 10.2119/molmed.2014.00158
76. Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam M.K. et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J Mens Health* 2019;37(3):296–312. DOI: 10.5534/wjmh.190055
77. Chengyong W., Man Y., Mei L. et al. GSTM1 null genotype contributes to increased risk of male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(8):837–45. DOI: 10.1093/humrep/del338
78. Majzoub A., Agarwal A., Esteves S.C. Understanding sperm DNA fragmentation. *Trans Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S535–S8. DOI: 10.21037/tau.2017.04.27
79. Champroux A., Torres-Carreira J., Gharagozloo P. et al. Mammalian sperm nuclear organization: resiliencies and vulnerabilities. *Basic Clin Androl* 2016;26:17. DOI: 10.1186/s12610-016-0044-5
80. Gosálvez J., López-Fernández C., Fernández J.L. et al. Unpacking the mysteries of sperm DNA fragmentation: ten frequently asked questions. *J Rep Biotech Fertil* 2015;4. DOI: 10.1177/2058915815594454
81. Oleszczuk K., Augustinsson L., Bayat N. et al. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained

- infertile couples. *Andrology* 2013;1(3):357–60. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00041.x
82. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
 83. Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* 2012;27(10):2908–17. DOI: 10.1093/humrep/des261
 84. McQueen D.B., Zhang J., Robins J.C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019;112(1):54–60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003
 85. Tan J., Taskin O., Albert A., Bedaiwy M.A. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2019;38(6):951–60. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.029
 86. Zidi-Jrah I., Hajlaoui A., Mougou-Zerelli S. et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2016;105(1):58–64. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.041
 87. Ribas-Maynou J., Benet J. Single and double strand sperm DNA damage: different reproductive effects on male fertility. *Genes (Basel)* 2019;10(2):105. DOI: 10.3390/genes10020105
 88. Vandekerckhove F.W., De Croo I., Gerris J. et al. Sperm chromatin dispersion test before sperm preparation is predictive of clinical pregnancy in cases of unexplained infertility treated with intrauterine insemination and induction with clomiphene citrate. *Front Med* 2016;3:63. DOI: 10.3389/fmed.2016.00063
 89. Chen Q., Zhao J.Y., Xue X., Zhu G.X. The association between sperm DNA fragmentation and reproductive outcomes following intrauterine insemination, a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2019;86:50–5. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.03.004
 90. Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Белоусов В.Я. Прогностическая значимость фрагментации ДНК сперматозоидов в отношении исходов вспомогательных репродуктивных технологий. *Урологические ведомости* 2015;5(1):39. DOI: 10.17816/uroved5139-39
Borovets S.Y., Al-Shukri S.K., Belousov V.Y. Prognostic significance of sperm DNA fragmentation in relation to outcomes of assisted reproductive technologies. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2015;5(1):39. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved5139-39
 91. Sugihara A., Van Avermaete F., Roelant E. et al. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;244:8–15. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.005
 92. Zhao J., Zhang Q., Wang Y., Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102:998–1005. e1008 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.033
 93. Xie P., Keating D., Parrella A. et al. Sperm genomic integrity by TUNEL varies throughout the male genital tract. *J Urol* 2020;203(4):802–8. DOI: 10.1097/JU.0000000000000659
 94. Gawecka J.E., Boaz S., Kasperson K. et al. Luminal fluid of epididymis and vas deferens contributes to sperm chromatin fragmentation. *Hum Reprod* 2015;30(12):2725–36. DOI: 10.1093/humrep/dev245
 95. Ambar R.F., Agarwal A., Majzoub A. et al. The use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in patients with high sperm DNA damage: a systematic review. *World J Mens Health* 2020;39(3):391–8. DOI: 10.5534/wjmh.200084
 96. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Способ лечения мужского бесплодия при высоком показателе ДНК-фрагментации эякуляторных сперматозоидов. Патент RU 2685797C1 от 23.04.2019.
Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Method of treating male infertility with high DNA fragmentation of ejaculatory sperm cell. Patent RU 2685797C1, dated 23.04.2019.
 97. Aitken R.J. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Trans Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S761–S4. DOI: 10.21037/tau.2017.09.13
 98. Bungum M., Bungum L., Lynch K.F. et al. Spermatozoa DNA damage measured by sperm chromatin structure assay (SCSA) and birth characteristics in children conceived by IVF and ICSI. *Int J Androl* 2012;35(4):485–90. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01222.x
 99. Koppen G., Azqueta A., Pourrut B. et al. The next three decades of the comet assay: a report of the 11th International Comet Assay Workshop. *Mutagenesis* 2017;32(3):397–408. DOI: 10.1093/mutage/gex002
 100. Sharma R.K., Sabanegh E., Mahfouz R. et al. TUNEL as a test for sperm DNA damage in the evaluation of male infertility. *Urology* 2010;76(6):1380–6. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.036
 101. Feijó C.M., Esteves S.C. Diagnostic accuracy of sperm chromatin dispersion test to evaluate sperm deoxyribonucleic acid damage in men with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2014;101(1):58–63.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.002
 102. Pratap H., Hottigoudar S.Y., Nichanahalli K.S., Chand P. Assessment of sperm deoxyribose nucleic acid fragmentation using sperm chromatin dispersion assay. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(2):45–9. DOI: 10.4103/jpp.JPP_187_16
 103. Evenson D.P. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA[®]) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim Reprod Sci* 2016;169:56–75. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2016.01.017
 104. Majzoub A., Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C. Sperm DNA fragmentation testing: a cross sectional survey on current practices of fertility specialists. *Transl Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S710–S9. DOI: 10.21037/tau.2017.06.21
 105. Dahan M.H., Mills G., Khoudja R. et al. Three hour abstinence as a treatment for high sperm DNA fragmentation: a prospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(1):227–33. DOI: 10.1007/s10815-020-01999-w
 106. Esteves S.C. Interventions to prevent sperm DNA damage effects on reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2019;1166:119–48. DOI: 10.1007/978-3-030-21664-1_8
 107. Pini T., Makloski R., Maruniak K. et al. Mitigating the effects of oxidative sperm DNA damage. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(7):589. DOI: 10.3390/antiox9070589
 108. Kopa Z., Keszthelyi M., Sofikitis N. Administration of antioxidants in the infertile male: when it may have a beneficial effect? *Curr Pharm Des* 2020;27(23):2665–8. DOI: 10.2174/1381612826666200303115552
 109. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Адьювантная антиоксидантная терапия у больных бесплодием при варикоцеле. *Урология* 2017;2(Suppl):64–72. DOI: 10.18565/urol.2017.2-supplement.64-72
Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility. *Urologiya = Urology* 2017;2(Suppl):64–72. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.2-supplement.64-72
 110. Gual-Frau J., Abad C., Amengual M.J. et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil (Camb)* 2015;18(3):225–9. DOI: 10.3109/14647273.2015.1050462
 111. Colacurci N., De Leo V., Ruvolo G. et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: a phase II clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:383. DOI: 10.3389/fendo.2018.00383



Вклад авторов

Ю.В. Олефир: разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования;

Е.А. Ефремов, А.В. Живулько: разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание текста статьи;

М.А. Родионов, Д.М. Попов: поиск и анализ публикаций по теме исследования;

Д.М. Монаков: анализ релевантных научных публикаций по теме, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Olefir: research design development, relevant literature search and analysis;

E.A. Efremov, A.R. Zhivulko: research design development, relevant literature search and analysis, article writing;

M.A. Rodionov, D.M. Popov: relevant literature search and analysis;

D.M. Monakov: analysis of relevant literature, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Олефир / Yu.V. Olefir: <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

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

М.А. Родионов / M.A. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0002-4145-0185>

А.Р. Живулько / A.R. Zhuvilko: <https://orcid.ru/0000-0002-1651-4343>

Д.М. Монаков / D.M. Monakov: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. Research was performed without external funding

Прогестерон и предстательная железа: история научного изучения и современный взгляд на проблему

Е.А. Греков¹, И.А. Тюзиков², А.В. Смирнов³

¹Клиника "Hormone Life"; Россия, 123022 Москва, ул. 1905 года, 23;

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

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

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

С момента открытия и до недавнего времени научно-практический интерес к прогестерону существовал исключительно в рамках женской репродуктивной эндокринологии, акушерства и гинекологии. При этом потенциальная роль прогестерона в мужской эндокринной, репродуктивной и мочеполовой системах (с позиций исторически сложившейся трактовки данного полового стероидного гормона только лишь как женского стероида с преимущественно репродуктивными и антипролиферативными эффектами) долгие десятилетия оставалась в тени исследований. Однако в течение последних двух десятилетий стали накапливаться интересные данные о том, что прогестерон столь же важен для мужчин, как и для женщин. Более того, у обоих полов прогестерон выполняет не только «классические» (репродуктивные) функции, но и обладает широчайшим спектром так называемых неклассических (не репродуктивных) эффектов, позволяющих называть его своеобразным «серым кардиналом» стероидогенеза. В обзорной статье на основе данных доступной литературы рассматриваются общие и частные вопросы эндокринологии прогестерона в мужском организме. Более подробно освещены вопросы физиологической роли прогестерона в поддержании гормонально-метаболического статуса предстательной железы и механизмы его участия в патогенезе различных заболеваний предстательной железы.

Ключевые слова: прогестерон, предстательная железа, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы

Для цитирования: Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Прогестерон и предстательная железа: история научного изучения и современный взгляд на проблему. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):36–47. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-36-47

Progesterone and prostate: a history of scientific study and the modern view of the problem

E.A. Grekov¹, I.A. Tyuzikov², A.V. Smirnov³

¹"Hormone Life" Clinic; 23 1905 Goda St. Moscow 123022, Russia;

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

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

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

From the moment of discovery until recently, scientific and practical interest in progesterone has been focused exclusively on female reproductive endocrinology and obstetrics and gynecology. At the same time, the potential role of progesterone in the male endocrine, reproductive and genitourinary systems from the standpoint of the historically established interpretation of this sex steroid hormone only as a female steroid with predominantly reproductive and antiproliferative effects has remained in the shadow of research for many decades. However, over the past two decades, interesting data has begun to accumulate that progesterone is just as important for men as for women. Moreover, in both sexes progesterone performs not only classical (reproductive) effects, but also has a wide range of so-called non-classical (non-productive) effects, which make it possible to call it a kind of "gray cardinal" of steroidogenesis. In the review article, based on the available literature, general and particular issues of endocrinology of progesterone

in the male body are considered. The questions of the physiological role of progesterone in maintaining the hormonal and metabolic status of the prostate gland and the mechanisms of its participation in the pathogenesis of various prostate diseases are covered in more detail.

Keywords: progesterone, prostate gland, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

For citation: Grekov E.A., Tyuzikov I.A., Smirnov A.V. Progesterone and prostate: a history of scientific study and the modern view of the problem. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):36–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-36-47

Введение

С филогенетической точки зрения стероидный гормон прогестерон (прегн-4-ен-3,20-дион) и его эффекты, реализуемые через специфические рецепторы к прогестерону (РП), в процессе эволюции животного мира впервые появляются у птиц и впоследствии — у млекопитающих, у которых прогестерон играет важную роль в регуляции функций яйцеводов, включая яйцекладку, в матке, включая поддержание беременности, и в молочной железе, включая лактацию [1, 2]. У разных видов птиц и млекопитающих (в том числе у человека) прогестерон опосредует разнообразные эффекты, касающиеся дифференциации функций органов-мишеней, главным образом в репродуктивной системе. Поэтому неудивительно, что основной интерес к эндокринологии прогестерона до недавнего времени был связан исключительно с женской репродуктивной физиологией и медициной, а потенциальная роль прогестерона в мужской эндокринной системе, как и медицинские показания к применению препаратов прогестерона (который по-прежнему в большинстве энциклопедий и учебников трактуется только лишь как женский половой гормон с преимущественно репродуктивными эффектами), долгие десятилетия оставались в тени исследований. Одной из причин такого положения может быть распространенное мнение, что прогестерон является лишь физиологически неважным промежуточным продуктом стероидогенеза у мужчин, который непосредственно не трансформируется в тестостерон — ключевой половой стероид у мужчин, и поэтому его физиологическая роль в мужском организме с клинической точки зрения не столь существенна. Однако современная теория стероидогенеза показывает ошибочность такой точки зрения [3].

В последние десятилетия роль прогестерона как важного модулятора мужской эндокринной системы становится все более очевидной. К настоящему времени известно, что прогестерон является важным половым стероидным гормоном не только у женщин, но и у мужчин, существенно влияющим на процессы сперматогенеза (включая регуляцию акросомальной реакции сперматозоидов) и стероидогенеза (биосинтеза тестостерона) в клетках Лейдига яичек [4–6].

Другие уже известные эффекты прогестерона у мужчин включают его влияние на центральную нервную систему (ЦНС) (в основном опосредуемое метаболитами прогестерона с 5α -восстановлением в виде так называемых нейростероидов), ингибиторный эффект в отношении секреции гонадотропинов, улучшение сна и влияние на опухоли в ЦНС (менингиома, фиброма), на поведение, сексуальную функцию, функцию почек и водно-электролитный обмен, метаболизм жировой ткани, а также регуляторные эффекты в отношении иммунной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной и дыхательной систем, включая протекторные эффекты в отношении цитокинового шторма и легочного дистресс-синдрома у мужчин с коронавирусной инфекцией, что является крайне актуальной проблемой в настоящее время [7–10].

Модуляция эффектов прогестерона во многом определяется большой фармакодинамической вариабельностью молекулы прогестерона и его рецепторного аппарата в клетках-мишенях. Причина этого заключается в том, что у обоих полов эффекты прогестерона опосредуются не только через классический геномный (медленный) рецепторный ядерный аппарат, представленный 2 подтипами РП (тип А (РП-А) и тип В (РП-В), при этом РП-В являются положительным регулятором эффектов прогестерона, в то время как РП-А обеспечивают антагонистические эффекты), а также негеномными (быстрыми) путями регуляции посредством различных молекулярно-биологических механизмов [11].

Краткая общая эндокринология прогестерона

Биохимическим предшественником прогестерона в цепи стероидогенеза в надпочечниках и гонадах является прегненолон (реакция трансформации катализируется 3β -гидроксистероиддегидрогеназой), основными метаболитами прогестерона в сыворотке крови являются 17α -ОН-прогестерон (катализируется 17α -гидроксилазой, или цитохромом CYP17) и 11 -дезоксикортикостерон (катализируется 21 -гидроксилазой, или цитохромом CYP21), а в моче — прегнандиол соответственно [12]. Согласно современной схеме стероидогенеза, 17α -ОН-прогестерон способен далее метаболизироваться в 11 -дезоксикортизол (катализируется также 21 -гидроксилазой, или цитохромом

СУР21), который, в свою очередь, переходит в кортизол (реакция катализируется 11 β -гидроксилазой, или цитохромом СУР11В1), а также андростендион и дегидроэпиандростерон (промежуточные стероиды в биосинтезе андрогенов и эстрогенов), что подтверждает фундаментальную важность прогестерона для поддержания гомеостаза всех стероидных гормонов независимо от гендерных различий (рис. 1) [13].

Фермент 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа был идентифицирован в стероидсинтезирующих клетках коры надпочечников, яичек и яичников человека, что подтверждает наличие надпочечникового и гонадного (тестикулярного) синтеза прогестерона у мужчин с последующей секрецией гормона непосредственно в системный кровоток [13].

Согласно имеющимся данным, референсный диапазон уровней сывороточного прогестерона у взрос-

слых мужчин составляет в среднем 0,13–0,97 нг/мл, а некоторые авторы сообщили о среднем уровне прогестерона в сыворотке крови $0,18 \pm 0,03$ нг/мл для мужчин ($n = 7$) и $0,21 \pm 0,05$ нг/мл для молодых женщин в фолликулярной фазе ($n = 8$), что позволило сделать вывод о том, что сывороточные уровни прогестерона практически не отличаются у здоровых молодых мужчин и здоровых женщин репродуктивного возраста [14]. В. R. Winkelmann и соавт. (2001) проанализировали образцы сыворотки крови 1015 мужчин в возрасте 20–90 лет и 330 женщин в постменопаузе в возрасте 50–90 лет с помощью радиоиммунологического анализа с целью определения уровня прогестерона и установили, что средний уровень сывороточного прогестерона у мужчин составляет $1,21 \pm 0,41$ нмоль/л, а у женщин – $1,24 \pm 1,18$ нмоль/л, т. е. различий в уровне прогестерона у мужчин и женщин в постменопаузе не было (рис. 2) [15].

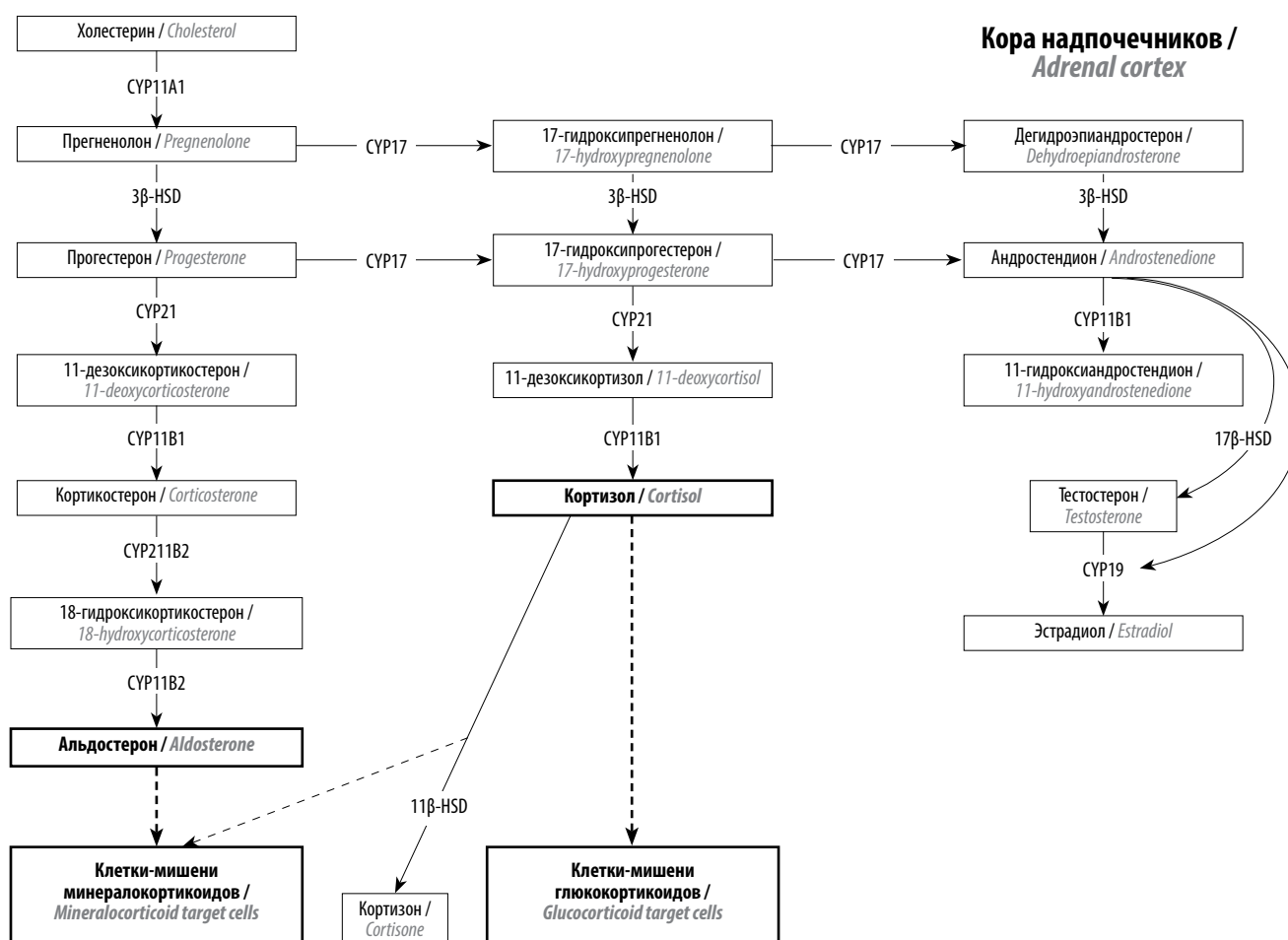


Рис. 1. Современная схема стероидогенеза [12, 13]. Условные обозначения ферментов трансформации (новая и старая номенклатуры): CYP11A1 – 20,22-десмолаза; CYP11B1 – 11 β -гидроксилаза; CYP11B2 – 18-гидроксилаза; CYP17 – 17 α -гидроксилаза; CYP19 – ароматаза; CYP21 – 21-гидроксилаза; 3 β -HSD – 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа; 11 β -HSD – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа; 17 β -HSD – 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа

Fig. 1. Current diagram of steroid production [12, 13]. Identification of transformation enzymes (new and old nomenclatures): CYP11A1 – 20,22-desmolase; CYP11B1 – 11 β -hydroxylase; CYP11B2 – 18-hydroxylase; CYP17 – 17 α -hydroxylase; CYP19 – aromatase; CYP21 – 21-hydroxylase; 3 β -HSD – 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; 11 β -HSD – 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase; 17 β -HSD – 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase

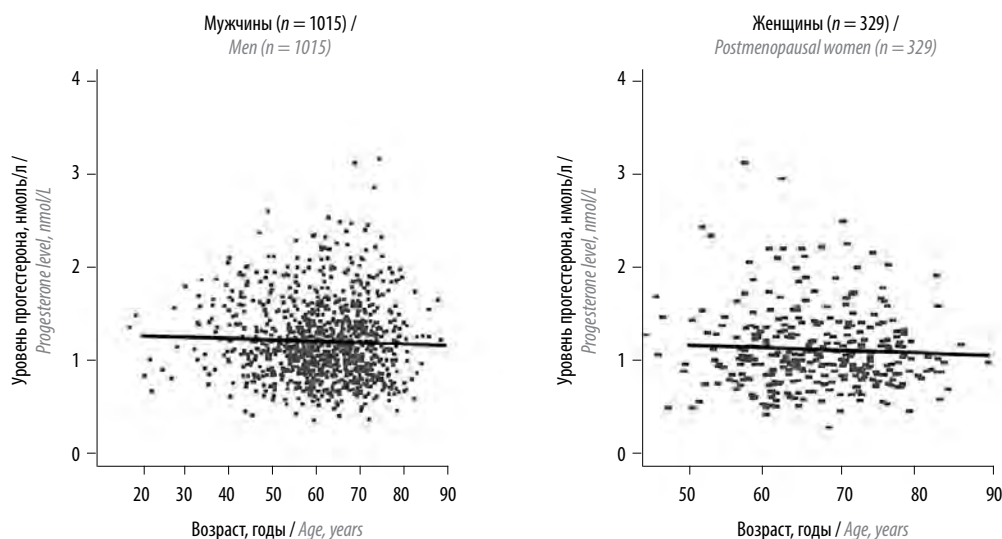


Рис. 2. Возрастная динамика сывороточных уровней прогестерона у мужчин и женщин в постменопаузе [15]

Fig. 2. Age dynamics of serum progesterone level in men and postmenopausal women [15]

Как и в случае других стероидных гормонов, «классическая» парадигма действия прогестерона на клетки-мишени заключается в том, что внутриклеточные (цитоплазматические) РП связываются с прогестероном для модуляции экспрессии соответствующих генов в ядрах клеток-мишеней. Два типа РП (А и В) представлены альтернативными промоторами только одного гена, расположенного на хромосоме 11 q22–23. РП-В содержат 933 аминокислоты, в то время как РП-А представляют собой «усеченную версию», в которой отсутствуют начальные 164 аминокислоты. Данные *in vitro* показывают, что изоформа РП-А необходима для противодействия пролиферации, вызванной как эстрогенами, так и активацией РП-В, при этом клеточное соотношение РП-А/РП-В, вероятно, является важным фактором, определяющим тканеспецифическое действие прогестерона [16]. При «классическом» (геномном) механизме действия прогестерон способен регулировать экспрессию более 1800 генов в различных клетках-мишенях, что существенно больше, чем эстрогены и андрогены по отдельности (около 600 и 250 генов соответственно) и даже вместе взятые [17]. Помимо «классического» геномного (медленного) действия посредством двух изоформ ядерных РП были обнаружены быстрые (негеномные) эффекты прогестерона, не зависящие от ядерных рецепторов, предполагаемыми механизмами которых являются:

- способность прогестерона действовать непосредственно через различные подтипы клеточных рецепторов, связанных с мембраной (так называемые мембранные РП, относящиеся к семейству рецепторов адипонектина, впервые открытые

в 2003 г. в ооцитах рыб и включающие несколько подтипов);

- способность прогестерона легко трансформироваться в другие стероиды, регулировать активность важных стероидогенных ферментных систем (например, 5 α -редуктазы) и взаимодействовать с лигандом-партнером через непрогестероновые рецепторы (в частности, посредством влияния на глюкокортикоидные и андрогеновые рецепторы);
- способность прогестерона напрямую проникать в высоких концентрациях через цитоплазматическую мембрану клетки, влияя на ее текучесть [18, 19].

Примерами такого мембранно-зависимого негеномного действия прогестерона у мужчин являются, в частности, реакция конденсации головки сперматозоидов (акросомальная реакция); экспрессия рецепторов лютеинизирующего гормона и последующее влияние на биосинтез тестостерона в клетках Лейдига; взаимодействие с ГАМК-рецепторным комплексом в ЦНС, включая седативное, снотворное и анестезирующее действие; взаимодействия с другими гормонами в жировой ткани (липолиз/липогенез), почках (регуляция натрийуреза) и предстательной железе (доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), рак предстательной железы (РПЖ)), в тканях которой выявлены повышенные концентрации прогестерона. Все это позволяет предположить, что часть эффектов прогестерона у мужчин являются медленными геномными, связанными с ядерными РП, а часть — быстрыми и, следовательно, негеномно опосредованными, зависящими от активности мембранных РП (см. таблицу) [20, 21].

Основные мишени прогестерона у мужчин (на основе [16–21])

Main progesterone targets is men (on the base of [16–21])

Геномные мишени Genomic targets	Негеномные мишени Non-genomic targets
- ЦНС (нейростероиды, метаболиты) CNS (neurosteroids, metabolites) - Опухоли ЦНС (менингиомы, фибромы) CNS tumors (meningiomas, fibromas) - Блокада гонадотропинов Gonadotropin inhibition - Сперматогенез Spermatogenesis - Органы дыхания Respiratory organs - Предстательная железа (патогенез ДГПЖ, РПЖ) Prostate (BPH pathogenesis, prostate cancer) - Регуляция аппетита и контроль веса Appetite regulation and weight control - Углеводный (инсулиновый) обмен Carbohydrate (insulin) metabolism - Эндотелиальная функция Endothelial function	- Капситация сперматозоидов/акросомная реакция Sperm capacitation/acrosome reaction - Экспрессия рецептора лютеинизирующего гормона на внешней мембране клеток Лейдига Luteinizing hormone receptor expression on cell outer membrane - Синтез тестостерона клетками Лейдига Testosterone production by Leydig cells - Увеличение концентрации рецепторов к прогестерону в предстательной железе Increase in progesterone receptors in the prostate - ЦНС (нейростероиды, метаболиты) CNS (neurosteroids, metabolites) - Почки Kidneys - Жировая ткань Fatty tissue

Примечание. ЦНС — центральная нервная система; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; РПЖ — рак предстательной железы.

Note. CNS — central nervous system; BPH — benign prostatic hyperplasia

Роль сигналов прогестерона в эндокринологии предстательной железы

В настоящее время предстательная железа рассматривается как гормонально-активный орган, который, с одной стороны, является гормонозависимым, а с другой стороны, гормоносинтезирующим за счет наличия в ней нейросекреторных клеток (апудоцитов), являющихся неотъемлемой частью диффузной нейроэндокринной системы, или APUD-системы, организма человека [22]. Кроме того, в железистом эпителии и стромальной ткани предстательной железы происходит активный периферический метаболизм ряда гормонов, прежде всего половых стероидов (трансформация в железистом эпителии тестостерона в 5 α -дигидротестостерон (или андростанолон) — биологически более активную форму тестостерона, образующуюся под воздействием изоформ ферментов семейства 5 α -редуктазы и являющуюся основным внутрипростатическим андрогеном; дальнейший метаболизм 5 α -дигидротестостерона с образованием 3 α - и 3 β -адиолов; интракринный автономный синтез тестостерона и эстрогенов из поступающего дегидроэпиандростерона, а также стромальная ароматизация андрогенов в эстрогены) (рис. 3) [23].

Несмотря на то что ключевыми половыми стероидами, регулирующими работу предстательной железы, традиционно считаются андрогены, экспрессия рецепторов к которым превалирует в железистом эпителии, и эстрогены, оказывающие преимущественное влияние на фиброзно-мышечную строму, прогестерон

также принимает участие в гормональной регуляции органа. Экспрессия РП в предстательной железе выявлена как в эпителии, так и в строме, но прогестероновые сигналы в строме оказывают более существенное влияние на гормональный баланс в железе. Показано, что прогестерон подавляет пролиферацию стромальных клеток и благоприятное для опухоли микроокружение в предстательной железе, а также регулирует дифференцировку стромы и потенциально предотвращает ее избыточную реакцию на иммунные и гормональные сигналы [24].

Доказано, что прогестерон является важным модулятором экспрессии эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в предстательной железе, а также конкурирует с андрогенами за их рецепторы, т. е. проявляет локальные потенциально антиандрогенные эффекты [25]. Прогестерон в ткани предстательной железы выполняет функции природного ингибитора 5 α -редуктазы эпителии и ароматаз стромы, препятствуя тем самым развитию гиперплазии предстательной железы и ингибируя активность стромы, что позволяет рассматривать его как естественный простатический ингибитор пролиферации [25]. При этом антипролиферативные эффекты прогестерона в предстательной железе могут реализовываться опосредованно — через его природные негеномные противовоспалительные (антиглюкокортикоидные) свойства, реализуемые за счет ингибирования экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и позволяющие ему в физиологических концентрациях существенно снижать уровень провоспалительных

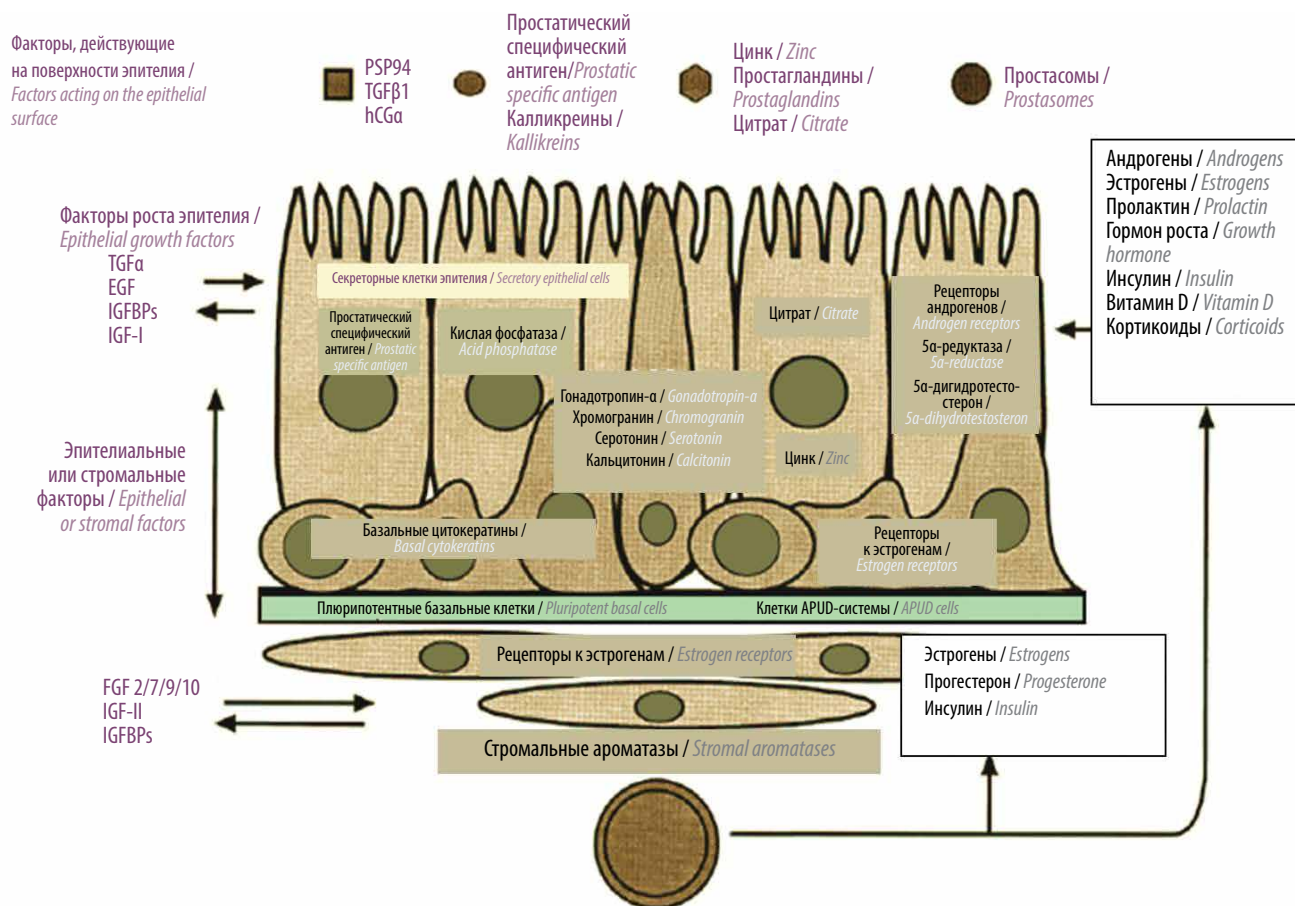


Рис. 3. Предстательная железа как гормонально-активный орган (адаптировано из [23]). PSP94 – простатический секреторный протеин; TGFβ1 – трансформирующий фактор роста β1; hCGα – человеческий хорионический гонадотропин α; TGFα – трансформирующий фактор роста α; EGF – эпителиальный фактор роста; IGFBPs – белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста; IGF-I – инсулиноподобный фактор роста I; FGF 2/7/9/10 – факторы роста фибробластов 2/7/9/10; IGF-II – инсулиноподобный фактор роста II

Fig. 3. Prostate as a hormonally active organ (adapted from [23]). PSP94 – prostate secretory protein 94; TGFβ1 – transforming growth factor β1; hCGα – human chorionic gonadotropin α; TGFα – transforming growth factor α; EGF – epithelial growth factor; IGFBPs – proteins binding insulin-like growth factors; IGF-I – insulin-like growth factor I; FGF 2/7/9/10 – fibroblast growth factors 2/7/9/10; IGF-II – insulin-like growth factor II

цитокинов и синтез простагландин в клетках и тканях (включая ткань предстательной железы), а хроническое субклиническое цитокиновое воспаление, как известно, является одним из универсальных механизмов патогенеза заболеваний предстательной железы [25, 26]. Поэтому, по мнению ряда исследователей, прогестерон и его рецепторный аппарат в предстательной железе могут быть потенциальными эффективными точками управления профильной патологией [26].

Роль прогестерона в патогенезе заболеваний предстательной железы

Клинические исследования показали более низкий уровень прогестерона крови у мужчин с ДГПЖ по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста, а также снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) типа α (ЭР-α) и повышение экспрессии андрогеновых рецепторов и РП в гиперплазированной ткани предстательной железы, что указывает на существенное

нарушение баланса всех половых стероидных гормонов в ткани железы при данном заболевании [27–29].

Некоторые авторы обнаружили у пациентов с РПЖ существенно более высокий уровень экспрессии РП по сравнению с больными с ДГПЖ, а также показали, что стромальные РП могут контролировать подвижность раковых клеток. В частности, при иммуногистохимическом исследовании 535 образцов тканей после радикальной простатэктомии по поводу РПЖ T. Grindstad и соавт. (2015, 2018) с помощью однофакторного анализа установили, что высокая плотность опухолевых клеток в целом ($p = 0,006$) и высокая плотность опухолевых стромальных клеток ($p = 0,045$), экспрессирующих РП, достоверно связаны с прогрессированием опухоли и клинической неудачей ее лечения. При многофакторном анализе установлено, что экспрессия РП в опухолевых клетках была независимым негативным прогностическим фактором клинической неудачи лечения РПЖ [30, 31].

L.V. Spirina и соавт. (2020) обследовали 97 пациентов с опухолевой патологией предстательной железы (42 пациента с ДГПЖ, 55 пациентов с местно-распространенным РПЖ) на предмет оценки уровня экспрессии в клетках опухолевых тканей ядерных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1, HIF-2, факторов роста VEGF, VEGFR2, CAIX, сигнальных белков Brn-3α, TRIM16, а также андрогеновых рецепторов, ЭР-α, ЭР-β и РП [32]. Результаты показали более выраженную экспрессию РП у пациентов с РПЖ по сравнению с пациентами с ДГПЖ, а уровень его мРНК зависел от экспрессии андрогеновых рецепторов, сигнальных белков Brn-3α и TRIM16, компонентов сигнального пути АКТ/mTOR и факторов роста. При низком уровне экспрессии РП отмечалось повышение экспрессии сигнального белка TRIM16 в опухолевых тканях. Усиление экспрессии РП сопровождалось подавлением активности сигнального каскада андрогеновых рецепторов и уровней мРНК сигнального белка Brn-3α в опухолевых тканях, что сопровождалось снижением уровня экспрессии мРНК ядерных факторов NF-κB, HIF-1 и факторов роста VEGF и VEGFR2. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимости экспрессии РП в развитии патологии предстательной железы [32].

Согласно результатам аналитического поперечного исследования K.N. Vega и соавт. (2020), направленного на оценку экспрессии ЭР-β, РП и фактора пролиферации Ki-67 при доброкачественных и злокачественных поражениях предстательной железы (26 случаев ДГПЖ и 13 случаев аденокарциномы предстательной железы), экспрессия ЭР-β наблюдалась во всех доброкачественных и злокачественных случаях, тогда как большинство злокачественных случаев (61,54 %) были отрицательными по экспрессии РП [33]. Эпителиальная экспрессия ЭР-β и РП была значительно выше при доброкачественных поражениях по сравнению со злокачественными. Злокачественные случаи показали значительно более высокую экспрессию фактора пролиферации Ki-67. Однако никакой достоверной связи между уровнем экспрессии изучаемых маркеров и оценкой РПЖ по шкале Глисона не обнаружено [33].

W. Li и R.J. Klein (2021) провели общегеномное ассоциативное исследование ДГПЖ с использованием данных 1942 случаев и 4730 контрольных данных из сети электронных медицинских записей и геномики (eMERGE) и дополнительно изучили 5109 случаев ДГПЖ и 161 911 контрольных случаев из британского Биобанка в качестве валидационной когорты [34]. В результате исследования для ДГПЖ обнаружено 35 значимых для всего генома вариантов экспрессии генов ($p < 5 \times 10^{-8}$), расположенных в 22 различных локусах. Авторы проверили 4 значимых варианта, расположенных в 4 разных локусах в когорте проверки:

rs8027714 в 15q11.2, rs8136152 в 22q13.2, rs10192133 в 2q24.2 и rs1237696 в 11q22.1. Локус rs1237696 представляет собой интронный вариант на хромосоме 11 в гене РП ($p = 4,21 \times 10^{-8}$; отношение шансов (95 % доверительный интервал): 1,36 (1,22–1,52)). По данным исследования, РП является важной лекарственной мишенью для лечения ДГПЖ [34].

В другом крупном общегеномном исследовании дополнительно было показано, что индуцированные прогестероном быстрые негеномные сигнальные пути при участии нескольких подтипов мембранных РП также могут коррелировать с прогрессированием РПЖ и прогнозом для пациента [35]. В частности, при всестороннем анализе всех генов, связанных с различными подтипами мембранных РП, в тканях РПЖ и изучении корреляции уровней их экспрессии с прогрессированием заболевания и результатами выживаемости пациентов было установлено, что, в частности, мембранный компонент-1 мембранного РП (PGRMC1) шире представлен во всех типах клеток РПЖ по сравнению с мембранным компонентом-2 аналогичного РП (PGRMC2). В опухолевых тканях (РПЖ) выявлена также экспрессия мембранного РП типа дельта (mPRδ) (или рецептора прогестина и адипоQ6 (PAQR6)), которая оказалась значительно повышенной, в то время как все остальные гены мембранных РП были в значительной степени супрессированы по сравнению с нормальными тканями предстательной железы. Несмотря на то что как повышенная экспрессия PAQR6, так и пониженная экспрессия рецептора прогестина и адипоQ5 (PAQR5) значительно коррелировали с патологическими стадиями РПЖ, только повышенная экспрессия PAQR6 была связана с морфологической оценкой по шкале Глисона, соотношением свободного и общего простатспецифического антигена и общей выживаемостью пациентов. Кроме того, повышенная экспрессия PAQR6 и сниженная активность PGR/PGRMC1 были в значительной степени связаны с быстрым рецидивом РПЖ. В тканях нейроэндокринного РПЖ экспрессия PAQR6 была значительно ниже, но экспрессия рецептора прогестина и адипоQ7/8 (PAQR7/8) была выше, чем в тканях кастрационно-резистентного РПЖ. Экспрессия рецептора прогестина и адипоQ8 (PAQR8) положительно коррелировала с уровнем экспрессии андрогеновых рецепторов. По мнению авторов, в данном исследовании впервые представлены подробные профили экспрессии генов мембранных РП в тканях первичного, кастрационно-резистентного и нейроэндокринного РПЖ. При этом повышенная экспрессия PAQR6 в тканях первичного РПЖ может быть новым прогностическим биомаркером прогрессирования заболевания, общей и безрецидивной выживаемости при РПЖ, а уровень экспрессии PAQR8 в тканях кастрационно-резистентного РПЖ является биомаркером активации андрогеновых рецепторов [35].

Стоит отметить, что из 7 генов мембранных РП, описанных в настоящее время, экспрессия гена *PAQR5* помимо предстательной железы широко представлена в нормальной ткани почек, но значительно снижена в тканях почечно-клеточной аденокарциномы, одновременно коррелируя со стадией опухоли, степенью дифференцировки опухоли, инвазии лимфатических узлов и метастазированием [36]. Снижение экспрессии гена *PAQR5* при раке почки объясняется повышенным метилированием соответствующей промоторной ДНК. Кроме того, экспрессия *PAQR5* обратно коррелировала с экспрессией трансформирующего фактора роста $\beta 1$, а лечение его аналогом значительно снижало уровень экспрессии гена *PAQR5*. В связи с этим, по мнению авторов, подтип *PAQR5* мембранных РП может рассматриваться как новый прогностический биомаркер светлоклеточной аденокарциномы почки [36].

Таким образом, по мнению ряда исследователей, в настоящее время накапливается научная база доказательных данных, убедительно свидетельствующих о ключевой роли РП в молекулярных событиях, влияющих на рост или сдерживание различных видов рака (молочной железы, эндометрия, предстательной железы, щитовидной железы, а также почек, лейомиомы и лейомиосаркомы). Эти знания должны привести к разработке новых стратегий борьбы с различными видами рака, включая препараты, классифицируемые как модуляторы РП или моноклональные антитела против некоторых ключевых белков, необходимых для распространения рака, путем подавления иммунного ответа. В настоящее время в литературе обсуждается уникальный иммуномодулирующий белок, называемый блокирующим фактором, индуцируемым прогестероном (PIBF). Роль этого белка, который уникален для быстрорастущих клеток, может быть ключом к пониманию того, как раковые клетки избегают механизмов иммунного контроля, а методы подавления экспрессии интрацитоплазматических изоформ данного белка могут сыграть значительную роль в борьбе со многими видами рака [37].

Возможности клинического применения препаратов прогестерона при заболеваниях предстательной железы

Первые публикации, посвященные клинической оценке эффективности и безопасности терапии ДГПЖ с применением синтетических аналогов прогестерона (прогестинов) у животных и человека, появились в научной литературе еще в середине XX в., но, к сожалению, многие из этих работ в настоящее время недоступны для полноценного цитирования ввиду их отсутствия в современных электронных базах данных [38–41].

Одним из первых синтетических прогестинов, тестирувавшихся для лечения ДГПЖ во многих странах

мира, был гестонорона (норгидроксипрогестерона) капроат, синтезированный в 1960 г. и доступный для медицинского применения с 1973 г. Он также известен под торговыми марками Depostat и Primostat и до сих пор используется в некоторых странах Европы (Чехия), а также доступен в ряде других стран мира (Япония, Китай, Мексика, Россия). Препарат вводится внутримышечно 1 раз в неделю в дозе 400 мг. Гестонорона капроат интенсивно изучался как препарат для лечения ДГПЖ и РПЖ в 1970-х годах, но, в отличие от применения при ДГПЖ, при РПЖ он довольно быстро был признан неэффективным [42–44]. Вместе с тем его эффективность и при ДГПЖ тоже не подтверждена крупными доказательными исследованиями. Так, одно из ранних исследований, в котором 39 пациентов с ДГПЖ получали гестонорона капроат, показало, что это не привело к каким-либо существенным различиям в количестве остаточной мочи и объеме предстательной железы по сравнению с контролем, а эффект препарата в отношении улучшения симптомов ДГПЖ был расценен как сомнительный [45].

Еще один синтетический прогестин — мегестрола ацетат — был синтезирован в 1971 г. и тестировался для лечения злокачественных новообразований (карцинома эндометрия, рак яичников, предстательной железы, молочной железы, почечно-клеточная карцинома, злокачественная меланома), а также пролиферативных заболеваний (гиперплазии эндометрия и ДГПЖ) [46]. В литературе того времени имеются указания, что РПЖ реагирует на мегестрола ацетат в дозах 120 мг/сут за счет подавления им синтеза гонадотропинов, ингибирования 5α -редуктазы и связывания с рецептором андрогенов в ткани опухоли. Кроме того, указывается, что мегестрола ацетат можно рассматривать как эффективную медицинскую альтернативу хирургическому лечению гиперплазии эндометрия или ДГПЖ [46].

В отечественной литературе прошлого века опыт применения гидроксипрогестерона капроата в виде ректального фонофореза при лечении ДГПЖ описывают В.Т. Карпушин и В.В. Сапожников (1981), а также В.Д. Григорьева и соавт. (1984) [47, 48].

В одном из немногих двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности синтетических прогестинов при ДГПЖ 80 пациентам с данной патологией однократно внутримышечно вводили 150 мг пролонгированного прогестина депо-мидроксипрогестерона ацетата (ДМПА) (депо-провера) или плацебо [49]. Концентрация сывороточного тестостерона достигла кастрационного уровня уже в течение 3 дней после инъекции препарата при отсутствии изменений в группе плацебо. Объем предстательной железы после 1 инъекции ДМПА снизился на 25 % против 3 % в группе плацебо; показатели максимальной объемной скорости мочеиспускания увеличились на 3,7 мл/с по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); общая

оценка симптоматики по IPSS-QoL (шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы) уменьшилась на 4,9 балла против незначительного снижения в группе плацебо ($p < 0,005$). При этом снижение суммарного балла по IPSS-QoL на 6 пунктов сегодня рассматривается как эффективное лечение. Однако практически у всех мужчин предстательная железа претерпевала обратные изменения в сторону увеличения в течение 18–36 нед после инъекции. Несмотря на то что ДМПА хорошо переносился, у мужчин после его инъекции отмечалась более высокая частота эректильной дисфункции, снижения либидо и нарушений эякуляции, связанных с временной супрессией синтеза тестостерона и эстрогенов, в отличие от группы плацебо-контроля [49].

М. Albouy и соавт. (2008) провели многоцентровое рандомизированное клиническое исследование для сравнения терапевтического потенциала двух более современных синтетических прогестинов (ацетата осатерона и ацетата дельмадинона) при лечении ДГПЖ у собак [50]. Осатерон вводили перорально в дозе 0,25 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 7 дней 73 собакам. Дельмадинон вводили однократно внутримышечно или подкожно в дозе 3 мг/кг массы тела 69 собакам. В течение 180-дневного исследования 5 раз осуществлялся контроль на предмет изменения клинических признаков и объема предстательной железы у собак. Исследование показало, что оба препарата были одинаково эффективны в отношении уменьшения клинических признаков и индуцирования полной клинической ремиссии и оба вызывали одинаковый уровень незначительных, в основном преходящих, побочных эффектов. Однако осатерон уменьшал объем предстательной железы собак значительно быстрее, чем дельмадинон [50].

Для оценки влияния производного природного прогестерона — 17 α -ацетокси-6-хлор-6,7-дегидропрогестерона (хлормадинона ацетата) — на симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей и эректильную функцию у мужчин с ДГПЖ К. Fujimoto и соавт. (2013) провели многоцентровое однокогортное проспективное исследование, в котором 114 пациентов получали хлормадинона ацетат в течение 16 нед [51]. Конечными точками исследования были изменения симптомов по данным IPSS-QoL, международного индекса эректильной функции, максимальной объемной скорости мочеиспускания, объемов предстательной железы и остаточной мочи соответственно. Результаты лечения показали значительные улучшения показателей по шкале IPSS-QoL с 8-й по 48-ю неделю (32 нед после лечения) и зависели от возраста пациентов. Максимальная объемная скорость мочеиспускания увеличилась до максимума на 16-й неделе и оставалась нормальной на протяжении всего исследования. Кроме того, на 16-й неделе наблюдалось уменьшение объема предстательной железы на 25 % от исходного. Серьезных

побочных реакций не отмечено, за исключением эректильной дисфункции. Авторы исследования сделали вывод, что хлормадинона ацетат быстро и значительно уменьшает объем предстательной железы и улучшает симптомы мочеиспускания, а также качество жизни, и может быть рекомендован для пожилых пациентов с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей и ДГПЖ [51].

Таким образом, применение синтетических аналогов прогестерона (прогестинов) на ранних этапах их клинического изучения (вторая половина XX в.) показало, что в перспективе это могло бы стать эффективной опцией в лечении ДГПЖ, для которой в доступных исследованиях был продемонстрирован дозозависимый эффект прогестинов, связанный с уменьшением объема предстательной железы на фоне обратимого уменьшения сывороточных уровней тестостерона и эстрогенов. Вместе с тем доказательные данные о его эффективности и безопасности при хроническом простатите и РПЖ в доступной литературе до сих пор отсутствуют. Сегодня синтетические прогестины утратили свои позиции в арсенале фармакотерапии заболеваний предстательной железы, в частности ДГПЖ, уступив место более современным и патогенетическим препаратам — ингибиторам 5 α -редуктазы, появившимся в клинической практике в 1992 г. во многом благодаря предшествующим исследованиям в области эндокринологии предстательной железы, связанным с открытием механизма внутрипростатической трансформации тестостерона в 5 α -дигидротестостерон под влиянием специфической 5 α -редуктазы и установлением ключевой роли дисбаланса половых стероидов в патогенезе ДГПЖ. Но все-таки первым половым стероидом, который стали изучать с точки зрения возможностей медикаментозной терапии ДГПЖ в свое время стал именно прогестерон.

Однако и в настоящее время история изучения роли прогестерона при заболеваниях предстательной железы, как ни парадоксально, продолжается. Более того, современные исследования выходят на качественно новый уровень, в рамках которого изучаются фармакологические возможности влияния на уровень экспрессии различных подтипов РП в прогестеронзависимых тканях, включая предстательную железу. Данная группа препаратов получила название селективных модуляторов РП и исследуется по широкому спектру показаний, например в гинекологии, неврологии, эндокринологии, онкологии (в качестве адъювантов, в том числе при РПЖ) [52, 53].

Заключение

Роль прогестерона в женской эндокринологии и физиологии изучается довольно долго, и этот процесс продолжается, в то время как у мужчин прогестерон нередко называют «забытым половым стероидом»,

значение которого для мужского здоровья стало более понятным только в последние десятилетия. Такому положению дел во многом способствовало бытовавшее ранее и бытующее до сих пор ошибочное мнение, что прогестерон является только женским половым гормоном, обеспечивающим преимущественно функции женской репродукции. Время показало, что это совсем не так. Прогестерон называют «серым кардиналом стероидогенеза» за его уникальные свойства биотрансформации, образования уникальных внутриклеточных сигнальных мессенджеров (активных метаболитов) и модуляции посредством специфических мембранных

и ядерных рецепторов многочисленных эффектов в организме мужчины на иммунную, репродуктивную, нервную, мочеполовую, дыхательную, костно-мышечную и сердечно-сосудистую системы. Поэтому необходимы дальнейшие доказательные исследования, которые бы подтвердили эффективность, безопасность, приемлемость и целесообразность применения аналогов прогестерона у мужчин, в частности для лечения заболеваний предстательной железы, занимающих одно из ведущих мест в структуре современной урологической заболеваемости и прогрессирующих с возрастом на фоне существенного омоложения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thornton J.W. Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(10):5671–6. DOI: 10.1073/pnas.091553298
- McLachlan J.A. Environmental signalling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2001;22(3):319–41. DOI: 10.1210/edrv.22.3.0432
- Oettel M., Mukhopadhyay A.K. Progesterone: the forgotten hormone in men? *Aging Male* 2004;7(3):236–57. DOI: 10.1080/13685530400004199
- Foresta C., Rossato M., Mioni R., Zorzi M. Progesterone induces capacitation in human spermatozoa. *Andrologia* 1992;24(1):33–5. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1992.tb02605.x
- Pietrobon E.O., Los Monclus M., Alberdi A.J., Fornés M.W. Progesterone receptor availability in mouse spermatozoa during epididymal transit and capacitation: ligand blot detection of progesterone-binding protein. *J Androl* 2003;24(4):612–20. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02713.x
- Baranizadeh K., Mahboobian M.M., Amiri I. et al. Effects of progesterone nanoparticles on the sperm capacitation and acrosome reaction in asthenozoospermia men. *Andrologia* 2022;54(1):e14258. DOI: 10.1111/and.14258
- Rasmusson A.M., Pineles S.L., Brown K.D., Pinna G. A role for deficits in GABAergic neurosteroids and their metabolites with NMDA receptor antagonist activity in the pathophysiology of posttraumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol* 2022;34(2):e13062. DOI: 10.1111/jne.13062
- Baker M.E., Katsu Y. Progesterone: an enigmatic ligand for the mineralocorticoid receptor. *Biochem Pharmacol* 2020;177:113976. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113976
- Ohlsson C., Langenskiöld M., Smidfelt K. et al. Low progesterone and low estradiol levels associate with abdominal aortic aneurysms in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(4):e1413–25. DOI: 10.1210/clinem/dgab867
- Ghandehari S., Matusov Y., Pepkowitz S. et al. Progesterone in addition to standard of care vs standard of care alone in the treatment of men hospitalized with moderate to severe COVID-19: a randomized, controlled pilot trial. *Chest* 2021;160(1):74–84. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.024
- Gadkar-Sable S., Shah C., Rosario G. et al. Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. *Front Biosci* 2005;10:2118–30. DOI: 10.2741/1685
- Shackleton C., Malunowicz E. Apparent pregnane hydroxylation deficiency (APDH): seeking the parentage of an orphan metabolome. *Steroids* 2003;68(9):707–17. PMID: 14625002. DOI: 10.1016/s0039-128x(03)00115-6
- Naville D., Keeney D.S., Jenkin G. et al. Regulation of expression of male-specific rat liver microsomal 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Mol Endocrinol* 1991;5(8):1090–100. DOI: 10.1016/s0039-128x(90)90052-d
- Zumoff B., Miller L., Levin J. et al. Follicular-phase serum progesterone levels of nonsmoking women do not differ from the levels of nonsmoking men. *Steroids* 1990;55(12):557–9. DOI: 10.1016/0039-128x(90)90052-d
- Winkelmann B.R., März W., Boehm B.O. et al. Rationale and design of the LURIC study — a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001;2(Suppl 1):S1–73. DOI: 10.1517/14622416.2.1.S1
- Arnett-Mansfield R.L., deFazo A., Wain G.V. et al. Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrial cancers of the endometrium. *Cancer Res* 2001;61(11):4576–82. PMID: 11389093
- Lieberman A., Curtis L. In defense of progesterone: a review of the literature. *Altern Ther Health Med* 2017; 23(6):24–32. PMID: 29055286
- Samadi A., Carlson C.G., Gueorguiev A., Cenedella R.J. Rapid, non-genomic actions of progesterone and estradiol on steady-state calcium and resting calcium influx in lens epithelial cells. *Pflugers Arch* 2002;444(6):700–9. DOI: 10.1007/s00424-002-0889-7
- Pedersen S.B., Kristensen K., Richelsen B. Anti-glucocorticoid effects of progesterone *in vivo* on rat adipose tissue metabolism. *Steroids* 2003;68(6):543–50. DOI: 10.1016/s0039-128x(03)00084-9
- Falkenstein E., Tillmann H.-C., Christ M. et al. Multiple actions of steroid hormones — a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000;52(4):513–55. PMID: 11121509
- Rajaram R.D., Briskin C. Paracrine signaling by progesterone. *Mol Cell Endocrinol* 2012;357(1–2):80–90. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.018
- Sciarra A., Innocenzi M., Ravazoli M. et al. [Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression (In Italian)]. *Urologia* 2011;78(2):126–31. DOI: 10.5301/RU.2011.8337
- Hermann M., Untergasser G., Rumpold H., Berger P. Aging of the male reproductive system. *Exp Gerontol* 2000;35(9–10):1267–79. DOI: 10.1016/s0531-5565(00)00159-5
- Song L., Shen W., Zhang H. et al. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):201–8. DOI: 10.17305/bjbm.2016.1209
- Chen R., Yu Y., Dong X. Progesterone receptor in the prostate: a potential suppressor for benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;166:91–6. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.04.008

26. Kaore S.N., Langade D.K., Yadav V.K. et al. Novel actions of progesterone: what we know today and what will be the scenario in the future? *J Pharm Pharmacol* 2012;64(8):1040–62. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01464.x
27. Da Silva M.H.A., De Souza D.B. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol* 2019;11:1–8. DOI: 10.2147/RRU.S155609.
28. Fochi R.A., Santos F.C., Goes R.M., Taboga S.R. Progesterone as a morphological regulatory factor of the male and female gerbil prostate. *Int J Exp Pathol* 2013;94(6):373–86. DOI: 10.1111/iep.12050
29. Yu Y., Yang O., Fazli L. et al. Progesterone receptor expression during prostate cancer progression suggests a role of this receptor in stromal cell differentiation. *Prostate* 2015;75(10):1043–50. DOI: 10.1002/pros.22988
30. Grindstad T., Andersen S., Al-Saad S. et al. High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure. *PLoS One* 2015;10(2):e0116691. DOI: 10.1371/journal.pone.0116691
31. Grindstad T., Richardsen E., Andersen S. et al. Progesterone receptors in prostate cancer: progesterone receptor B is the isoform associated with disease progression. *Sci Rep* 2018;8(1):11358. DOI: 10.1038/s41598-018-29520-5
32. Spirina L.V., Kovaleva I.V., Usynin E.A. et al. Progesterone receptor expression in the benign prostatic hyperplasia and prostate cancer tissues, relation with transcription, growth factors, hormone reception and components of the AKT/mTOR signaling pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(2):423–9. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.2.423
33. Bera K.N., Yadav S.K., Prakash O. et al. Immunoexpression of estrogen receptor- β and progesterone receptor in prostate adenocarcinoma, does it inhibit neoplastic proliferation and invasion? *Indian J Pathol Microbiol* 2020; 63(Supplement): S30–S33. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_467_18
34. Li W., Klein R.J. Genome-wide association study identifies a role for the progesterone receptor in benign prostatic hyperplasia risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(2):492–8. DOI: 10.1038/s41391-020-00303-2
35. Yang M., Li J.C., Tao C. et al. PAQR6 upregulation is associated with AR signaling and unfavorable prognosis in prostate cancers. *Biomolecules* 2021;11(9):1383. DOI: 10.3390/biom11091383
36. Tao C., Liu W., Yan X. et al. PAQR5 expression is suppressed by TGF β 1 and associated with a poor survival outcome in renal clear cell carcinoma. *Front Oncol* 2022;11:827344. DOI: 10.3389/fonc.2021.827344
37. Check J.H. The role of progesterone and the progesterone receptor in cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017;12(3):187–97. DOI: 10.1080/17446651.2017.1314783
38. Pitchford A.G. Gestronol hexanoate (SH582) and benign prostatic hypertrophy. *Proc R Soc Med* 1972;65(2):128–9. PMID: 4117436.
39. Ibbá A.L. [On the treatment of prostatic adenoma with hydroxyprogesterone caronate (In Italian)]. *Osp Ital Chir* 1968;19(4):427–42. PMID: 4180617.
40. Musierowicz A. [Hormonal treatment of prostatic hypertrophy with special reference to the usefulness of gestagens (In Polish)]. *Wiad Lek* 1974;27(22):1985–8. PMID: 4140619.
41. Щербakov A.П. Применение прогестерона при аденоме предстательной железы. *Урология и нефрология* 1978;1:72–6.
- Shcherbakov A.P. The use of progesterone in prostate adenoma. *Urologiya i nephrologiya =Urology and Nephrology* 1978;1:72–6. (In Russ.).
42. Nagel R., Hargenda B. [Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestogens including gestonorone caproate. (In Japanese)]. *Hinyokika Kiyo* 1970;16(9):423–8. PMID: 4097356.
43. Momose S., Hidaka M., Oota Y., Oomaru K. [The clinical effects of SH 582 (gestonorone caproate) on benign prostatic hypertrophy (In Japanese)]. *Hinyokika Kiyo* 1970;16(9):551–4. PMID: 4097366.
44. Tanaka H., Fukushima M., Shiraishi T. [Treatment of prostatic hypertrophy with progestational steroid (gestonorone caproate) (In Japanese)]. *Hinyokika Kiyo* 1970;16(9):531–50. PMID: 4097365.
45. Meiraz D., Margolin Y., Lev-Ran A., Lazebnik J. Treatment of benign prostatic hyperplasia with hydroxyprogesterone-caproate: placebo-controlled study. *Urology* 1977;9(2):144–8. DOI: 10.1016/0090-4295(77)90184-4
46. Schacter L., Rozenzweig M., Canetta R. et al. Megestrol acetate: clinical experience. *Cancer Treat Rev* 1989;16(1):49–63. DOI: 10.1016/0305-7372(89)90004-2
47. Карпушин В.Т., Сапожников В.В. Фонофорез гидроксипрогестерона капроната в лечении больных с аденомой предстательной железы, осложненной дизурией. *Вопросы курортологии и физиотерапии*. 1981;6:46–9. PMID: 6175097. Karpushin V.T., Sapozhnikov V.V. Phonophoresis of hydroxyprogesterone capronate in the treatment of patients with prostate adenoma complicated by dysuria. *Voprosy kurortologii i fizioterapii = Questions of Balneology and Physiotherapy* 1981;6:46–9. PMID: 6175097. (In Russ.).
48. Григорьева В.Д., Сапожников В.В., Пономарев Ю.Т. и др. Применение ректального фонофореза гидроксипрогестерона капроната для коррекции эндокринных нарушений у пациентов с аденомой простаты. *Вопросы курортологии и физиотерапии* 1984;6:29–32. PMID: 6084361. Grigorieva V.D., Sapozhnikov V.V., Ponomarev Yu.T. et al. The use of rectal phonophoresis of hydroxyprogesterone capronate for the correction of endocrine disorders in patients with prostate adenoma. *Voprosy kurortologii i fizioterapii = Questions of Balneology and Physiotherapy* 1984;6:29–32. (In Russ.).
49. Onu P.E. Depot medroxyprogesterone in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1995;28(3):229–35. DOI: 10.1159/000475056
50. Albouy M., Sanquer A., Maynard L., Eun H.M. Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs. *Vet Rec* 2008;163(6):179–83. DOI: 10.1136/vr.163.6.179
51. Fujimoto K., Hirao Y., Ohashi Y. et al. The effects of chlormadinone acetate on lower urinary tract symptoms and erectile functions of patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective multicenter clinical study. *Adv Urol* 2013;2013:584678. DOI: 10.1155/2013/584678
52. Li W., Li X., Zhang B. et al. Current progresses and trends in the development of progesterone receptor modulators. *Curr Med Chem* 2016;23(23):2507–54. DOI: 10.2174/0929867323666160428105310
53. Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(10):683–4. DOI: 10.3109/09513590.2014.950647



Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Исторические и современные взгляды на проблему простатолитиаза

Т.Х. Назаров, У.В. Абулбокиев

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

Контакты: Тоирхон Хакназарович Назаров tair-nazarov@yandex.ru

В обзоре литературы представлены данные об истории изучения, развития методов диагностики и лечения простатолитиаза и основные сведения о наиболее эффективных методах лечения данной урологической нозологии. Простатолитиаз – одно из распространенных заболеваний предстательной железы, при котором в связи с различными этиологическими факторами камни образуются в паренхиме предстательной железы. Из-за отсутствия единого алгоритма диагностики нет точной эпидемиологической информации о распространенности камней предстательной железы. По данным разных авторов, этот показатель составляет от 7,35 до 88,6 %. В зависимости от расположения камней предстательной железы подразделяют на эндогенные, экзогенные и смешанные. Бессимптомное течение, полиэтиологический патогенез, частые рецидивы воспалительного процесса в предстательной железе с последующим появлением симптомов в нижних мочевыводящих путях, склероз предстательной железы и шейки мочевого пузыря обуславливают чрезвычайно важную роль данной патологии. Простатолитиаз из-за особенностей клинического течения остается одной из самых малоизученных проблем у мужчин в активном трудоспособном возрасте, а также у пожилых мужчин.

Ключевые слова: простатолитиаз, камни предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, простатит, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерная томография

Для цитирования: Назаров Т.Х., Абулбокиев У.В. Исторические и современные взгляды на проблему простатолитиаза. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):48–56. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-48-56

Historical and modern views on the problem of prostatolithiasis

T.Kh. Nazarov, U.V. Abulboqiev

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Toirkhon Khaknazarovich Nazarov tair-nazarov@yandex.ru

In the literature review the authors present data on the history of the development of diagnostics and treatment of patients with prostatolithiasis and basic information about the most effective methods of treatment of this urological nosology. Prostatolithiasis is one of the most common diseases of the prostate in which, due to various etiological factors, stones are formed in the parenchyma of the prostate gland. Due to the lack of a single diagnostic algorithm, there is no accurate epidemiological information on the prevalence of prostate stones. According to various authors, this figure starts from 7.35 % and reaches 88.6 %. Depending on the localization, prostate stones are divided into endogenous, exogenous and mixed. Asymptomatic course, polyetiological pathogenesis, frequent recurrences of the inflammatory process in the prostate gland with the subsequent appearance of symptoms of the lower urinary tract, sclerosis of the prostate and bladder neck determine the extremely important role of this pathology. Prostatolithiasis, due to its specific clinical course, continues to be one of the most poorly studied problems in men of active working age, as well as in elderly men.

Keywords: prostatolithiasis, prostate stones, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, prostatitis, lower urinary tract symptoms, transrectal ultrasound examination, computed tomography

For citation: Nazarov T.Kh., Abulboqiev U.V. Historical and modern views on the problem of prostatolithiasis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-48-56

История и эпидемиология

Простатолитиаз — процесс образования камней в паренхиме предстательной железы (ПЖ). Данная нозология, основанная на многочисленных неточных гипотетических теориях, все еще остается актуальной проблемой в современной урологии. В системе международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра она имеет кодовый номер N42.0, а 11-го пересмотра — GA91.3.

История изучения камней ПЖ прослеживается с конца XVI в., а именно с 1586 г., когда М. Donatus впервые упомянул случай уменьшения объема эякулята на фоне конкрементов ПЖ. В 1707 г. J. Douglas обнаружил в ПЖ небольшие твердые тела и морфологически охарактеризовал их как вещества, напоминающие горошины, с каменной консистенцией. В 1708 г. F. Loss связал бесплодие с обструкцией семявыносящих протоков камнями ПЖ (цитируется по [1]). Первые клинические исследования о влиянии камней ПЖ на симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) были опубликованы в конце 1800-х годов. В 1838 г. после длительного изучения ПЖ Civiale пришел к выводу о том, что на фоне присутствия камней в ПЖ появляются органические изменения (цитируется по [2]). Первый более широкий обзор был сделан в 1927 г. В.А. Thomas и J.T. Robert после обследования 305 пациентов с камнями ПЖ [2]. С тех пор в многочисленных работах были описаны морфология, химический состав амиловых тел и конкрементов ПЖ, а также связь конкрементов ПЖ с сопутствующими патологиями нижних мочевыводящих путей (доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), рак предстательной железы (РПЖ), СНМП, синдром хронической тазовой боли (СХТБ), простатит).

На данный момент из-за различных методов диагностики (особенно методов визуализации ПЖ), бессимптомного течения на ранних стадиях заболевания и отсутствия единого протокола исследования нет конкретной информации о распространенности камней ПЖ.

По различным данным, этот показатель варьирует в пределах от 7,35 до 88,6 % случаев [3]. Так, по данным В.А. Thomas и J.T. Robert, во время вскрытия камни ПЖ были выявлены в 25 % случаев [2]. В 1960 г. М. Fox обнаружил у 13,8 % из 3510 мужчин, средний возраст которых составлял 56 лет, рентгеноположительные конкременты в ПЖ [4]. J. Sondergaard и соавт. в 1987 г. сообщили, что камни ПЖ встречались в 99 % случаев из 300 случаев вскрытия (цитируется по [5]). I. Geramoutsos и соавт. в 2003 г. в ходе исследования с участием 1374 мужчин в возрасте от 21 до 50 лет выявили у 101 (7,35 %) обследуемого камни ПЖ [6]. А. О’Neill и соавт. из 394 пациентов, которые получали лучевую терапию, с помощью трансректальной ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии (КТ) выявили

у 242 (86,8 %) мужчин камни в ПЖ [7]. J.H. Suh и соавт., изучив в период с 2004 по 2006 г. образцы ПЖ, удаленные по поводу РПЖ, сообщили, что в 88,6 % случаев были обнаружены камни [8].

Почти все исследователи при диагностике камней ПЖ использовали ультразвуковой аппарат в разных модификациях, редко кто использовал КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ) в связи с их малой доступностью. Конкрементами считали гиперэхогенные участки в паренхиме ПЖ. Так, в самом большом исследовании, проводимом в XXI в., Z. Tang и соавт. [9] в период с 2014 по 2015 г. обследовали 68 705 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет с помощью трансабдоминального ультразвукового аппарата. Кальцинатами считались гиперэхогенные участки ПЖ независимо от их размера. Из общего числа обследованных пациентов камни были обнаружены только у 13 869 (20,1 %) мужчин. Авторы пришли к выводу, что с возрастом частота встречаемости камней ПЖ увеличивается (показатели исследования были следующими: в возрасте 18–29 лет — 9,0 %, 50–59 лет — 32,3 %, 70–79 лет — 66,7 %). В исследовании J. Meng и соавт. [10], проведенном в 2018 г., приняли участие 14 427 мужчин, у 7452 из которых обнаружены камни в ПЖ. По данным этих авторов, у мужчин г. Хань (Китай) распространенность камней ПЖ с возрастом также увеличивается и составляет 76,61 % на фоне ДГПЖ.

Этиология и патогенез

В 1835 г. Crosse сообщил, что камни образуются в протоках ПЖ в результате застоя и состоят из фосфата извести. J. Handfield в 1847 г. установил, что конкременты формируются из зернистых веществ, состоящих на ранних стадиях развития из ядра и органических веществ, которые увеличиваются за счет эндогенного роста. Wedl в 1855 г. полагал, что камни появляются в результате сдавливания протоков паренхимы вследствие гипертрофии ПЖ (цитируется по [2]). В 1868 г. в Англии Н.Н. Thompson опубликовал статью на тему камней в ПЖ. Результаты его исследования и теория, которую он предложил, были приняты клиницистами и патологоанатомами как наиболее логичные. При анализе нескольких сотен случаев Н.Н. Thompson обнаружил маленькие тельца, распределенные по всей паренхиме ПЖ, и дал им название “corpora amylacea” (амилоидные тельца, или крахмальные тельца), под которым они известны сегодня. Он считал, что крахмальные тельца являются естественным физиологическим продуктом ПЖ. Теория образования камней, согласно Н.Н. Thompson, заключается в том, что амилоидные тельца по мере увеличения своих размеров воздействуют на поверхность фолликулов как тератогенный фактор, в ответ на это слизистые оболочки выбрасывают в большом количестве отложения фосфата и карбоната кальция, которые в дальнейшем

приводят к образованию камней (цитируется по [2, 11]). А.К.Ш. Мохаммед в 1989 г. на основании своих исследований предложил 7 факторов, приводящих к образованию камней ПЖ: 1) нарушение соотношения концентрации лимонной кислоты и кальция в секрете ПЖ; 2) изменение pH секрета ПЖ; 3) снижение концентрации ионов цинка и магния; 4) нарушения концентрации кальция, натрия и хлоридов (приводящие к изменению осмотического и физико-химического равновесия); 5) нарушение метаболизма в ткани ПЖ; 6) рефлюкс мочи в ПЖ; 7) нарушение соотношения органических и неорганических веществ [12].

В настоящее время урологи в основном придерживаются 2 спорных теорий (гипотетических механизмов) образования конкрементов ПЖ. Согласно первой теории эндогенные конкременты ПЖ образуются в результате осаждения веществ в секрете ПЖ и кальцификации амиловых тел при воспалительных процессах и застое секрета ПЖ [2, 5, 8, 11, 12]. Вторая теория связывает образование экзогенных камней ПЖ с внутрипростатическим рефлюксом мочи как результатом нарушения оттока мочи [2–4, 11, 12]. В дополнение к вышеперечисленным гипотезам, по данным многих авторов, существует ряд фоновых заболеваний, приводящих к образованию камней ПЖ, таких как злокачественные новообразования, гипертрофия ПЖ, нарушение минерального обмена, анатомические аномалии уретры.

Немаловажную роль играет инволюция ПЖ. Камни – патофизиологическое явление, возникающее в процессе старения, в основном после 50 лет [13, 14]. A.J. Leader и D.M. Queen предположили, что небольшие камни ПЖ не имеют клинического значения и возникают в результате физиологического процесса старения [15]. Позднее аналогичное предположение сделали J. Sondergaard и соавт. (цитируется по [5]). Такого же мнения придерживались I. Geramoutsos и соавт., Lee S.E., B. Park и S.H. Choo, Ю.И. Афанасьев и соавт. [6, 16–18].

На сегодняшний день по результатам многих зарубежных и отечественных исследований известно, что амилоидные тельца, являющиеся одним из основных этиологических факторов камнеобразования в ПЖ, формируются в результате инволюции ПЖ. Выраженные амилоидные отложения могут привести к атрофии и склерозу паренхимы органа [19]. Обычно этот процесс происходит в старческом возрасте. Большинство исследований, доказывающих их появление в ходе инволюции и в процессе дегенеративных изменений, были проведены в области неврологии [20–26]. Например, по данным W. Song и соавт., амилоидные тельца образуются в процессе нормального старения мозга, но больше всего выявляются при болезни Альцгеймера [20]. Некоторые исследователи считали, что превращение растворимых пептидов и белков

в полимерные амилоидные структуры является отличительной чертой многих возрастных дегенеративных расстройств, включая болезнь Альцгеймера, диабет 2-го типа и различные системные амилоидозы [21, 24]. Однако, несмотря на эти гипотезы, точный механизм образования камней ПЖ остается неизученным. Необходимы дополнительные исследования с большим количеством пациентов, чтобы получить более убедительные результаты для клинической практики.

Многие ученые придерживаются теории воспалительного процесса как источника камнеобразования в паренхиме ПЖ. Так, причину образования камней Б.К. Комяков связывает с хроническим воспалительным процессом в ПЖ и снижением концентрации цинка, который удерживает соли кальция в связанном состоянии. Обтурация камнями выводных протоков ацинусов ПЖ вызывает застой секрета ПЖ и воспалительный процесс. Хронический воспалительный процесс может привести к образованию абсцессов, а при затруднении оттока из семенных пузырьков впоследствии приводит к везикулиту. В конечном итоге ПЖ атрофируется [27, 28–30].

Часто камни ПЖ на фоне обструкции выводных протоков колонизируются патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, покрываются биопленкой, пролонгируют симптомы хронического калькулезного простатита, что приводит к снижению эффективности консервативной терапии. Так, R. Bartoletti и соавт. продемонстрировали роль бактерий, продуцирующих биопленку при хроническом бактериальном простатите, которые персистировали после антибактериальной терапии [31]. По данным исследования Н. Koseoglu и соавт., конкременты ПЖ независимо от размеров часто сопровождались воспалительным процессом [32]. I. Geramoutsos и соавт. в ходе исследования установили, что крупные конкременты ПЖ тесно взаимосвязаны с простатитом [6]. A. Dessombz и соавт. [33] при исследовании 23 образцов камней ПЖ выявили значительную роль инфекции в литогенетическом процессе камнеобразования в ПЖ. В большинстве случаев (83 %) авторы обнаружили бактериальные следы, а химический состав камней свидетельствовал о длительном инфекционном процессе. Вышеперечисленные исследования подтверждают, что инфекция может играть важную роль в образовании камней ПЖ. Так как исследований немного и большинство ученых анализировали небольшое количество камней, говорить, что инфекция является основным фактором литогенеза, преждевременно, необходимы дальнейшие исследования с включением большого количества образцов камней ПЖ.

По данным литературы, затрудненное мочеиспускание, повышение давления внутри уретры как последствия основных заболеваний приводят к рефлюксу мочи через выводные протоки ПЖ [29, 30]. Урологи выделяют в ПЖ несколько анатомических зон. Так,

по данным некоторых авторов, выводные протоки центральной зоны железы открываются косо в уретру по направлению тока мочи, что препятствует рефлюксу [28, 34, 35], а выводные протоки периферической зоны железы открываются горизонтально в уретру или косо против тока мочи, что может способствовать забросу мочи в выводные протоки железы [34, 35]. В 1989 г. А.К.Ш. Мохаммедом впервые было проведено радиоизотопное исследование для выявления уретропростатического рефлюкса мочи. В ходе эксперимента он обнаружил у 6 из 19 пациентов рефлюкс мочи [12]. Н. Koseoglu и соавт. на основании исследования камней ПЖ предположили, что затрудненное мочеиспускание и застой в ПЖ способствуют кальцификации амилоидных тел и осаждению кристаллов, что в дальнейшем приводит к образованию камней [32]. D.J. Sutor и S.E. Wooley, а также С. Torres Ramirez и соавт. предположили, что внутрипростатический рефлюкс мочи может способствовать образованию конкрементов ПЖ. В своих исследованиях они использовали кристаллографию для изучения конкрементов ПЖ и обнаружили, что многие из них содержат компоненты мочи, а не секрет ПЖ [36, 37].

Не исключается роль злокачественных и доброкачественных новообразований ПЖ в патогенезе камнеобразования. В настоящее время мало сведений об ассоциации камней ПЖ с РПЖ и ДГПЖ. Впервые Н.Л. Kretschmer описал корреляцию камней с РПЖ (цитируется по [38]). D.S. Cristol по результатам исследования 4136 случаев гиперплазии и 686 случаев РПЖ привел следующие данные: эндогенные камни ПЖ встречались в 288 (7 %) из 4136 случаев ДГПЖ и в 43 (6,3 %) из 686 случаев РПЖ [38]. Его исследование показывает, что частота образования камней в ПЖ на фоне ДГПЖ и при РПЖ практически одинакова. G.J. Griffiths и соавт. по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) ПЖ в 63 % случаев выявили корреляцию между конкрементами и РПЖ [39]. М. Smolski и соавт. в исследовании, включившем 476 мужчин, перенесших ТРУЗИ с биопсией ПЖ, обнаружили, что кальцинаты периферической зоны были тесно связаны с РПЖ [40]. L. Dell'Atti и соавт. также заметили, что корреляция между РПЖ и наличием камней ПЖ в периферической зоне была статистически значимой ($p < 0,001$) [41]. По данным S.H. Kim и соавт. и K. Narada и соавт., ДГПЖ являлась основным фактором образования камней ПЖ. Так, в исследовании S.H. Kim и соавт. камни встречались у 71 %, а в исследовании K. Narada и соавт. — у 66,97 % пациентов с ДГПЖ [42, 43]. R.A. Moore и R.S. Kirby и соавт. в рамках предложенной ими гипотезы относительно экзогенных камней пришли к выводу, что гипертрофия ПЖ вызывает в ней хроническое воспаление, которое влияет на образование камней (цитируется по [14]). Этой теории придерживаются некоторые исследователи, в частности S.E. Lee

и В. Park. Они также обнаружили признаки хронического воспаления в большинстве случаев ДГПЖ (до 96 % в исследовании S.E. Lee и соавт. и В. Park), что приводило к образованию конкрементов ПЖ [16, 18]. S.E. Lee и соавт. [18] были первыми, кто исследовал связь между уровнем простатического специфического антигена (ПСА) и конкрементами ПЖ на фоне простатита и РПЖ. Они не обнаружили связи между уровнем ПСА и конкрементами ПЖ. Кроме того, выполненный ими многофакторный анализ показал, что не камни ПЖ, а возраст и объем ПЖ были связаны с повышением уровня ПСА. В основном ученые приводят данные о наличии корреляции камней с доброкачественными и злокачественными патологиями ПЖ, но мало кто объясняет патофизиологический механизм образования камней на фоне вышеперечисленных заболеваний.

Диагностика

До XIX в. в связи с отсутствием методов визуализации предполагалось, что камни ПЖ встречаются очень редко, многие даже отрицали их существование. В клинической практике подавляющее большинство случаев камней ПЖ выявляют случайно на фоне хронических заболеваний ПЖ. Эта тема среди хирургов была дискуссионной. Диагноз ставили на основании пальпаторного исследования ПЖ или посмертно в результате вскрытия трупов мужчин. Увеличение ПЖ на фоне камней наблюдалась у 70 % пациентов. Узелки на поверхности ПЖ пальпировались примерно в 20 % случаев. Важным клиническим моментом при ректальном исследовании являлась пальпация очагов уплотнения на фоне камней ПЖ, что усложняло дифференциальную диагностику РПЖ. В некоторых случаях на фоне крупных камней ПЖ становится плотной, как камень, что является одним из признаков диффузного поражения ПЖ опухолью. Дополнительно к этому появлялась крепитация, которая становилась наиболее заметной на основании железы [44].

С появлением в области медицины рентгеновской, ультразвуковой диагностики, КТ и МРТ в разных модификациях находить камни ПЖ стали все чаще. В 1963 г. М. Fox [1], изучив обзорную рентгенографию органов малого таза 3510 мужчин, у 484 (13,8 %) пациентов обнаружил камни в ПЖ. Кроме того, после патолого-анатомического исследования ПЖ трупов мужчин (возраст — от 19 до 50 лет) он обнаружил конкременты небольших размеров в 100 % случаев. На относительно высокий процент случаев обнаружения камней ПЖ при аутопсии указали В.А. Thomas и J.T. Robert [2], по данным которых при исследовании 250 трупов конкременты ПЖ были выявлены в 25 % случаев. J.I. Epstein также сообщил, что камни в ПЖ (менее 5 мм в диаметре) были обнаружены в 70–100 % случаев при аутопсии [45]. Исходя из противоречивости данных двух методов исследования (рентгенологического и аутопсии),

можно сделать вывод о недостаточной информативности рентгенологического метода при визуализации мелких конкрементов ПЖ.

Вначале камни ПЖ обнаруживали с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования (ТАУЗИ) ПЖ, но с появлением ТРУЗИ частота выявления камней заметно увеличилась. На данный момент ТАУЗИ считается малоинформативным методом для исследования ПЖ. Наглядным примером служит исследование I. Geramoutsos и соавт. [6], проведенное в 2003 г.: авторы использовали ТАУЗИ при обследовании мужчин в возрасте от 21 до 50 лет, в ходе которого камни в ПЖ были выявлены только у 101 (7,35 %) из 1374 обследуемых. M. Smolski и соавт. [40], используя ТРУЗИ при исследовании ПЖ у 500 мужчин, в 272 (58,1 %) случаях выявили камни в ПЖ. Y. Bai и соавт. [46] провели обследование 76 пациентов с помощью МРТ в обычном режиме и режиме SWI, а также КТ. МРТ в режиме SWI выявила камни в ПЖ у 22 мужчин, которые были обнаружены и во время КТ, но при МРТ в обычном режиме камни были обнаружены только у 3 из этих мужчин. ТРУЗИ в сочетании с КТ использовали A. O'Neill и соавт. [7]. В их исследовании камни в ПЖ были обнаружены в 86,6 % случаев, что говорит о несомненном преимуществе сочетания двух методов исследования (КТ и ТРУЗИ). В большинстве случаев поиск камней ПЖ не являлся целью врачей, их обнаруживали случайно при обследовании по поводу основных заболеваний во время обзорной урографии, ТРУЗИ, ТАУЗИ, КТ и МРТ.

Камни ПЖ состоят из органических и неорганических веществ. Исследований состава камней проводилось мало, поэтому отсутствует достаточное количество данных о компонентах камней ПЖ. Известно, что основой всех камней является ядро, на поверхность которого осаждаются различные минералы. По различным данным, ядром камней ПЖ могут быть органические и неорганические вещества. Например, ядром эндогенных камней в основном являются амилоидные тельца, состоящие из белковых соединений, а ядро экзогенных камней представлено минеральными веществами (фосфат кальция, фосфат магния, фосфат калия, карбонат кальция, оксалат кальция) [44]. Первым состав камней ПЖ описал Wollaston в 1797 г. (цитируется по [2]). По результатам его исследования, камни состояли из нейтрального фосфата извести с компонентами секрета ПЖ. K.S. Sfanos и соавт. [47] указывали, что основой камней ПЖ является фосфат кальция, содержание которого составляет 82,6 %. A. Dessombz и соавт. [33] сообщили, что комбинация фосфата кальция и фосфата карбоната кальция была наиболее распространенным составом, обнаруженным в 23 камнях ПЖ.

C. Torres Ramirez и соавт. [37], изучив 70 камней, разделили их на 2 группы: первичные (эндогенные)

камни и вторичные (экзогенные) камни. Структура ядра эндогенных камней состояла из апатита и витлокита, а также из органических веществ. Периферическая часть была образована из сферических слоев, включавших в основном апатит. Ядро экзогенных камней было представлено в основном вевеллитом аналогично структуре ядра мочевых камней, а периферическая часть камня состояла из слоев апатита или витлокита. По данным D.J. Sutor и S.E. Wooley [36], экзогенные камни представлены карбонатным апатитом, витлокитом, гидроксипатитом, вевеллитом и веделлитом, дигидратом мочевой кислоты, кислым уратом аммония, цистином и струвитом. Эндогенный тип камней был образован из апатита и витлокита. W.F. Sunderman и F. Voerner после изучения состава спермы подтвердили, что только апатит и витлокит образуются из секрета ПЖ (цитируется по [44]). K. Yanamandra и соавт. [48] в 2009 г. в ходе изучения амилоидных образований выявили провоспалительные кальцийсвязывающие белки из семейства S100, такие как S100A8 и S100A9. В частности, усиленная секреция S100A8 и S100A9 была обнаружена в клетках РПЖ. Была выявлена общая роль белка S100A9 в процессе дистрофической кальцификации, в частности в кальцификации атеросклеротических бляшек в артериальной стенке. Известно, что амилоидные тельца состоят из β_2 -микроглобулина. Интересно, но в ходе исследования авторы не обнаружили в составе амилоидных тел β_2 -микроглобулина, хотя ранее многие ученые [49] выявляли его с помощью иммуногистохимического анализа.

Классификация

Не существует единой стандартизированной классификации данной патологии. По данным литературы, как до XX в., так и по сей день урологи классифицируют заболевание в зависимости от расположения и количества камней. Среди ученых наибольшее распространение получили 2 варианта классификации.

При первом варианте в зависимости от расположения камни подразделяют на экзогенные, эндогенные и смешанные. Экзогенные камни располагаются над так называемой хирургической капсулой, которая разделяет гиперплазированную часть ПЖ и ее паренхиму. Эндогенные камни образуются внутри ацинусов в периферической части железы. Сочетания вышеперечисленных вариантов классифицируют как смешанные [2, 11].

Вторая классификация основана на лучевых методах диагностики и предполагает выделение 2 групп камней: конкременты 1-й группы представляют собой дискретные мелкие отражения как на рентгене, так и на ультразвуковом исследовании, а конкременты 2-й группы — большую массу множественных крупных отражений при вышеуказанных методах исследования [3, 42, 43, 50].

Встречаются одиночные и множественные камни ПЖ. По данным литературы, размеры конкрементов варьируют от 2,5 мм до 10,5 см. Обычно одиночные камни крупные. Так, известно, что Nicholich в своей практике удалил камень ПЖ размерами $9 \times 10,5$ см, весом 320 г (цитируется по [2]). В литературе описаны случаи тотального кальциноза ПЖ. Например, M. Najoui и соавт. [51] описали случай, когда 35-летнему мужчине с 2 гигантскими камнями ПЖ, которые заменили паренхиму железы, проводили открытую цистопростатолитотомию. С помощью литотриптора из ПЖ были удалены 2 камня гигантских размеров. Известен еще один случай: F. Karogiannis и соавт. в 2020 г. выполнили позадилобную аденомэктомию 44-летнему пациенту с тотальным кальцинозом ПЖ [52].

Клиническая картина

Простатолитиаз обычно протекает бессимптомно. Пациенты обращают внимание на появление различных симптомов других сопутствующих заболеваний ПЖ, предъявляют жалобы на постоянные тупые, ноющие боли в промежности, крестце; учащенное, болезненное, затрудненное мочеиспускание; гемоспермию [27]. К сожалению, специфических симптомов проявления патологии нет. В случае присоединения воспалительного процесса отмечаются учащенное мочеиспускание, усиление болей при длительном нахождении в сидячем положении, во время полового акта. Половое влечение и потенция снижаются.

J. Sondergaard и соавт. рассматривали наличие камней как симптом основного заболевания, такого как простатит, ДГПЖ. Камни считались источником стойкой инфекции и местом колонизации патогенных бактерий. В конечном итоге камни приводили к обструкции выводных протоков ПЖ (цитируется по [5]). По данным А.К.Ш. Мохаммеда, длительный воспалительный процесс на фоне камней ПЖ приводит к склерозу шейки мочевого пузыря [12]. I. Geramoutsos и соавт. [6] после сравнения частоты, морфологии и клинических проявлений конкрементов ПЖ предположили, что простатит коррелирует с размером, а не с количеством и локализацией камней ПЖ. Небольшие камни считались нормальным исходом инволюции ПЖ, но более крупные камни были связаны с хроническим воспалением ПЖ. S.H. Kim и соавт. [42] наблюдали более тяжелые симптомы простатита и более слабый ответ на лечение у пациентов со значительными размерами камней ПЖ. W.P. Zhao и соавт. [53] не выявили разницы в частоте эрадикации микроорганизмов между пациентами с камнями и без камней ПЖ.

На фоне присутствия камней появляются СНМП. Примечательно, что расположение конкрементов ПЖ также может влиять на СНМП. W.H. Cha и соавт. [54] исследовали влияние периуретральных камней ПЖ на СНМП. После наблюдения за 223 мужчинами

с СНМП они обнаружили, что затрудненное мочеиспускание и общий показатель IPSS (международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы) были значительно выше в группе с периуретральными камнями. Авторы предположили, что камни периуретральной и транзитной зон ПЖ могут вызывать ухудшение СНМП, а также сообщили о случае задержки мочи из-за крупного камня ПЖ. B. Park и соавт. [16] на основании данных урофлоуметрии не обнаружили статистической разницы ($p = 0,094$) в частоте возникновения простатита между группами пациентов с камнями и без камней ПЖ на фоне СНМП. Кроме того, в некоторых исследованиях не наблюдалось значительной связи между наличием конкрементов ПЖ и СНМП. S.H. Kim и соавт. [42] сообщили, что пожилой возраст (>50 лет), ожирение (индекс массы тела >25 кг/м²) и большие конкременты были predisposing факторами для показателя IPSS >8 баллов. Их исследование показало 1,784-кратное увеличение риска повышения баллов по IPSS >8 в группе с большими конкрементами по сравнению с группами без конкрементов и с небольшими камнями. В исследовании B. Park и соавт. [16], включавшем 802 пациента с СНМП, оценка по IPSS была выше, а скорость максимального потока мочи была ниже в группе пациентов с камнями ПЖ, чем в группе без камней. Однако дальнейший многофакторный анализ показал, что конкременты ПЖ не являются фактором риска развития тяжелых СНМП.

Исследовали роль камней ПЖ и при хронической тазовой боли. Например, по данным D.A. Shoskes и соавт. [55], 46,8 % пациентов с СХТБ имели камни в ПЖ. Авторы предположили, что камни ПЖ у пациентов с СХТБ были связаны с хроническим простатитом, бактериальной биопленкой. A. Trinchieri и соавт. [56] пришли к выводу, что конкременты ПЖ часто встречаются у пациентов с хроническим простатитом или СХТБ и связаны с более тяжелыми проявлениями СНМП. W.P. Zhao и соавт. [53] обнаружили, что основные жалобы пациентов, страдающих камнями ПЖ, приходились на СХТБ. Камни ПЖ на фоне выпеперечисленных патологий могут не только усугублять тяжесть, но и удлинять продолжительность клинических симптомов.

Лечение

Так как простатолитиаз протекает в основном бессимптомно, по мнению многих специалистов, он требует лечения лишь в небольшом числе случаев. Большинство исследователей придерживаются стратегии динамического наблюдения на фоне отсутствия клинических симптомов болезни. При появлении выраженных симптомов целесообразно проведение хирургического лечения [20, 22]. Больные со случайно выявленными и неосложненными камнями ПЖ

в лечении не нуждаются. Камни ПЖ на фоне хронического простатита требуют комплексного консервативного противовоспалительного лечения. Массаж ПЖ и другие ректальные манипуляции исключаются [27]. При абсцедировании ПЖ проводится оперативное лечение, направленное на санацию гнойного очага с ликвидацией камней ПЖ (аденомэктомия, простатэктомия, трансуретральная резекция ПЖ (ТУРП)) [11, 27]. Низкая частота излечения хронического бактериального простатита у больных с конкрементами ПЖ объясняется частыми рецидивами после антибактериальной терапии, что доказывает необходимость продления антибактериальной терапии у таких больных [3].

S.E. Lee и соавт. и S.H. Kim и соавт. [18, 42] проанализировали эффективность пероральных антибиотиков у 64 пациентов с хроническим бактериальным простатитом и сообщили, что показатель выздоровления при использовании консервативной терапии составил 63,6 % у пациентов без камней ПЖ и 35,7 % у пациентов с камнями. Они не исключали полезность ТУРП для лечения хронического калькулезного простатита.

C.H. Kuei и соавт. [57] сообщили, что конкременты ПЖ могут оказывать негативное влияние на лечение альфа-адреноблокаторами СНМП вследствие ДГПЖ. W.H. Cha и соавт. [54] заявили, что после лечения доксазолином в дозе 4 мг в группе без периуретральных камней ПЖ отмечается значительное улучшение СНМП, за исключением остаточной мочи, по сравнению с группой с периуретральными камнями.

В исследовании H.J. Jeon и соавт. [58] 183 пациента с ДГПЖ подверглись ТУРП: в группе с камнями ПЖ показатели СНМП были лучше, чем в группе без камней. Хирургическое удаление крупных конкрементов

ПЖ — альтернатива в случае, если они выпячиваются в уретру или в мочевой пузырь и вызывают СНМП. R. Klimas и соавт. [11] заявили, что трансуретральное удаление конкрементов ПЖ может принести облегчение, но не может гарантировать удаления всех конкрементов или помочь избежать рецидива камнеобразования в ПЖ. Они предположили, что трансуретральное удаление камней ПЖ у молодых пациентов является хорошим выбором для сохранения половой функции, а простатэктомия может быть использована у пожилых пациентов.

Заключение

Таким образом, несмотря на большое число исследований, механизм образования камней остается неясным. В настоящее время вопросы о методах диагностики и лечения пациентов с камнями ПЖ остаются предметом дискуссии среди специалистов. Сочетание простатолитиаза с такими сопутствующими патологиями, как простатит, ДГПЖ, РПЖ, СХТБ, СНМП, усложняет выбор оптимальной тактики лечения пациентов — не только пожилых, но и молодых мужчин трудоспособного возраста. Выбор техники выполнения операции также вызывает вопросы, особенно это касается мужчин репродуктивного возраста, так как неправильно подобранное оперативное вмешательство может привести к неблагоприятным последствиям вплоть до бесплодия. Важно выбрать правильную тактику ведения таких пациентов и метод избавления от камней ПЖ, особенно на фоне вышеперечисленных патологий.

По результатам анализа зарубежной и отечественной научной литературы можно сделать вывод о том, что необходимы дальнейшее подробное изучение данной проблемы, усовершенствование и оптимизация методов ведения пациентов с камнями ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fox M. The natural history and significance of stone formation in the prostate gland. *J Urol* 1963;89(5):716–27. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)64633-0
2. Thomas B.A., Robert J.T. Prostatic calculi. *J Urol (Baltimore)* 1927;18(5):470–93.
3. Cao J.-J., Huang W., Wu H.-S. et al. Prostatic calculi: do they matter? *Sex Med Rev* 2018;6(3):482–91. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.10.003
4. Fox M. The association of stones in the upper urinary tract with prostatic calculi. *Br J Urol* 1960;32(4):458–63. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1960.tb11570.x
5. Sondergaard G., Vetner M., Christensen P.O. Prostatic calculi. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1987;95(3):141–5. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1987.tb00021_95a.x
6. Geramoutsos I., Gyftopoulos K., Perimenis P. et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004;45(3):333–7; discussion 337–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.09.020
7. O'Neill A., Lyons C.A., Jain S. et al. EP-2110: A study of prostatic calculi: in patients receiving radical radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2016;119:S992. DOI: 10.1016/S0167-8140(16)33361-8
8. Suh J.H., Gardner J.M., Kee K.H. et al. Calcifications in prostate and ejaculatory system: a study on 298 consecutive whole mount sections of prostate from radical prostatectomy or cystoprostatectomy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(3):165–70. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2007.07.001
9. Tang Z., Wu X.-M., Wei Q., Wu L.-N. The prevalence and risk factors of prostatic calcification: an analysis of 68 705 subjects. *Asian J Androl* 2018;20(4):417–9. DOI: 10.4103/aja.aja_41_17
10. Meng J., Zhang M., Guan S.-Y. et al. The prevalence and risk factors of prostatic calculi in Han Chinese: a cross-sectional study based on health examinations. *Aging Male* 2020;23(5):887–92. DOI: 10.1080/13685538.2019.1620203
11. Klimas R., Bennett B., Gardner W.A. Jr. Prostatic calculi: a review. *Prostate* 1985;7(1):91–6. DOI: 10.1002/pros.2990070110

12. Мохаммед А.К.Ш. Камни предстательной железы (этиология, клиника, диагностика и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 24 с.
Mohammed A.K.Sh. Prostate stones (etiology, clinic, diagnosis and treatment). Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 1989. 24 p. (In Russ.).
13. Пасечников С.П., Возианов С.А., Лесовой В.Н. и др. Урология: учебник для студ. высших мед. учебн. заведений. Под ред. С.П. Пасечникова. Пер. с укр. изд. Изд. 2. Винница: Нова Книга, 2015. 456 с.
Pasechnikov S.P., Vozianov S.A., Lesovoy V.N. et al. Urology: textbook for students of highe medical educational institutions. Ed. by S.P. Pasechnikov. Transl. from Ukrainian. edn. Edn. 2. Vinnitsa: New Book, 2015. 456 p. (In Russ.).
14. Hyun J.S. Clinical significance of prostatic calculi: a review. *World J Mens Health* 2018;36(1):15–21. DOI: 10.5534/wjmh.17018
15. Leader A.J., Queen D.M. Prostatic calculous disease. *J Urol* 1958;80(2):142–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)66149-4
16. Park B., Choo S.H. The burden of prostatic calculi is more important than the presence. *Asian J Androl* 2017;19(4):482–5. DOI: 10.4103/1008-682X.181193
17. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. 6-е изд., перераб. и дополн. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 800 с.
Afanasyev Yu.I., Yurina N.A., Kotovsky E.F. et al. Histology, embryology, cytology: textbook. Ed. by Yu.I. Afanasyev, N.A. Yurina. 6th edn., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 800 p. (In Russ.).
18. Lee S.E., Ku J.H., Park H.K. et al. Prostatic calculi do not influence the level of serum prostate specific antigen in men without clinically detectable prostate cancer or prostatitis. *J Urol* 2003;170(3):745–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000081650.23715.4c
19. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. 4-е изд., стереотипное. М.: Медицина, 1995. 88 с.
Strukov A.I., Serov V.V. Pathological anatomy: textbook. 4th edn., stereotypical. Moscow: Meditsina, 1995. 88 p. (In Russ.).
20. Song W., Zukor H., Liberman A. et al. Astroglial heme oxygenase-1 and the origin of corpora amylacea in aging and degenerating neural tissues. *Exp Neurol* 2014;254:78–89. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.01.006
21. Eikelenboom P., Veerhuis R., Scheper W. et al. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2006;113(11):1685–95. DOI: 10.1007/s00702-006-0575-6
22. Singhrao S.K., Neal J.W., Newman G.R. Corpora amylacea could be an indicator of neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19(3):269–76. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00437.x
23. Chung M.H., Horoupian D.S. Corpora amylacea: a marker for mesial temporal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55(4):403–8.
24. Cissé S., Perry G., Lacoste-Royal G. et al. Immunochemical identification of ubiquitin and heat-shock proteins in corpora amylacea from normal aged and Alzheimer's disease brains. *Acta Neuropathol* 1993;85(3):233–40. DOI: 10.1007/BF00227716
25. Hoyaux D., Decaestecker C., Heizmann C.W. et al. S100 proteins in Corpora Amylacea from normal human brain. *Brain Res* 2000;867(1–2):280–8. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02393-3
26. Botez G., Rami A. Immunoreactivity for Bcl-2 and C-Jun/AP1 in hippocampal corpora amylacea after ischaemia in humans. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;27(6):474–80. DOI: 10.1046/j.1365-2990.2001.00362.x
27. Комяков Б.К. Урология: учебник. 2-е изд., перераб. и дополн. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 480 с.
Komyakov B.K. Urology: textbook. 2nd edn., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 480 p. (In Russ.).
28. Комяков Б.К., Назаров Т.Х., Ризоев Х.Х. Хронический обструктивный простатит: монография. Изд. 2-е, доп. СПб: Русская коллекция, 2016. 111 с.
Komyakov B.K., Nazarov T.Kh., Rizev Kh.Kh. Chronic obstructive prostatitis: monograph. 2nd edn. add. St. Petersburg: Russkaya kolleksiya, 2016. 111 p. (In Russ.).
29. Назаров Т.Н., Михайличенко В.В. Эффективность применения препарата таденан при хроническом простатите, осложненном бесплодием. *Урология* 2008;(4):40–3. Nazarov T.N., Mikhaylichenko V.V. Efficiency of the application of tadenan substance at chronic prostatitis, complicated with infertility. *Urologiya = Urology* 2008;(4):40–3. (In Russ.).
30. Назаров Т.Н., Новиков А.И., Михайличенко В.В., Ризоев Х.Х. и др. Применение димексид-ферментной смеси в комплексной терапии хронического бактериального простатита у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2011;4:54–7.
Nazarov T.N., Novikov A.I., Mikhailichenko V.V., Rizev Kh.Kh. The use of dimexide-enzyme mixture in the complex therapy of chronic bacterial prostatitis in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2011;4:54–7. (In Russ.).
31. Bartoletti R., Cai T., Nesi G. et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol* 2014;32(3):737–42. DOI: 10.1007/s00345-013-1145-9
32. Koseoglu H., Aslan G., Sen B.H. et al. [Prostatic calculi: silent stones (In Spanish)]. *Actas Urol Esp* 2010;34(6):555–9. DOI: 10.1016/S2173-5786(10)70129-3
33. Dessombz A., Méria P., Bazin D., Daudon M. Prostatic stones: evidence of a specific chemistry related to infection and presence of bacterial imprints. *PLoS One* 2012;7(12):e51691. DOI: 10.1371/journal.pone.0051691
34. Тиктинский О.Л., Тиктинский Н.О. Инфекционный простатит и эпидемиология. Материалы пленума правления Российского общества урологов. М., 2004. С. 369.
Tiktinsky O.L., Tiktinsky N.O. Infectious prostatitis and epidemiology. Proceedings of the Plenum of the Board of the Russian Society of Urology. Moscow, 2004. P. 369. (In Russ.).
35. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех, 2006. 112 с.
Tkachuk V.N. Chronic prostatitis. Moscow: Medicine for everyone, 2006. 112 p. (In Russ.).
36. Sutor D.J., Wooley S.E. The crystalline composition of prostatic calculi. *Br J Urol* 1974;46(5):533–5. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1974.tb03852.x
37. Torres Ramirez C., Aguilar Ruiz J., Zuluaga Gomez A. et al. A crystallographic study of prostatic calculi. *J Urol* 1980;124(6):840–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55691-8
38. Cristol D.S., Emmett J.L. The incidence of coincident prostatic calculi, prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate gland. *JAMA* 1944;124(10):646. DOI: 10.1001/jama.1944.62850100004008a
39. Griffiths G.J., Clements R., Jones D.R. et al. The ultrasound appearances of prostatic cancer with histological correlation. *Clin Radiol* 1987;38(3):219–27. DOI: 10.1016/s0009-9260(87)80048-x
40. Smolski M., Turo R., Whiteside S. et al. Prevalence of prostatic calcification subtypes and association with prostate cancer. *Urology* 2015;85(1):178–81. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.026
41. Dell Atti L., Galosi A.B., Ippolito C. Prostatic calculi detected in peripheral zone of the gland during a transrectal ultrasound biopsy can be significant predictors of prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2016;88(4):304–7. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.304
42. Kim S.H., Jung K.I., Koh J.S. et al. Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi? *Urol Int* 2013;90(2):144–9. DOI: 10.1159/000324623
43. Harada K., Igari D., Tanahashi Y. Gray scale transrectal ultrasonography of the prostate. *J Clin Ultrasound* 1979;7(1):45–9. DOI: 10.1002/jcu.1870070113
44. Гусейнов Ф.И.О., Камни предстательной железы у больных аденомой и раком простаты. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 123 с.

- Huseynov F.I.O. Prostate stones in patients with adenoma and prostate cancer. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2013. 123 p. (In Russ.).
45. Epstein J.I. Prostate biopsy interpretation, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Raven, 1995. 30 p.
 46. Bai Y., Wang M.-Y., Han Y.-H. et al. Susceptibility weighted imaging: a new tool in the diagnosis of prostate cancer and detection of prostatic calcification. *PLoS One* 2013;8(1):e53237. DOI: 10.1371/journal.pone.0053237
 47. Sfanos K.S., Wilson B.A., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(9):3443–8. DOI: 10.1073/pnas.0810473106
 48. Yanamandra K., Alexeyev O., Zamotin V. et al. Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate. *PLoS One* 2009;4(5):e5562. DOI: 10.1371/journal.pone.0005562
 49. Horita S., Nitta K., Ozasa H. et al. Localization of beta-2-microglobulin in prostatic corpora amylacea of prostatic hypertrophy patients. *Nephron* 1996;72(4):730–1. DOI: 10.1159/000188981
 50. Vilches J., Lopez A., De Palacio L. et al. SEM and X-ray microanalysis of human prostatic calculi. *J Urol* 1982;127(2):371–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53784-2
 51. Najoui M., Qarro A., Ammani A., Alami M. Giant prostatic calculi. *Pan Afr Med J* 2013;14:69. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.69.2376
 52. Kapogiannis F., Fasoulakis K., Fragkouli C. et al. Total osseous calcification of the prostate gland. *Cureus* 2020;12(7):e9239. DOI: 10.7759/cureus.9239
 53. Zhao W.P., Li Y.T., Chen J. et al. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis. *Asian J Androl* 2012;14(5):715–9. DOI: 10.1038/aja.2012.40
 54. Cha W.H., Kim K.H., Seo Y.J. The effect of periurethral prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2008;49(3):237–41. DOI: 10.4111/kju.2008.49.3.237
 55. Shoskes D.A., Lee C.T., Murphy D. et al. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007;70(2):235–8. DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.008
 56. Trinchieri A., Perletti G., Magri V. Prostatic calcifications and symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol Suppl* 2010;9:137–8.
 57. Kuei C.H., Liao C.H., Chiang B.J. Significant intravesical prostatic protrusion and prostatic calcification predict unfavorable outcomes of medical treatment for male lower urinary tract symptoms. *Urol Sci* 2016;27(1):13–6. DOI: 10.1016/j.urols.2015.01.003
 58. Jeon H.J., Chung H.C., Song J.M. Effects of residual prostatic calculi on lower urinary tract symptoms after transurethral resection of prostate. *Korean J Urol* 2005;46:569–73.

Вклад авторов

T.X. Назаров: разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
У.В. Абулбокиев: обзор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

T.Kh. Nazarov: development of the design of the article, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;
U.V. Abulboqiev: review of publications on the topic of the article, analysis of publications, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

T.X. Назаров / T.Kh. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>
У.В. Абулбокиев / U.V. Abulboqiev: <https://orcid.org/0000-0001-9701-3374>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Эректильная дисфункция у больных после трансплантации почек и нефрэктомии: обзор литературы

З.А. Кадыров¹, А.Ю. Одилов¹, Ф.С. Саъдуллоев², М.В. Фаниев¹, С.И. Сулейманов¹, Э.И. Россошанская¹

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

²ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии», Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; Республика Таджикистан, 734026 Душанбе, ул. И. Сомони, 59, корп. 8

Контакты: Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

Анализ мировой литературы показывает, что сексуальные дисфункции являются распространенной проблемой у пациентов с хронической почечной недостаточностью и после трансплантации почек как у мужчин, так и у женщин, что требует должного внимания специалистов. Этиология сексуальных дисфункций многофакторна и связана с азотемией, сопутствующими заболеваниями, возрастом, анемией, гормональными нарушениями, вегетативной невропатией, сосудистыми заболеваниями, гиперпаратиреозом, гиперпролактинемией, побочными эффектами лекарств и психосоциальными факторами. Сексуальные дисфункции оказывают серьезное влияние на качество социальной и семейной жизни пациентов. С одной стороны, в большинстве публикаций отмечается увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества у пациентов после трансплантации почки. Благодаря снижению гормональных нарушений нормализуется общее и сексуальное здоровье (либидо). С другой стороны, по данным ряда исследований, после трансплантации почки сексуальные дисфункции все еще сохраняются в 46 % случаев (как у мужчин, так и у женщин). Эректильная функция после трансплантации почки у многих пациентов улучшается или полностью восстанавливается. Однако не все авторы отмечают такой положительный результат, поэтому дискуссия остается открытой. Консервативная терапия оральными формами лекарственных средств является наиболее выгодной по сравнению с кавернозными инъекциями или хирургическим лечением, если не оказывает влияния на функцию трансплантата.

Сексуальные нарушения после трансплантации почек являются многофакторным расстройством, и методы их коррекции, особенно у молодых пациентов, остаются актуальной проблемой и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: трансплантация почек, эректильная дисфункция, сексуальные дисфункции, хроническая болезнь почек, гемодиализ, нефрэктомия

Для цитирования: Кадыров З.А., Одилов А.Ю., Саъдуллоев Ф.С. и др. Эректильная дисфункция у больных после трансплантации почек и нефрэктомии: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):57–65. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-57-65

Erectile dysfunction in patients after kidney transplantation and nephrectomy in living donors: literature review

Z.A. Kadyrov¹, A. Yu. Odilov¹, F.S. Sadulloev², M.V. Faniev¹, S.I. Suleymanov¹, E.I. Rossoshanskaya¹

¹Department of Endoscopic Urology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow 117198, Russia;

²Republican Scientific and Clinical Center of Urology, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan; Bld. 8, 59 I. Somoni St., Dushanbe 734026, Republic of Tajikistan

Contacts: Zieratsho Abdulloevich Kadyrov zieratsho@yandex.ru

Analysis of the world literature shows that sexual dysfunction is a common problem in patients with chronic renal failure and after kidney transplantation in both men and women, which requires proper attention of specialists. The etiology of sexual dysfunction remains multifactorial and is associated with the level of azotemia, comorbidities, age, anemia, hormonal disorders, autonomic neuropathy, vascular diseases, hyperparathyroidism, hyperprolactinemia, drug side effects, and psychosocial factors. Sexual dysfunctions have a serious impact on the quality of social and family life of patients. On the one hand, in most cases, there is an increase in life expectancy and an improvement in the quality of life of patients after kidney transplantation. Due to the normalization of hormonal disorders, it improves sexual health (libido), overall health and fertility. On the other hand, after kidney transplantation, the prevalence of sexual dysfunction still remains at 46 % in both men and women. After kidney transplantation, erectile function in many patients improves and some recover. However, not all authors note an improvement in sexual dysfunction after kidney transplantation and leave the problem open. Conservative therapy with oral forms of drugs is most advantageous compared to cavernous injections or surgical treatment, if it does not affect the function of the graft. Sexual disorders after kidney transplantation remain a multifactorial disorder, and methods of their correction, especially in young patients, remain an urgent problem and require further study.

Keywords: kidney transplantation, erectile dysfunction, sexual dysfunction, chronic kidney disease, hemodialysis, nephrectomy

For citation: Kadyrov Z.A., Odilov A.Yu., Sadulloev F.S. et al. Erectile dysfunction in patients after kidney transplantation and nephrectomy in living donors: literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-57-65

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенной проблемой, встречаясь более чем у 10 % населения, при этом ежегодно отмечается рост заболеваемости [1, 2]. Наряду с почками поражаются многие другие жизненно важные органы и системы [1, 3]. Среди различных осложнений ХБП эректильная дисфункция (ЭД) остается одной из значимых проблем, с которой, по данным разных авторов, сталкиваются от 70 до 86 % пациентов [1–3]. Сексуальные дисфункции отмечаются на ранних стадиях хронических заболеваний почек и в дальнейшем по мере снижения функции почек ухудшаются. Этиология сексуальных дисфункций связана со многими факторами, в частности с уремическими эффектами, сопутствующими заболеваниями, анемией, гормональными нарушениями, вегетативной невропатией, сосудистыми заболеваниями, гиперпаратиреозом, гиперпролактинемией, побочными эффектами лекарств и психосоциальными факторами [3]. ЭД оказывает отрицательное влияние на социальную и семейную жизнь пациентов [4].

В нескольких авторитетных исследованиях было доказано, что ХБП может играть определенную роль в развитии ЭД. В частности, D. Pizzol и соавт. (2021) по результатам систематического обзора отметили наличие ЭД у 76 % мужчин с ХБП (95 % доверительный интервал (ДИ) 72–79 %) с высокой степенью неоднородности ($I^2 = 84,2$ %; $p < 0,0001$). Авторы выявили риск высокой распространенности ЭД при III и IV стадиях ХБП (2 исследования: распространенность – 78 %; 95 % ДИ 75–81 %; I^2 недостоверно) по сравнению с больными на гемодиализе (28 исследований: распространенность – 77 %; 95 % ДИ 73–80 %; $I^2 = 84,5$ %),

или пациентами, перенесшими трансплантацию почки (4 исследования: распространенность – 64 %; 95 % ДИ 54–74 %; $I^2 = 54$ %) ($p = 0,036$) [5].

Другие исследователи, А.В. Ватазин и А.Б. Зилькарнаев (2013), выявили ЭД у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в 41–98 % случаев, из них 50 % находились в додиализном и 80 % – в диализном периодах [6]. Также подтверждают высокую распространенность ЭД у больных ХБП исследования L.C. Lau и соавт. (2018), в которых среди 164 пациентов мужского пола с почечной недостаточностью, проходящих гемодиализную терапию, у 93,3 % (153/164) была выявлена ЭД [7].

Учитывая достижения в области диализа и терапии и связанные с ними улучшения в выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни, поддержание сексуальной функции пациентов достаточно значимо для их благополучия и качества жизни. Терминальная стадия почечной недостаточности обуславливает нарушение фертильности и бесплодие у молодых людей, связанные с ЭД, гипогонадизмом и прямым токсическим воздействием на сперматогенез, вызывающим олигоспермию или азооспермию. В силу этого трансплантация почек остается «золотым стандартом» для улучшения качества жизни, особенно у молодых людей, и может помочь некоторым из них, нормализуя уровень мужских половых гормонов, улучшая параметры спермы (количество сперматозоидов, подвижность, морфологию) и частично восстанавливая эректильную функцию. Эти положительные изменения позволяют пациентам иметь детей, зачатых естественным путем или с помощью вспомогательной репродукции [8].

Распространенность и этиология эректильной дисфункции после трансплантации почек

Большой интерес представляют опубликованные работы о влиянии трансплантации почек на эректильную функцию, так как, по мнению некоторых авторов, трансплантация почки не только продлевает жизнь, но и улучшает ее качество у пациентов с ХБП. Благодаря нормализации гормональных нарушений трансплантация почки улучшает общее и сексуальное здоровье (либидо) [9]. Однако распространенность ЭД после трансплантации почки все еще сохраняется на уровне 46 % как у мужчин, так и у женщин [10].

В систематическом обзоре научной литературы из баз данных MEDLINE и Embase (76 статей из 706, исходя из их актуальности) F. Kleinclauss и соавт. (2016) исследовали причины ЭД, изменения сексуальности и фертильности, связанные с ХБП, и их исходы после трансплантации почки. При этом авторы наблюдали высокую распространенность ЭД у мужчин с ХБП. Авторами зафиксировано, что причины ЭД многочисленны, и ее происхождение часто многофакторно. Отмечено улучшение сексуальности у мужчин и женщин после трансплантации почки, ведущее в дальнейшем к наступлению беременности с достаточно хорошими исходами при отсутствии таких факторов риска, как неконтролируемое высокое кровяное давление, снижение функции трансплантата, время до наступления беременности менее 1 года после трансплантации. Сроки более 1 года после трансплантации до наступления беременности необходимы для адаптации к иммуносупрессии и избежания тератогенности для плода. Таким образом, авторы пришли к заключению, что трансплантация почки улучшает сексуальную функцию и фертильность у мужчин и женщин с хроническими заболеваниями почек [11].

В работе M. Antonucci и соавт. (2016) среди мужчин с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе более года, и после трансплантации почек, перенесенной более 6 мес назад, ЭД была выявлена у 31 (70 %) и 33 (65 %) пациентов соответственно. В группе гемодиализа ЭД легкой степени была определена у 7 (16 %) пациентов, умеренной степени — у 10 (22 %) и тяжелой степени — у 14 (32 %). В группе пациентов после трансплантации почек у 9 (18 %) человек диагностирована ЭД легкой степени, у 10 (20 %) человек — умеренной и у 14 (27 %) — тяжелой степени. Таким образом, авторы отмечают высокий уровень ЭД (70 и 65 % случаев соответственно) у пациентов, находящихся на диализе, и у лиц после трансплантации почек. Гиперпролактинемия обнаружена в 23 и 20 % случаев в обеих группах соответственно. У 59 % пациентов, находившихся на гемодиализе, значение сывороточного уровня тестостерона было менее 250 нг/дл, однако выявлена значительная разница между теми, кто страдал ЭД, и теми, у кого она не отмечалась (65 % пациентов

с ЭД против 46 % лиц, не страдавших ЭД, $p = 0,019$). У пациентов старше 50 лет сахарный диабет и низкий уровень тестостерона достоверно коррелировали с ЭД при однофакторном и многофакторном анализе. Авторы пришли к выводу, что ЭД у пациентов с терминальной стадией ХБП имеет высокую распространенность — как у пациентов, находящихся на диализе, так и у тех, кто перенес трансплантацию. Низкий уровень тестостерона является фактором риска возникновения ЭД у пациентов с терминальной стадией ХБП. Низкая распространенность гипогонадизма среди пациентов на диализе и реципиентов трансплантата позволяет предположить, что последняя улучшает сексуальные возможности этих пациентов [12].

Сексуальная функция после трансплантации

Нарушение сексуальной функции после трансплантации остается серьезной проблемой как для больных, так и для врачей. Доказательством тому служат исследования R.L. Mota и соавт. (2019), которые, оценивая мужскую сексуальную функцию, сексуальную удовлетворенность и общую удовлетворенность среди 460 пациентов, перенесших трансплантацию почки более месяца назад, обнаружили корреляцию между сексуальной функцией и сексуальным удовлетворением ($r = 0,598$, $p < 0,001$, $n = 112$), а также между общим удовлетворением и сексуальной функцией ($r = -0,193$, $p = 0,042$, $n = 112$). Продолжительность времени после трансплантации почки ($\leq$ или >36 мес) не была связана с различиями в сексуальном функционировании или сексуальном удовлетворении. Исследование показало очевидное влияние сексуальной функции на сексуальную удовлетворенность, что говорит о важности выявления и лечения ЭД у пациентов с ХБП, чтобы повысить их общую удовлетворенность. Авторы отмечают, что высокая распространенность сексуальной дисфункции среди реципиентов трансплантата почки требует должного внимания медицинского сообщества в отношении оценки качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями. Отмечено, что до сих пор отсутствует информация о какой-либо серьезной оценке этой функции у пациентов с трансплантацией почки и о последующем влиянии этой операции на сексуальную функцию. Проведенное исследование подтвердило серьезные последствия ХБП, связанные с нарушениями сексуальной функции, о которых пациенты с трансплантацией почки часто сообщают. Причем сексуальная функция оказалась значимой по отношению к сексуальному удовлетворению [13].

S.S. Jabali и соавт., в свою очередь, придерживаются мнения, что ЭД у больных с ХБП широко распространена и многофакторна, а после трансплантации почек сексуальная функция улучшается. В их исследовании была оценена ЭД у 59 мужчин (от 40 лет и старше) до и после трансплантации почки (более чем

6 мес назад со стабильными функциями трансплантата). В исследовании использовали анкету Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) 5, данные были собраны до и после трансплантации почки. Оценка за каждый ответ — от 0 до 5 баллов, общий балл варьировал от 0 до 25. Почти все пациенты до трансплантации отмечали умеренную ЭД, в то время как после трансплантации большинство из них сообщили о заметном улучшении состояния, и только в одном случае развилась тяжелая ЭД. Исследование показало, что ЭД является более распространенным и тяжелым осложнением среди пациентов в возрасте старше 45 лет, имеющих в анамнезе прохождение гемодиализа. Авторы пришли к заключению, что ЭД является следствием прогрессирования ХБП. Этиология заболевания многофакторна и может быть усугублена пожилым возрастом, наличием сахарного диабета и большой продолжительностью гемодиализа. Трансплантация почки положительно влияет на половую функцию и приводит к снижению ЭД [14].

Совершенно противоположные данные получили L. Spirito и соавт. (2020), оценив влияние трансплантации почки на эректильную и эякуляторную функцию через 6 и 12 мес. Среднее значение МИЭФ-15 достоверно снизилось через 6 мес ($p < 0,001$), оставаясь неизменным в течение 12 мес ($p = 0,228$). Качество мужского сексуального здоровья достоверно снизилось при 6-месячном ($p < 0,001$) и 12-месячном наблюдении ($p = 0,024$). Показатель МИЭФ-15 был достоверно связан с расстройством эякуляции при 6- и 12-месячном наблюдении ($p < 0,001$). Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, предтрансплантационный уровень тестостерона, время трансплантации, исходное значение МИЭФ-15 и исходное расстройство эякуляции были достоверно ассоциированы ($p < 0,05$) как с МИЭФ-15, так и с расстройством эякуляции при 6- и 12-месячном наблюдении после трансплантации почки. Авторы утверждают, что это первая публикация, в которой подробно анализируется эякуляторная функция у пациентов, перенесших трансплантацию почки и оценивающих эякуляцию с помощью валидированного опросника. Авторы заключают, что трансплантация почки, по-видимому, оказывает негативное влияние на сексуальное здоровье, значительно ухудшая как эректильную, так и эякуляторную функцию. Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, предтрансплантационный уровень тестостерона, время трансплантации, а также эректильная и эякуляторная функции до трансплантации коррелировали с эректильной и эякуляторной функциями после трансплантации почки [15].

В другой работе J. Tainio и соавт. (2020) оценивали отдаленное сексуальное и психосоциальное качество жизни молодых мужчин, перенесших трансплантацию почек в детстве. Выявлено, что реципиенты после

трансплантации почек имели значительно более низкую и менее частую сексуальную активность ($p = 0,03$) и более слабые оргазмы ($p = 0,002$), чем контрольная группа, но без ЭД ($p = 0,05$). Авторы заключают, что сексуальная функция часто нарушается у молодых мужчин после трансплантации почек в детском возрасте, и подчеркивают необходимость долгосрочного мониторинга сексуального здоровья как важного аспекта качества жизни [16].

Н.М. El Hennawy и соавт. (2022) провели одноцентровое перекрестное проспективное исследование для оценки ЭД у пациентов мужского пола за месяц до и через год после трансплантации почки с помощью МИЭФ-15: 68 пациентов до 50 лет (1-я группа) и старше (2-я группа). ЭД наблюдалась у 63 пациентов (92,6 %). Средняя продолжительность гемодиализа составила 12 мес. Средний общий балл МИЭФ-15 до и после трансплантации почки составил $46,8 \pm 12,7$ и $55,5 \pm 13,0$ соответственно ($p < 0,001$). Сорок шесть (67,6 %) пациентов сообщили об улучшении эректильной функции, 22 (32,4 %) не отметили никаких изменений, и ни один пациент не сообщил об ухудшении. Более того, после трансплантации почки усилились сексуальное желание и оргазм и повысилась общая удовлетворенность пациентов. До трансплантации почки у 83,8 и 100 % пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась ЭД, частота которой снизилась до 22,6 и 86,5 % соответственно после трансплантации почки. Показатели МИЭФ-15 улучшились в обеих группах. Однако значительное снижение ЭД наблюдалось у молодых пациентов с легкой ЭД. Авторы заключили, что трансплантация почки положительно влияет на мужское здоровье, особенно у молодых пациентов. Продолжительность диализа перед трансплантацией почки не оказала влияния на усиление ЭД после трансплантации. Таким образом, положительное влияние трансплантации на ЭД может выступать фактором, определяющим ее проведение [17].

Следующим доказательством снижения ЭД после трансплантации почки служат результаты метаанализа, проведенного A. Miron и соавт. (2023), которые оценили влияние трансплантации на пациентов с терминальной стадией ХБП и ЭД до и после трансплантации. Авторы провели поиск в базах данных MEDLINE (PubMed), Embase, Scopus и Кокрейновской библиотеке (дата создания — август 2022 г.), а также на clinicaltrials.gov (начало до августа 2022 г.) без языковых ограничений. Окончательный анализ включал 28 когортных исследований, в которых приняли участие 2252 человека. Результаты исследования показали улучшение эректильной функции на 13 % после трансплантации почки [3].

Похожие положительные результаты были отмечены I.A. Rahman и соавт. (2022) в систематическом обзоре литературы по базам данных PubMed, Cochrane

и Scopus. Авторы указывают, что, хотя ЭД снижается у некоторых пациентов после трансплантации почки, она сохраняется примерно у 20–50 % реципиентов. Однако фактические данные ограничены из-за небольшого числа исследований. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния пересадки почки на эректильную функцию [18].

Диагностика

Исследование пациентов с ЭД, обусловленной ХБП и возникающей после трансплантации почек, проводится в общей популяции и представляет собой широкий спектр лабораторно-инструментальных тестов. Кроме сбора жалоб, анамнеза, оценки изменений сексуальной функции, анкетирования с использованием МИЭФ-5, опросника возрастных симптомов андрогенного дефицита, шкалы мужской копулятивной функции, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, лабораторных исследований (глюкоза крови, фракции тестостерона, липидный спектр и др.), также используют специальные методики. Это оценка ночной пенильной тумесценции и ригидности, пенильное ультразвуковое исследование с фармакодопплерографией, оценка статуса системной эндотелиальной функции, электрофизиологическое пенильное исследование, а также кавернозография (обычная и с применением магнитно-резонансной томографии) [19–23].

Лечение

Достигнутые успехи в области лечения терминальной хронической почечной недостаточности, в частности широкое применение различных вариантов диализа, трансплантация почек, проведение заместительной терапии, усовершенствование послеоперационной иммуносупрессии, привели не только к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, но и к достижению их длительной социальной и трудовой реабилитации [24]. Все это позволило проводить дальнейшее изучение этой проблемы в направлении улучшения качества жизни данной категории пациентов, их сексуальной адаптации [24, 25]. С целью улучшения эректильной функции пациентов после трансплантации почек применяют различные методы лечения, которые в основном аналогичны, однако некоторые авторы считают более приемлемыми оральные формы лекарственных препаратов. В частности, L. Y. Liu и соавт. (2019) провели метаанализ 7 публикаций из нескольких баз данных, связанных с применением силденафила после трансплантации почки. Способность к пенетрации и частота сохранения эрекции во время полового контакта в группе пациентов, принимавших силденафил, были намного выше, чем в контрольной группе. За исключением оргазмической функции, баллы МИЭФ-5 были более высокими в группе силденафила, чем в контрольной

группе. Достоверной разницы в концентрации циклоспорина между пациентами, принимавшими силденафил, и контрольной группой не наблюдалось. Это исследование показало, что силденафил эффективен и безопасен для пациентов с трансплантированной почкой и не оказывает влияния на концентрацию циклоспорина в сыворотке крови [25].

J. V. Fiuk и N. N. Tadros (2019) по результатам обзора литературы выяснили, что ЭД является распространенным состоянием в популяции пациентов с ХБП с почечной недостаточностью и после трансплантации. Она имеет многофакторную этиологию, включая нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, эндотелиальной паракринной сигнальной системы, гомеостаза кальция и витамина D, а также ряд других факторов. Эффективность лечения ЭД в популяции больных ХБП с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), вакуумных эректильных устройств, интракавернозных инъекций и протезов полового члена сопоставима с эффективностью лечения пациентов без ХБП. Трансплантация почки улучшает сопутствующие коморбидные состояния, которые приводят к ЭД у пациентов с ХБП. Авторы отмечают, что существует небольшой процент пациентов с персистирующей ЭД после трансплантации почки [26].

A. Peggi и соавт. (2020) также на основании обзора литературы выяснили, что ЭД является распространенным состоянием при ХБП, и пациенты после трансплантации почки часто имеют худшее качество жизни, чем пациенты в общей популяции. Одной из причин этого является высокая распространенность ЭД, которая в основном связана с наличием сопутствующих заболеваний, хирургическим вмешательством, побочными эффектами лекарств, психологическими изменениями, обусловленными хроническими заболеваниями, а также гиперпролактинемией и гипогонадизмом. При ЭД после трансплантации почки авторы рекомендуют заместительную терапию тестостероном. Введение ингибитора ФДЭ-5 силденафила в рекомендуемой дозировке существенно не изменяет фармакокинетику ингибиторов кальциневрина, циклоспорина А или такролимуса и не ухудшает функцию почечного трансплантата. Такролимус увеличивает пиковую концентрацию и продлевает период полувыведения ФДЭ-5 у пациентов после трансплантации почки, но ежедневное его применение не может быть рекомендовано из-за значительного снижения артериального давления. Внутрикавернозная инъекция или местное применение алпростадилла могут быть вариантом 2-й линии лечения ЭД после трансплантации почки, который не изменяет концентрацию циклоспорина и не ухудшает функцию почек. Наконец, протезы полового члена могут быть успешно имплантированы после устранения риска инфекции, связанной с хирургическим вмешательством [23].

В.Н. Павлов и соавт. (2015) и А.Р. Загитов и соавт. (2018) с целью улучшения эректильной функции у 119 пациентов с функционирующим трансплантатом почки применяли специальное лечение. Критериями включения в исследование являлись: сохранная эректильная функция, наличие постоянного полового партнера, стабильная функция трансплантата, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии обострения или декомпенсации (сахарный диабет и артериальная гипертензия). Пациенты в зависимости от артериального сосудистого анастомоза были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты после аллотрансплантации почки с сосудистым анастомозом на наружную подвздошную артерию, 2-я — пациенты после аллотрансплантации почки с сосудистым анастомозом на внутреннюю подвздошную артерию. Средний возраст пациентов составил $34,76 \pm 10,67$ года. При лечении ЭД у пациентов после аллотрансплантации почки авторы использовали специальный комплекс упражнений для мышц тазового дна и препараты, улучшающие питание сосудов и влияющие на кавернозный кровоток и микроциркуляцию полового члена. Результаты исследования показали, что эректильная функция к концу года после операции восстанавливалась у большинства пациентов. При этом ее значительное улучшение выявили в группе пациентов, которым сосудистый анастомоз артерии трансплантата выполнялся с наружной подвздошной артерией по типу «конец в бок», а не с внутренней подвздошной артерией по типу «конец в конец». Все вышеизложенное свидетельствует о важности васкулогенного механизма в патогенезе развития ЭД после трансплантации почки. Авторы заключают, что проведенная комплексная реабилитация с использованием упражнений, а также препаратов, улучшающих питание сосудов и влияющих на кавернозный кровоток и микроциркуляцию полового члена, позволяет в значительной степени улучшить результаты лечения ЭД у пациентов после трансплантации почки [27, 28].

С учетом механизма действия низкоинтенсивной экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ), связанного со стимуляцией клеточной пролиферации, регенерации тканей и ангиогенеза, К.Г.Р. Yamaçake и соавт. (2019) изучили эффективность ЭУВТ при лечении ЭД у мужчин с трансплантированной почкой [29]. Пациенты получали по 2 сеанса ЭУВТ в неделю в течение 3 нед. Фиктивная терапия (ФТ) была выполнена с использованием того же устройства, заменяющего эффективный зонд на тот, который излучает нулевую энергию. Исходная и последующая оценка проводились с помощью МИЭФ и шкалы оценки твердости эрекции (ОТЭ) через 1, 4 и 12 мес, доплерография полового члена — до лечения и спустя 4 мес. Всего было набрано 20 пациентов, по 10 пациентов в каждой группе. Средний возраст пациентов

в группе ФТ составил $52,2 \pm 4,1$ года, а в группе ЭУВТ — $55,1 \pm 4,4$ года. Исходные показатели были схожи. Средние значения ОТЭ через 1 мес составили $2,50 \pm 0,85$ (ЭУВТ) и $2,4 \pm 0,7$ (ФТ) ($p = 0,724$). Через 4 мес ОТЭ составила $2,4 \pm 0,7$ (ЭУВТ) и $2,60 \pm 0,84$ (ФТ) ($p = 0,0004$, между группами). Исходная оценка МИЭФ составила $14,9 \pm 3,0$ (ФТ) и $10,9 \pm 5,1$ (ЭУВТ). Средний балл МИЭФ через 1 мес составил $15,6 \pm 6,1$ (ЭУВТ) и $16,6 \pm 5,4$ (ФТ) и через 4 мес — $17,2 \pm 5,7$ (ЭУВТ) и $16,5 \pm 5,0$ (ФТ) ($p < 0,0001$, между группами). Улучшение оценки МИЭФ было выше на 5 пунктов в 70 и 10 % случаев в группах ЭУВТ и ФТ соответственно. Среднее изменение балла МИЭФ через 12 мес составило 4,8 в группе ЭУВТ. Допплеровские параметры полового члена не различались между группами. Авторы пришли к заключению, что новая технология эффективна и безопасна для лечения ЭД у реципиентов трансплантированной почки. ЭУВТ при ЭД является привлекательным вариантом терапии и вскоре может стать минимально инвазивной процедурой, помогающей пациентам достичь эрекции, в дополнение к пероральной фармакотерапии. Необходимы дополнительные рандомизированные исследования, прежде чем принять ЭУВТ в качестве стандартной терапии для лечения ЭД [29].

Эректильная функция после нефрэктомии

Проблема ЭД у пациентов после нефрэктомии мало освещена в мировой литературе, что указывает на актуальность ее дальнейшего изучения.

P. Guo и соавт. (2010) оценивали эректильную функцию у 94 живых доноров до и после нефрэктомии с помощью МИЭФ-5. Пациентов разделили на 2 возрастные группы: 1-я группа ($n = 21$) — моложе 40 лет, 2-я группа ($n = 73$) — 40 лет и старше. До и после нефрэктомии распространенность ЭД в 1-й группе составила 9,5 и 19,0 %, а во 2-й группе — 38,4 и 56,2 % соответственно. Разница между группами была статистически значимой на этапе предоперационной подготовки (9,5 % против 38,4 %, $p = 0,012$) и через 12 мес после операции (19,0 % против 56,2 %, $p = 0,003$). По сравнению с предоперационной распространенность ЭД в послеоперационной стадии была достоверно выше во 2-й группе (38,4 % против 56,2 %, $p = 0,031$), но не в 1-й группе (9,5 % против 19,0 %, $p = 0,663$). Авторы считают, что распространенность ЭД увеличилась у живых доноров в возрасте старше 40 лет после нефрэктомии, что должно привлечь внимание клиницистов [30].

R.P. Kopp и соавт. (2013) провели ретроспективное исследование данных 432 пациентов, перенесших операцию по поводу опухоли почки (264 пациента после радикальной нефрэктомии (РН) и 168 — после резекции почки (РП)). Средний возраст больных составил 58 лет, средний срок наблюдения — 5,8 года. Группы РН и РП имели сходные демографические характеристики

и сопутствующие заболевания. Размеры опухоли при РН были больше (7,0 см), чем при РП (3,7 см, $p < 0,001$), и случаев ЭД до операции в группе РН было больше, чем в группе РП ($p = 0,042$). В обеих группах различий по предоперационной ХБП, гиперлипидемии и сахарному диабету не наблюдалось. В послеоперационном периоде более высокие показатели *de novo* ЭД (29,5 % против 9,5 %, $p < 0,001$) и ХБП (33,0 % против 9,8 %, $p < 0,001$) наблюдались в группе РН (по сравнению с РП). Из мужчин с ЭД 63 % ответили на ингибиторы ФДЭ-5, без достоверной разницы между двумя группами ($p = 0,896$). Многофакторный анализ показал, что *de novo* ЭД ассоциируется с РН (отношение шансов (ОШ) 3,56, $p < 0,001$), артериальной гипертензией (ОШ 2,32, $p = 0,014$), предоперационной (ОШ 8,77, $p < 0,001$) и послеоперационной ХБП (ОШ 2,64, $p = 0,001$) и послеоперационным сахарным диабетом (ОШ 2,93, $p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что пациенты, перенесшие РН, имели значительно более высокую частоту *de novo* ЭД, в первую очередь из-за потери функции почки, по сравнению с РП. Помимо РН, с развитием ЭД были связаны гипертензия, ХБП и сахарный диабет. Таким образом, авторы пришли к выводу, что необходимо дальнейшее исследование влияния хирургически индуцированной потери нефронов на ЭД [31].

R.S. Christiansen и соавт. (2020) провели ретроспективное исследование с участием пациентов, перенесших нефрэктомия или нефроуретерэктомию в течение 5 последних лет. Им был отправлен по почте опросник, касающийся их сексуальной жизни. Из 154 пациентов, которые ответили, было 95 мужчин (средний возраст 66 лет, диапазон 37–89) и 59 женщин (средний возраст 63 года, диапазон 26–87 лет). Достоверная разница наблюдалась в отношении проблем с сексуальными отношениями до операции и после нее ($p < 0,0001$). Семь (4,5 %) пациентов были проинформированы о возможных последствиях и изменениях в их сексуальной жизни после операции. Обеспокоены своей сексуальной жизнью были 95 (61,9 %) мужчин и женщин. Среди

сексуально активных мужчин-респондентов 84 (54,5 %) сообщили о наличии некоторой степени ЭД. Авторы пришли к заключению, что пациенты испытывают значительно больше проблем в своих сексуальных отношениях после операции. То, что немногие были информированы об этом, доказывает необходимость предлагать консультации перед операцией по вопросам изменения сексуальной функции. Также необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью осознать масштаб проблемы [32].

Заключение

Анализ мировой литературы последних лет показывает высокий процент сексуальных дисфункций среди больных с ХБП, терминальной стадией хронической почечной недостаточности, диализных больных и после трансплантации почек. Сексуальные дисфункции связаны с уровнем азота в крови, сопутствующими заболеваниями, возрастом, анемией, гормональными нарушениями, вегетативной невропатией, сосудистыми заболеваниями, гиперпаратиреозом, гиперпролактинемией, побочными эффектами лекарств и психосоциальными факторами. Сексуальные дисфункции оказывают серьезное влияние на качество социальной и семейной жизни пациентов. Эректильная функция у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, может улучшиться и нередко восстановиться после трансплантации почки. Однако не все авторы отмечают улучшение эректильной функции после трансплантации, поэтому дискуссия остается открытой. Консервативная терапия оральными формами лекарственных средств является наиболее выгодной по сравнению с внутрикавернозными инъекциями или хирургическим лечением, если препараты не оказывают влияния на функцию трансплантата. Сексуальные нарушения у больных с ХБП, после трансплантации почек и нефрэктомии являются многофакторным расстройством, поэтому методы их коррекции остаются актуальной проблемой и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang C.J., Cukor D., Johansen K.L. Sexual dysfunction among patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2021;41(6):534–49. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.10.006
2. Кадыров З.А., Одилов А.Ю., Саъдуллоев Ф.С. Эректильная дисфункция при болезнях почек: обзор литературы. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(1):13–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-13-20
Kadyrov Z.A., Odilov A.Yu., Saydulloev F.S. Erectile dysfunction in kidney disease: a review of the literature. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(1):13–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-13-20
3. Miron A., Stefan A.E., Nistor I. et al. The impact of renal transplantation on sexual function in males with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2023;55(3):563–77. DOI: 10.1007/s11255-022-03442-8
4. Esen B., Kahvecioglu S., Atay A.E. et al. Evaluation of relationship between sexual functions, depression and quality of life in patients with chronic kidney disease at predialysis stage. *Ren Fail* 2015;37(2):262–7. DOI: 10.3109/0886022X.2014.990348
5. Pizzol D., Xiao T., Yang L. et al. Prevalence of erectile dysfunction in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2021;33(5):508–15. DOI: 10.1038/s41443-020-0295-8

6. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек. Лечебное дело 2013;3:47–52
- Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B. Kidney transplantation as the optimal treatment for chronic kidney disease. Lechebnoe delo = Medical business 2013;3:47–52. (In Russ.).
7. Lau L.C., Adaikan P.G., Vathsala A. et al. Clinical prevalence and associated factors of erectile dysfunction in patients undergoing haemodialysis. Ann Acad Med Singapore 2018;47(2):78–81.
8. Lundy S.D., Vij S.C. Male infertility in renal failure and transplantation. Transl Androl Uro 2019;8(2):173–181. DOI: 10.21037/tau.2018.07.16
9. Schulz T., Niesing J., Homan van der Heide J.J. et al. Great expectations? Pre-transplant quality of life expectations and distress after kidney transplantation: a prospective study. Br J Health Psychol 2014;19(4):823–38. DOI: 10.1111/bjhp.12081
10. Muehrer R.J., Lanuza D.M., Brown R.L., Djamali A. Sexual concerns among kidney transplant recipients. Clin Transplant 2014;28(11):1294–302. DOI: 10.1111/ctr.12454
11. Kleinclauss F., Timsit M.O., Thuret R. [Sexuality, fertility and pregnancy after kidney transplantation (In French)]. Prog Urol 2016;26(15):1122–31. DOI: 10.1016/j.purol.2016.08.014
12. Antonucci M., Palermo G., Recupero S.M. et al. Male sexual dysfunction in patients with chronic end-stage renal insufficiency and in renal transplant recipients. Arch Ital Urol Androl 2016;87(4):299–305. DOI: 10.4081/aiua.2015.4.299
13. Mota R.L., Fonseca R., Santos J.C. et al. Sexual dysfunction and satisfaction in kidney transplant patients. J Sex Med 2019;16(7):1018–28. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.03.266
14. Jabali S.S., Saleem Z.M., Mohammed A.A., Mahmood N.M. Erectile dysfunction pre and post kidney transplant recipients in Duhok city; cross sectional study. Ann Med Surg (Lond) 2020;55:107–110. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.04.038
15. Spirito L., Manfredi C., Carrano R. et al. Impact of kidney transplantation on male sexual function: results from a ten-year retrospective study. J Sex Med 2020;17(11):2191–7. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.07.014
16. Tainio J., Jahnukainen T., Jalanko H., Jahnukainen K. Male sexual function after pediatric kidney transplantation – a cross-sectional nationwide study. J Sex Med 2020;17(10):2104–7. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.06.011
17. El Hennawy H.M., Safar O., Faifi A.S.A. et al. Does kidney transplantation help young patients on dialysis with erectile dysfunction? A single-center study. Urology 2022;169:120–4. DOI: 10.1016/j.urology.2022.07.042
18. Rahman I.A., Rasyid N., Birowo P., Atmoko W. Effects of renal transplantation on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res 2022;34(5):456–66. DOI: 10.1038/s41443-021-00419-6
19. Эректильная дисфункция. Клинические рекомендации Российского общества урологов. М., 2019. 28 с. Erectile dysfunction. Clinical recommendations of the Russian Society of Urology. Moscow, 2019. 28 p. (In Russ.).
20. 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. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92
- Popov S.V., Orlov I.N., Grin E.A. et al. New technologies and approaches in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. Vestnik urologii = Bulletin of Urology 2020;8(2):78–92. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92
21. Burnet A.L., Nehra A., Breau R.H. et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. J Urol 2018;200(3):633–41. DOI: 10.1016/j.juro.2018.05.004
22. Аполихин О.И., Лукаш Т.С., Ефремов Е.А., Красняк С.С. Современный взгляд на проблему эректильной дисфункции у пациентов после хирургической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология 2015;1:72–76. Apolikhin O.I., Lukash T.S., Efremov E.A., Krasnyak S.S. A modern view on the problem of erectile dysfunction in patients after surgical correction of cardiovascular diseases (literature review). Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2015;1:72–76. (In Russ.).
23. Perri A., Izzo G., Lofaro D. et al. Erectile dysfunction after kidney transplantation. J Clin Med 2020;9(6):1991. DOI: 10.3390/jcm9061991
24. Huyghe É. [News in erectile dysfunction (In French)]. Rev Prat 2017;67(6):616–22. PMID: 30512730.
25. Liu L.Y., Sun T., Liu Y. et al. The clinical effects of sildenafil for erection in patients after kidney transplantation: a meta-analysis. Nephron 2019;141(1):1–9. DOI: 10.1159/000492237
26. Fiuk J.V., Tadros N.N. Erectile dysfunction in renal failure and transplant patients. Transl Androl Urol 2019;8(2):155–63. DOI: 10.21037/tau.2018.09.04
27. Павлов В.Н., Мухамедьянов Ф.Н., Загитов А.Р. и др. Оптимизация комплексной терапии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, сочетанной с эректильной дисфункцией. Медицинский вестник Башкортостана 2015;10(3):226–9. Pavlov V.N., Mukhamedyanov F.N., Zagitov A.R. et al. Optimization of complex therapy in patients with chronic renal failure associated with erectile dysfunction. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan 2015;10(3):226–9. (In Russ.).
28. Загитов А.Р., Мухамедьянов Ф.Н., Измаилов А.А. и др. Результаты лечения эректильной дисфункции у пациентов после трансплантации почки в зависимости от вида сосудистого анастомоза. Вестник урологии 2018;6(4):21–26. DOI: 10.21886/2306-6424-2018-6-4-21-26
- Zagitov A.R., Mukhamedyanov F.N., Izmailov A.A. et al. Results of treatment of erectile dysfunction in patients after kidney transplantation depending on the type of vascular anastomosis. Vestnik urologii = Bulletin of Urology 2018;6(4):21–26. (In Russ.). DOI: 10.21886/2306-6424-2018-6-4-21-26
29. Yamaçake K.G.R., Carneiro F., Cury J. et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction in kidney transplant recipients. a prospective, randomized, double blinded, sham-controlled study with evaluation by penile Doppler ultrasonography. Int J Impot Res 2019;31(3):195–203. DOI: 10.1038/s41443-018-0062-2
30. Guo P., Xie Z., Wang Y., Wang J. Prevalence of erectile dysfunction in living donors before and after nephrectomy in China. Urology 2010;76(2):370–372. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.079
31. Kopp R.P., Dicks B.M., Goldstein I. et al. Does radical nephrectomy increase the risk of erectile dysfunction compared with partial nephrectomy? A cohort analysis. BJU Int 2013;111(3 Pt B):E98–102. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11346.x
32. Christiansen R.S., Azawi N., Højgaard A. et al. Informing patients about the negative effect of nephrectomy on sexual function. Turk J Urol 2020;46(1):18–25. DOI: 10.5152/tud.2019.19169



Вклад авторов

З.А. Кадыров, А.Ю. Одилов, Ф.С. Саъдуллоев, М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов, Э.И. Россошанская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

Z.A. Kadyrov, A.Yu. Odilov, F.S. Sadulloev, M.V. Faniev, S.I. Suleymanov, E.I. Rossoshanskaya: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

А.Ю. Одилов / A.Yu. Odilov: <https://orcid.org/0000-0002-8432-6512>

Ф.С. Саъдуллоев / F.S. Saydullov: <https://orcid.org/0000-0002-8432-6512>

М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <http://orcid.org/0000-0002-0461-9885>

Э.И. Россошанская / E.I. Rossoshanskaya: <https://orcid.org/0000-0001-9415-186X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Минимально инвазивные методы лечения стриктуры уретры и их применение в детском возрасте (обзор литературы)

Е.А. Ладыгина¹, Н.В. Демин^{1,2}, В.В. Николаев^{1,3}, М.В. Фаниев², С.И. Сулейманов²

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119180 Москва, ул. Большая Полянка, 22;

²кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН); Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Островитянова, 1

Контакты: Елизавета Александровна Ладыгина doc.lizaladygina@yandex.ru

Стриктура уретры до сих пор остается одной из самых обсуждаемых проблем в детской урологии. Несмотря на значительное число публикаций и существование большого разнообразия методов лечения стриктур уретры и их модификаций, каждое новое поколение урологов сталкивается с «вызовами» этой патологии. Лечение стриктур уретры зачастую занимает длительное время и требует множественных хирургических вмешательств. Способы лечения постоянно совершенствуются, в связи с чем целесообразно периодически суммировать появляющиеся новые данные.

До сих пор применяются такие методы, как бужирование, баллонная дилатация и стентирование уретры, хотя еще в начале XIX в. появились первые варианты такого современного метода, как внутренняя оптическая уретротомия. Применение внутренней оптической уретротомии также остается предметом неослабевающих дискуссий по вопросам показаний, методик проведения, длительности катетеризации, необходимости сочетания с интермиттирующей катетеризацией, а также с использованием гормональных препаратов. Спорным также остается вопрос о количестве попыток проведения уретротомии.

В представленном обзоре мы постарались осветить проблему применения малоинвазивных методик при стриктуре уретры у детей в свете современных научных данных и в историческом аспекте.

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, уретротомия, внутренняя оптическая уретротомия, малоинвазивные методики, пациенты детского возраста

Для цитирования: Ладыгина Е.А., Демин Н.В., Николаев В.В. и др. Минимально инвазивные методы лечения стриктуры уретры и их применение в детском возрасте (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):66–74. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-66-74

Minimally invasive techniques of urethral stricture treatment and their use in patients of pediatric age (literature review)

E.A. Ladygina¹, N.V. Demin^{1,2}, V.V. Nikolayev^{1,3}, M.V. Faniev², S.I. Suleymanov²

¹Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow Healthcare Department; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia;

²Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostic, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Mikluho-Maclaya St., Moscow 117198, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia

Contacts: Elizaveta Aleksandrovna Ladygina doc.lizaladygina@yandex.ru

Urethral stricture remains one of the most discussed problems in pediatric urology. Despite a significant number of articles and the existence of a wide variety of methods for treating urethral strictures and their modifications, every new generation of urologists encounters this problem.

Treatment of urethral stricture often takes a long time and requires multiple surgical interventions. Treatment techniques continuously improve, therefore it is appropriate to regularly summarize new data.

Such methods as bougienage, balloon dilation and urethral stenting are still being used, although as early as in the beginning of the 19th century the first types of such modern method as optical internal urethrotomy were developed. In relation to optical internal urethrotomy, discussions on indications, techniques, duration of catheterization, necessity of combination with intermittent catheterization, use of hormonal drugs continue. The question of the number of attempts to perform urethrotomy also remains controversial.

In this review, we tried to clarify the problem of use of minimally invasive techniques for urethral stricture treatment in children in the context of current scientific data and historical aspects.

Keywords: urethral stricture, urethroplasty, optical internal urethrotomy, minimally invasive methods, pediatric patients

For citation: Ladygina E.A., Demin N.V., Nikolayev V.V. et al. Minimally invasive techniques of urethral stricture treatment and their use in patients of pediatric age (literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):66–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-66-74

Введение

Стриктуры уретры (СУ) как причина инфравезикальной обструкции известны с древних времен, и введение катетеров или бужей относится к старейшим методам лечения.

Несмотря на наличие более 65 тыс. статей, написанных по данной проблематике, каждое новое поколение урологов сталкивается с этой патологией и впервые для себя открывает сложность и многогранность проблемы, что отражается в 2,5–3 тыс. ежегодных публикаций. Поэтому периодически целесообразно суммировать появляющиеся данные и представлять их вместе с пережившими время суждениями предшественников [1].

Лечение СУ зачастую занимает не один год, требуя множественных оперативных вмешательств по поводу рецидивов и осложнений. Как у клиницистов, так и у мужчин, страдающих рецидивирующей СУ, сохраняется неуверенность в том, какой метод лечения является лучшим — уретропластика или уретротомия.

Наиболее часто СУ у детей связаны с последствиями уретропластик по поводу гипоспадии, а 2-й по частоте причиной является травматическое повреждение [2–4].

В данном обзоре хотелось бы сделать акцент на применении трансуретральных методик у детей, однако рассмотреть этот вопрос изолированно невозможно, так как лечение детей построено на основе практического опыта и научных данных, полученных при лечении взрослых пациентов, а количество работ, описывающих пациентов детского возраста, в сотни раз меньше.

Бужирование уретры

Наиболее древним, дожившим до наших дней, является метод бужирования уретры — расширения просвета уретры путем введения бужей возрастающего калибра. Сведения о его применении были обнаружены при раскопках древних цивилизаций Вавилона и Египта, где были найдены изображения катетеров и бужей. В Индии в VI в. до н. э. уретру расширяли стеблями тростника, смазанными маслом, а в Китае ис-

пользовали ветви бамбука [5]. В 200 г. до н. э. греческий врач Эрасистрат применил для лечения больного с СУ удлинённый S-образный катетер, который использовали в качестве бужа [6].

В XIX в. активно применялась методика бужирования уретры в различных модификациях. Термин «буж» (bougie) произошел от названия города Буджия в Алжире, где производили свечи, некоторое время использовавшиеся для бужирования уретры [5, 7].

В XX в. был предложен ряд приспособлений, призванных заменить бужирование. Применялось механическое гидровибрационное расширение уретры при помощи специального устройства. Предлагалось и гидравлическое самобуживание — путем пережатия дистальной уретры в процессе мочеиспускания, однако метод оказался неприменим для протяженных и зрелых стриктур.

L. Boccon Gibod и B. Le Portz считали, что у пациентов детского возраста бужирование уретры применимо только для стриктур передней уретры [8]. M.W. Harshman и соавт. вообще исключают возможность применения дилатации СУ у детей [9].

Вариантом самобуживания является самокатетеризация уретры, предложенная J. Lapides в 1970 г., которая проводится при различных вариантах инфравезикальной обструкции, а также после операций на уретре и, в частности, после внутренней оптической уретротомии (ВОУТ). Судя по клиническим рекомендациям последних лет, применение самокатетеризации после ВОУТ снижает риски рецидива стриктур примерно в 2 раза [10].

Баллонная дилатация уретры

Разновидностью метода расширения уретры является баллонная дилатация уретры, предложенная во второй половине XIX в. T. Ducamp. Просвет уретры автор растягивал путем раздувания баллона на катетере [8]. Некоторые современные авторы сообщают о частоте успешных результатов более 70 % [11–13], однако считают, что ятрогенные стриктуры и панстриктуры не поддаются этому методу лечения.

Некоторые специалисты прибегают к использованию дилатации уретры из-за ее экономической выгоды. Но этот аргумент является спорным, так как существуют исследования, согласно которым стриктура после открытой уретропластики рецидивирует чаще, если до нее применялась дилатация уретры [14]. J.W. Steenkamp и соавт. считают, что нет существенной разницы в эффективности между дилатацией и внутренней уретротомией в качестве начального метода лечения стриктур. Оба метода показали эффективность более 60 % и оказались тем менее эффективны, чем больше протяженность стриктуры [15, 16]. P.A. Dewan и соавт. использовали у детей баллонную дилатацию уретры, а периодическую катетеризацию — для профилактики рецидива. У 40 % пациентов положительный результат был достигнут после 4 и более дилатаций. У 4 детей, которые выполняли самокатетеризацию, рецидивов стриктур не было отмечено [17].

Длительное время продолжался поиск той группы пациентов, для которых эти методы будут эффективны. J. Gelman и соавт. считают, что баллонная дилатация уретры применима у пациентов со стриктурой до 1,5 см, однако указывают, что этот метод лечения следует использовать только у тех пациентов, которым невозможно выполнить радикальную операцию [18].

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2021 г. баллонная дилатация рассматривается как равнозначная эндоскопической уретротомии в качестве метода 1-й линии при коротких стриктурах бульбозной уретры [19].

Туннелизация уретры

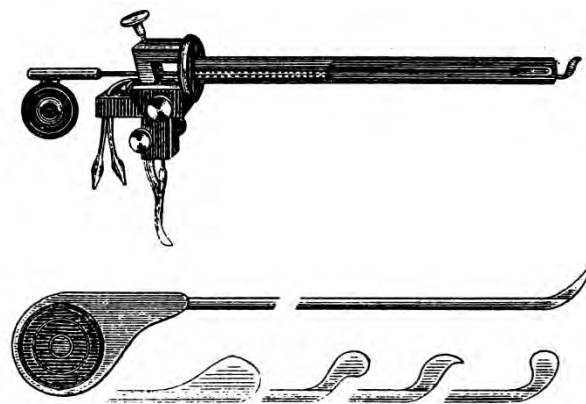
Считается, что туннелизацию — форсированное бужирование уретры, или, как ее еще называли, ретроградную катетеризацию, — впервые применил в 1757 г. Verguin. После форсированного ретроградного проведения бужа через стриктуру с ориентацией на палец, введенный в шейку мочевого пузыря после цистотомии, в уретру устанавливался катетер. Из-за простоты выполнения метод получил распространение в XIX—XX вв. [20]. Затем популярность метода резко снизилась.

Слепая и внутренняя оптическая уретротомия

С распространением венерических заболеваний в Европе в XVI в. потребность в эффективном лечении СУ возросла, и активно развивались способы ее лечения. В то время значительный вклад в лечение стриктуры уретры привнес Амбруаз Паре, создавший инструмент для соскабливания тканей внутри просвета уретры. В начале XIX в. на основе представлений о том, что резаные раны заживают лучше рваных, были предложены способы рассечения СУ при помощи специальных скальпелей — уретротомов. Первый уретротом создал A. Giviale в 1817 г. Уретротом французского хирурга Jacques-Gilles Maisonneuve со встроенным

нитевидным бужом стал одним из важных достижений прогресса.

Кардинальные преобразования были связаны с развитием эндоскопии и появлением эндоскопических уретротомов. В 1853 г. французский хирург Antonin Jean Desormeaux представил эндоскоп со встроенной лампой. Свет пламени, создаваемый смесью спирта и скипидара, отражался внутрь тела с помощью зеркала внутри инструмента. В том же году ему удалось провести уретроскопию, а в 1865 г. он сообщил о нескольких случаях, когда разрезал СУ тонким ножом, который вводил через отверстие эндоскопического интродьюсера. F.M. Oberländer в 1910 г. разработал уретротом с осветителем и возможностью визуального контроля (см. рисунок) [21].



Уретротом F.M. Oberländer с различными ножами для рассечения стриктуры уретры (1910)

F.M. Obärlander urethrotome with various knives for cutting urethral stricture (1910)

В результате развития урологической эндоскопии доступ к уретре стал легким, а лечение поражений уретры эндоскопическими методами повсеместно завоевало популярность. В 1937 г. K.S. Fischer предпринял первые попытки электроуретротомии под контролем зрения. Повысить точность и эффективность метода удалось в 70–80-х годах XX в. благодаря H. Sachse, который представил современные оптические уретротомы. Это сделало эндоскопическую уретротомию наиболее предпочтительным и популярным методом лечения в 70–90-х годах XX в. [22–25].

Эволюция методики

За время применения методика ВОУТ была многократно модифицирована. Появились новые инструменты для рассечения стриктуры, апробированы различные варианты рассечения. Некоторые специалисты выполняют рассечение зоны стриктуры на 12 часах условного циферблата. Этот вариант считается наиболее безопасным из-за низкой вероятности повреждения кавернозных тел и развития кровотечения.

Некоторыми специалистами использовались разрезы на 3, 6 и 12 часах (Pasandoro V. (1996), Walter P.S. (1994)). А.А. Толчанов и соавт. (2001) применяли множественные разрезы [26].

В качестве уретротомы применяются не только «холодный» нож, но и различные виды лазеров. J. Vicente и соавт. сравнили традиционный метод с Nd:YAG-лазером и получили более стабильные результаты [27]. Однако, по данным М. Atak и соавт., при использовании «холодного» ножа рецидивов было меньше [28]. Другие авторы также сообщают о 89,3 % эффективности эндоскопической уретротомии с использованием гольмиевого лазера [29]. По данным Американской урологической ассоциации (Urethral Stricture Guideline, AUA, 2016), рассечение стриктуры «холодным» ножом и лазером обладают одинаковой эффективностью.

Эндоскопическая уретропластика

Суть данной модификации уретротомии заключалась в размещении свободного трансплантата на ране, получавшейся после рассечения стриктуры. Этот метод разработан в 1987 г. [30, 31]. Сначала использовали кожу, а в 2006 г. впервые использовали подслизистую оболочку тонкой кишки. В 2009 г. Y.A. Farahat и соавт. сообщили о предварительных результатах эндоскопической уретропластики с использованием накладки из подслизистого слоя тонкой кишки свиньи у 10 пациентов. Из подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи получали матриксный трансплантат, который является неиммуногенным, биоразлагаемым материалом и служит для регенерации тканей реципиента. Трансплантат оборачивался вокруг баллона катетера Фолея и фиксировался к его стенке кетгутом. Выполнялась уретротомия холодным ножом на 12 часах, после чего вводился катетер с трансплантатом, который размещался на нужном уровне, раздувался баллон до полной адаптации со стенкой уретры, и катетер оставляли на 2 нед. По результатам лечения зафиксировано только 2 случая рецидива стриктуры, которая была излечена интермиттирующим бужированием. Критическим фактором для успешного результата при данном методе лечения является ангиогенный потенциал биоматериала [32].

Показания к внутренней оптической уретротомии

Несмотря на широкую распространенность, в отношении этого метода остаются противоположные мнения, и на сегодняшний день окончательно не определены показания и методика проведения процедуры.

У данного метода существуют и противники, считающие его патогенетически необоснованным и применимым только у пациентов пожилого возраста или при высоком риске послеоперационных осложнений и рецидива [20]. G.W. Kaplan и W.A. Brock сообщили, что при травматической этиологии СУ у детей паллиативные методы лечения, к которым относили и БОУТ, неприменимы [33]. По мнению M.W. Vetterlein и соавт., трансуретральные методы неэффективны в долгосрочной перспективе и не должны применяться в качестве 1-й линии лечения, а предпочтительным методом лечения является уретропластика, так как это позволяет приблизить окончательный хороший результат лечения [34].

L. Boccon Gibod и B. Le Portz в 1982 г. опубликовали данные о применении БОУТ у 160 пациентов в возрасте от 14 до 80 лет. Положительным результатом был через 6 мес только у 56 % пациентов, а через 2 года — уже у 25 %. Однако для коротких стриктур, менее 5 мм, эффективность составила 85 % [8].

Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации (Guidelines AUA, 2016) внутренняя оптическая уретротомия и бужирование уретры имеют одинаковые долгосрочные результаты при лечении коротких стриктур, и эффективность составляет от 35 до 70 %.

Влияние протяженности стриктуры на результат внутренней оптической уретротомии

До сих пор не существует договоренности между специалистами о том, для стриктур какой протяженности возможно применение этого метода. Часть авторов считают, что БОУТ следует применять при коротких стриктурах — менее 1 см. P. Quentel и соавт. опубликовали исследование о лечении 36 детей с СУ, где БОУТ дала только 50 % успешных результатов, а анастомотическая уретропластика — 84 %, после чего авторы сделали выводы, что БОУТ может применяться только при стриктурах менее 1 см [35]. Такой же вывод сделали P. Albers и соавт., изучив результаты БОУТ у 937 пациентов [36], и ряд других авторов [37–40].

Другие авторы предлагали устранять при помощи БОУТ более протяженные стенозы. H. Lipsky и G. Humber использовали БОУТ только для лечения стриктур протяженностью до 3 см [24]. E. Launonen и соавт. применили БОУТ у 34 детей в возрасте от 2 мес до 16,3 года: уретротомия была эффективна только у четверти пациентов. Авторы предлагают использовать БОУТ до 3 раз при стриктурах длиннее 2 см, а при более протяженных — уретропластику [41].

В настоящее время становится понятно, что наиболее эффективным будет использование уретротомии при лечении ультракоротких стриктур — менее 5 мм у детей. Этот вывод был неоднократно подтвержден, в том числе в исследовании L. Boccon Gibod и B. Le Portz, которые применили уретротомию у 160 пациентов при стриктурах менее 5 мм, и она оказалась эффективна в 85% случаев [8]. И еще одно крупное исследование, проведенное К.К. Каримбаевым, показало 96 % эффективность БОУТ у 459 пациентов, причем у 422 пациентов стриктура была короткой [42].

Исследование М. Alaa El Deen и соавт. показало, что локализация стриктуры также оказывает влияние на результат лечения. Большинство авторов приходят к мнению, что наиболее эффективна БОУТ при локализации стриктуры на уровне бульбозного отдела и проксимальнее [43].

Дренирование мочевого пузыря после внутренней оптической уретротомии

Выбор способа и длительности дренирования мочевого пузыря также вызывает споры. Большинство специалистов указывают на оптимальный срок катетеризации 7 дней. Более длительная катетеризация может вызвать воспаление и ухудшение результата лечения. Однако есть исследователи, которые оставляют катетер на 6 нед [44], 10–14 дней [25], 3 дня [30], 24 ч, а некоторые и вовсе не используют катетеризацию [45, 46].

Для определения оптимального срока катетеризации проводились исследования в этом направлении, результаты которых были несколько противоречивы. J. Aagaard и соавт. изучили влияние длительности катетеризации на результативность БОУТ и получили следующие данные: при катетеризации в течение 4–6 нед эффективность достигала 80 %, а в течение 1 дня — уже 30 % [23]. J. Furr и J. Gelman придерживаются точки зрения, что достаточно 3-дневной катетеризации [47]. М. Alaa El Deen и соавт. оставляли уретральный катетер на 5, 7 и 10 дней, при этом не выявили значительной разницы в результате лечения между этими 3 группами пациентов [43].

Сейчас общепринятым является мнение, что следует использовать недлительную трансуретральную катетеризацию после БОУТ, так как это дает оптимальные сроки для заживления раны без попадания мочи, минимизирует риск развития воспалительных изменений в уретре и обеспечивает легкий послеоперационный период.

Повторная внутренняя оптическая уретротомия

Споры о целесообразности повторной БОУТ ведутся до сих пор. Но в последнее время большинство специалистов при рецидиве стриктуры отдают предпочтение открытой уретропластике.

Одна из самых больших групп пациентов была описана V. Pansadoro и P. Emiliozzi: у 224 пациентов частота рецидивов после одной уретротомии составила 68 %. Повторные уретротомии не улучшили результаты и, по мнению авторов, после одной неудачной уретротомии следует рассматривать альтернативные методы лечения [46].

По мнению Н.Н. Ное, БОУТ у детей должна рассматриваться как первичная ступень лечения и применяться при стриктурах только передней уретры,

а при рецидиве уже следует применить уретропластику [48]. Того же мнения придерживаются А.М. Naudé [49] и J.W. Steenkamp и соавт. [15].

Также существует версия, что чем раньше выполнена повторная уретротомия (в срок от 3 до 6 мес), тем более она эффективна [50].

T. Culty и соавт. в 2007 г. сообщили в своем исследовании, что любые манипуляции на уретре оказывают негативное влияние на исход реконструкции уретры в будущем, что подтверждают и другие авторы [4, 43, 51, 52].

Однако есть авторы, которые придерживаются иного мнения. Так, G. Barbagli и соавт. (2001) проанализировали данные 93 пациентов в возрасте от 13 до 78 лет. По результатам было выяснено, что неудачная уретротомия не влияла на отдаленные результаты уретропластики, и авторы одобряют повторную уретротомию [53].

Таким образом, при выполнении уретротомии пациентам с непротяженными стриктурами, при наличии невыраженной степени спонгиоза и санации мочи можно добиться хороших результатов лечения, но от повторных попыток следует отказаться. Такое представление разделяется и в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2021).

Способы профилактики рецидива стриктуры уретры

Очевидно, что любая рана, чем бы она ни была нанесена, при заживлении сокращается вследствие контракции молодого рубца. Полного восстановления стриктуры может не произойти, так как с краев раны в процессе заживления происходит эпителизация. Тем не менее рецидив весьма вероятен. Поэтому многие авторы использовали различные способы поддержания просвета уретры во время ее заживления. К этим способам относятся гидравлическая самодилатация, длительная катетеризация, периодическая катетеризация, использование инъекций фармпрепаратов в область стриктуры и стентирование.

При выполнении гидравлического самобуживания больной пережимает на несколько секунд дистальную уретру при мочеиспускании, т. е. проксимальная уретра расширяется током мочи [54]. Из-за недостаточного количества положительных результатов данный метод не получил распространения.

Самобуживание при помощи катетера или металлического бужа до сих пор остается достаточно популярным. По данным, M. Lauritzen и соавт., частота рецидивов при бужировании снизилась в 3 раза [55]. Аналогичные результаты были получены S.L. Ivaz и соавт. [56].

Предпринимались попытки внедрения различных фармакологических средств для уменьшения риска рецидива. Так, C.G. Gaches и соавт. использовали у 2 разных групп пациентов триамцинолон, который перед разрезом вводился в зону стриктуры, и преднизолон,

который пациенты принимали после операции. Триамцинолон обладает антифиброblastными и антиколлагеновыми свойствами и ранее использовался для предотвращения развития гипертрофических рубцов, келоидов и контрактур в пластической хирургии. При послеоперационном наблюдении в течение 4 лет рецидивы составили 8,4 % [57]. Спустя 33 года S. Kumar и соавт. представили свои результаты применения триамцинолона в сочетании с БОУТ гольмиевым лазером. Частота рецидивов составила 24 %, причем при стриктуре короче 1 см — 95,8 %, а при стриктуре от 1 до 3 см — уже 57,7 %. Это ставит под сомнение влияние гормонов, так как общепризнано, что короткие стриктуры при БОУТ рецидивируют реже [58]. Н. Mazdak и соавт. также использовали триамцинолон, который вводили подслизисто в область уретротомии. В контрольной группе пациентов отмечалась частота рецидивов 50 %, в то время как у пациентов с применением триамцинолона — 21,7 % [59]. М.Е. Yildirim и соавт. считают, что использование местных стероидов с БОУТ снижает частоту рецидивов. Была изучена группа из 83 пациентов: метилпреднизолон вводили в область стриктуры после ее рассечения и только у 2 пациентов отмечался рецидив, в то время как в контрольной группе — у 12 [60].

К. Zhang и соавт. сообщили, что использование местных стероидов при БОУТ увеличивает время до возникновения рецидива стриктуры, но не влияет на его частоту [61].

Помимо этого, в сочетании с БОУТ применялся миномицин С, который является алкилирующим противоопухолевым антибиотиком, полученным из *Sterpomyces caespitosus*. По данным Н. Mazdak и соавт., у пациентов, получавших данный препарат, частота рецидивов составила 10 %, а без него — 50 % [59].

М.Ф. Трапезникова и соавт. выполняли БОУТ в сочетании с терапией лидазой интрауретрально и ионофорезом с антибиотиком и сообщили об эффективности метода 92,1 % [22].

Также определенную роль в предотвращении рецидива стриктуры играет антибактериальная терапия [27, 62].

Таким образом, несомненно, существует корреляция между снижением частоты рецидивов стриктуры и профилактическим бужированием, применением стероидных гормонов, а также антибактериальных препаратов.

Стентирование уретры

В качестве профилактической меры также использовались различные уретральные стенты. В целом методика является устаревшей, но все же до сих пор применяется в некоторых клиниках как в качестве отдельного метода лечения, так и после БОУТ и бужирования уретры для поддержания просвета уретры.

Y.Z. Atesci и соавт. сообщали о 87,5 % успешности применения стента Memotherm для лечения рецидивирующих стриктур бульбозного отдела уретры [63], при этом среди осложнений метода авторы описывают камнеобразование, подтекание мочи, стрессовое недержание мочи и частичную миграцию стента. Также все пациенты нуждались в длительном применении α -адреноблокаторов и противовоспалительных препаратов.

В 2016 г. G. Temeltas и соавт. использовали длительное временное размещение уретрального стента с полимерным покрытием при рецидивирующей стриктуре бульбозного отдела уретры у мужчин. Показатель успешности составил 64,2 % при среднем периоде наблюдения 29 мес. Авторы признали, что данный метод лечения не позволил достигнуть желаемого уровня успеха [64].

Особенности лечения стриктур уретры у детей

Изучение этиологии и способов лечения СУ у детей осложняется тем, что, несмотря на накопленные данные, эта патология остается не до конца изученной. Многие публикации посвящены изучению заболевания в целом, у пациентов различных возрастных групп, отражают работу со взрослыми пациентами. На наш взгляд, это несколько усложняет состояние проблемы, так как необходим дифференцированный подход к лечению пациентов разного возраста.

У детей СУ чаще всего связаны с ятрогенными причинами (лечение гипоспадии), а несколько реже встречаются посттравматические и врожденные СУ. Описывается возникновение осложнений при дистальных формах гипоспадии — от 3 до 30 %, при стволовых — от 5 до 50 %, при проксимальных — от 9 до 100 % [65, 66].

Отсутствие эректильной дисфункции после применения трансуретральных методов лечения СУ — важнейший аргумент в пользу их применения.

Н.С. Scherz и соавт. был описан опыт лечения 30 пациентов с постгипоспадической структурой уретры, возникшей в результате хирургической коррекции гипоспадии. Авторы считали, что первично целесообразно применение консервативных методов, таких как бужирование уретры и внутренняя уретротомия, и хирургические манипуляции следует применять в случаях возникновения поздних структур или при неэффективности консервативных методов [66].

Вследствие технической простоты и мини-инвазивности метод БОУТ остается привлекательным для большинства детских урологов.

Однако еще в 90-х годах прошлого века была отмечена корреляция неуспешных результатов БОУТ с увеличением протяженности стриктуры, а также с осуществлением повторных процедур [15, 46].

По данным разных авторов, эффективность БОУТ у детей варьирует от 26 до 50 %. Кроме того, было отмечено влияние длительности наблюдения на коли-

чество неуспешных результатов: чем длительнее наблюдение, тем выше вероятность рецидива [2, 4, 15, 16].

Повторные процедуры БОУТ незначительно увеличивают количество положительных результатов. Р.С. Gargollo и соавт. зафиксировали эффективность первичной БОУТ у 38 % пациентов, в то время как при повторной — только у 17 % [3]. Некоторые авторы не оставляют попыток многократных уретротомий и после многократных процедур, выполненных в течение 5 лет, получили положительный результат у 71 % пациентов, но и они указывают на снижение эффективности методики при повторных попытках. Также авторы указывают на роль протяженности стриктуры в достижении результата, — при стриктурах более 2 см не был излечен ни один пациент [41].

В литературе имеются указания на то, что БОУТ наиболее эффективна у детей при проксимальных стриктурах [67]. Хотя некоторые авторы сообщают о том, что не обнаружили такой корреляции [41].

Заключение

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что до сих пор окончательно не определено место малоинвазивных методик в лечении СУ у детей, хотя тенденции наметились и схожи с тактикой лечения взрослых пациентов. Исторически лечение стриктур уретры началось с использования трансуретральных методов. И в настоящее время лечение СУ часто начинается с применения этих минимально инвазивных методов. Трансуретральные методы привлекают относительной простотой, малой травматизацией и невысоким риском осложнений. Однако рецидивы

стриктур, встречающиеся примерно в половине случаев, и не очень ясные показания к малоинвазивным методам являются причиной противоречивого к ним отношения.

Такие малоинвазивные методики, как стентирование, бужирование и баллонная дилатация уретры, в качестве самостоятельных методов лечения уходят в прошлое ввиду низкой эффективности. Однако периодическая самокатетеризация уретры, по-видимому, существенно улучшает результаты лечения и применяется для профилактики рецидива СУ.

Множественные уретротомии, по мнению ряда исследователей, негативно сказываются на результатах последующей открытой уретропластики, так как при выполнении внутренней уретротомии повреждающему действию подвергаются и здоровые участки уретры, что вследствие ишемии и тромбоза губчатого тела усугубляет спонгиоз и увеличивает протяженность стриктуры.

Успех эндоуретральных операций отмечается в среднем у каждого 2-го пациента. По мнению большинства авторов, факторами рецидива СУ после БОУТ являются: наличие инфекции мочевых путей, распространенный спонгиоз, уретротомия в анамнезе. При лечении коротких стриктур задней уретры и ультракоротких стриктур передней уретры данный метод дает хорошие ранние и отсроченные результаты.

Учитывая достаточно высокую эффективность БОУТ, при тщательно выставленных показаниях, данный метод целесообразно применять в качестве 1-й линии лечения у пациентов с любыми видами ультракоротких стриктур, особенно при их локализации в проксимальной уретре.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Синельников Л.М., Протошак В.В., Шестаев А.Ю. и др. Стриктура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология 2016;2:80–7. Доступно по: <https://readera.org/striktura-uretry-sovremennoe-sostojanie-problemy-obzor-literatury-142188115> Sinelnikov L.M., Protoschak V.V., Shestaev A.Yu. et al. Urethral stricture: modern state of the problem (literature review). Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2016;2:80–7. (In Russ.). Available at: <https://readera.org/striktura-uretry-sovremennoe-sostojanie-problemy-obzor-literatury-142188115>
2. Diamond D.A., Xuewu J., Bauer S.B. et al. What is the optimal surgical strategy for bulbous urethral stricture in boys? J Urol 2009;182(4 Suppl):1755–8. DOI: 10.1016/j.juro.2009.02.082
3. Gargollo P.C., Cai A.W., Borer J.G., Retik A.B. Management of recurrent urethral strictures after hypospadias repair: is there a role for repeat dilation or endoscopic incision? J Pediatr Urol 2011;7(1):34–8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.03.007
4. Hsiao K.C., Baez-Trinidad L., Lendvay T. et al. Direct vision internal urethrotomy for the treatment of pediatric urethral strictures: analysis of 50 patients. J Urol 2003;170:952–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000082321.98172.4e
5. Murphy L.J.T. A brief history of urethral catheterization. In: The history of urology. Springfield, Charles C. Thomas, 1972. P. 453–482.
6. Castle T. A manual of surgery. 3rd edn. London: Cox, 1831. 274 p.
7. Textbook of genitourinary surgery. Ed. by H.P. Winsbury-White. Edinburgh: Livingstone, 1948. 638 p.
8. Boccon Gibod L., Le Portz B. Endoscopic urethrotomy: Does it live up to promises? J Urol 1982;127(3):433–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53849-5
9. Harshman M.W., Cromie W.J., Wein A.J., Duckett J.W. Urethral stricture disease in children. J Urol 1981;126(5):650–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54675-3
10. Bhatta P.N., Raya A., Alam M.S. et al. Role of clean intermittent self-catheterization in prevention of recurrent urethral stricture after optical internal urethrotomy. J Physiol Soc Nep 2020;1(1):14–17. DOI: 10.3126/jpsn.v1i1.37718
11. Ducamp T. A treatise on retention of urine caused by stricture in the urethra. Transl. by W.M. Herbert. New York: Samuel Wood and Sons, 1827.
12. Vyas J.B., Ganpule A.P., Muthu V. et al. Balloon dilatation for male urethral strictures “revisited”. Urol Ann 2013;5(4):245–8. DOI: 10.4103/0974-7796.120296

13. Chhabra J.S., Balaji S.S., Singh A. et al. Urethral balloon dilatation: factors affecting outcomes. *Urol Int* 2016;96(4):427–31. DOI: 10.1159/000443704
14. Greenwell T.J., Castle C., Andrich D.E. et al. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. *J Urol* 2004;172(1):275–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000132156.76403.8f
15. Steenkamp J.W., Heyns C.F., de Kock M.L. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 1997;157(1):98–101. PMID: 8976225.
16. Heyns C.F., Steenkamp J.W., De Kock M.L., Whitaker P. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J Urol* 1998;160(2):356–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)62894-5
17. Dewan P.A., Gotov E., Chiang D.J. Guide wire-assisted urethral dilatation for urethral strictures in pediatric urology. *Pediatr Surg* 2003;38(12):1790–2. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.08.035
18. Gelman J., Liss M.A., Cinman N.M. Direct vision balloon dilation for the management of urethral strictures. *J Endourol* 2011; 25(8):1249–51; discussion 1251. DOI: 10.1089/end.2011.0034
19. Lumen N., Canpos-Juanatey F., Greenwell T. et al. European Association of Urology Guidelines on Urethral stricture disease. (Part 1): Management of Male Urethral Stricture Disease. *Eur Urol* 2021;80(2):190–200. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.022
20. Русаков В.И. Хирургия мочеиспускательного канала. М.: Медицина, 1991. 269 с.
Rusakov V.I. Surgery of the urethra. Moscow: Meditsina, 1991. 269 p. (In Russ.).
21. Schultheiss D., Truss M.C., Jonas U. History of direct vision internal urethrotomy. *Urology* 1998;52(4):729–34. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00318-5
22. Трапезникова М.Ф., Морозов А.П., Дутов В.В., Анкудинов А.Г. Лечение стриктур мочеиспускательного канала у мужчин. *Урология и нефрология* 1989;34–7.
Trapeznikova M.F., Morozov A.P., Dutov V.V., Ankudinov A.G. Treatment of urethral strictures in men. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1989;34–7. (In Russ.).
23. Aagaard J., Andersen J., Jaszczak P. Direct vision internal urethrotomy. A prospective study of 81 primary strictures treated with a single urethrotomy. *Br J Urol* 1987;59(4):328–30. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb04642.x
24. Lipsky H., Hubner G. Direct vision uretrotomy in the management of uretral strictures. *Brit J Urol* 1977;49(7):725–8. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1977.tb04561.x
25. Sachse H. [Treatment of urethral stricture: transurethral slit in view using sharp section (In German)]. *Fortschr Med* 1974;92(1):12–5. PMID: 4820622.
26. Толчанов А.А., Шульженко С.И., Лайпанов И.М., Толчанов С.А. Трансуретральная резекция в лечении стриктур уретры. Материалы Первого конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России, Москва. *Андрология и генитальная хирургия* 2001;Suppl:166–7.
Tolchanov A.A., Shulzhenko S.I., Laipanov I.M., Tolchanov S.A. Transurethral resection in the treatment of urethral strictures. Proceedings of the First Congress of the Professional Association of Andrologists of Russia, Moscow. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2001;Suppl:166–7. (In Russ.).
27. Vicente J., Salvador J., Caffaratti J. Endoscopic urethrotomy versus urethrotomy plus Nd-YAG laser in the treatment of urethral stricture. *Eur Urol* 1990;18(3):166–8. PMID: 2261927. DOI: 10.1159/000463901
28. Atak M., Tokgoz H., Akduman B. et al. Low-power holmium:YAG laser urethrotomy for urethral stricture disease: comparison of outcomes with the cold-knife technique. *Kaohsiung J Med Sci* 2011;27(11):503–07. DOI: 10.1016/j.kjms.2011.06.013
29. Futao S., Wentong Z., Yan Z. et al. Application of endoscopic Ho:YAG laser incision technique treating urethral strictures and urethral atresias in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2006;22(6):514–8. DOI: 10.1007/s00383-006-1692-x
30. Naudé J.H. Endoscopic skin-graft urethroplasty. *World J Urol* 1998;16(3):171–4. DOI: 10.1007/s003450050047
31. Krishnamurthi V., Spirnak J.P. Endoscopic urethroplasty: an alternative to surgical reconstruction for complete urethral obliteration. *Semin Urol* 1995;13(1):56–61. PMID: 7597353.
32. Farahat Y.A., Elbahnasy A.M., El-Gamal O.M. et al. Endoscopic urethroplasty using small intestinal submucosal patch in cases of recurrent urethral stricture: a preliminary study. *J Endourol* 2009;23(12):2001–5. DOI: 10.1089/end.2009.0074
33. Kaplan G.W., Brock W.A. Urethral strictures in children. *J Urol* 1983;129(6):1200–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)52641-5
34. Vetterlein M.W., Weisbach L., Riechardt S., Fisch M. Anterior urethral strictures in children: disease etiology and comparative effectiveness of endoscopic treatment vs. open surgical reconstruction. *Front Pediatr* 2019;7:5. DOI: 10.3389/fped.2019.00005
35. Quentel P., Beurton D., Baron J.C., Cukier J. [Urethral stricture in children. Long term results of surgical treatments (In French)]. *Ann Pediatr (Paris)* 1990;37(6):387–9. PMID: 2205148.
36. Albers P., Fichtner J., Brühl P. et al. Long-term results of internal urethrotomy. *J Urol* 1996;156(5):1611–14. PMID: 8863550.
37. Santucci R., Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. *J Urol* 2010;183(5):1859–62. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.020
38. Hafez A.T., El-Assmy A., Dawaba M.S. et al. Long-term outcome of visual internal urethrotomy for the management of pediatric urethral strictures. *J Urol* 2005;173(2):595–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000151339.42841.6e
39. Abdeen B.M., Badreldin A.M. Urethral Strictures. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL), 2021. PMID: 33231967.
40. Al-Ali M., Al-Shukry M. Endoscopic repair in 154 cases of urethral occlusion: the promise of guided optical urethral reconstruction. *J Urol* 1997;157(1):129–31. PMID: 8976233.
41. Launonen E., Sairanen J., Ruutu M., Taskinen S. Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures. *J Pediatr Urol* 2014;10(3):545–59. DOI: 10.1016/j.jpuro.2013.11.018
42. Каримбаев К.К. Результаты лечения коротких и протяженных стриктур уретры. В кн.: Актуальные вопросы организации лечебно-диагностического процесса в многопрофильной клинической больнице. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 90-летию городской клинической больницы имени С.П. Боткина. 2000. С. 90–91.
Karimbaev K.K. Results of treatment of short and long urethral strictures. In: Topical issues of the organization of the therapeutic and diagnostic process in a multidisciplinary clinical hospital. Abstracts of reports of the scientific and practical conference dedicated to the 90th anniversary of the Botkin City Clinical Hospital. 2000. P. 90–91. (In Russ.).
43. Alaa El Deen M., Abdelbaky T.M., Selim M.A., Goma I.M. Evaluation of direct visual internal urethrotomy in the management of anterior urethral. *Menoufia Med J* 2017;30(2):367. DOI: 10.4103/1110-2098.215438
44. Carlton F.E., Scardino P.L., Quattlebaum R.B. Treatment of urethral strictures with internal urethrotomy and 6 weeks of silastic catheter drainage. *J Urol* 1974;111(2):191–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59924-3
45. Djulepa J., Potempa J. Urethrotomy technique in urethral strictures: 6-year results. *J Urol* 1983;129(5):955–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)52480-5
46. Pansadoro V., Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term follow-up. *J Urol* 1996;156(1):73–5. PMID: 8648841.
47. Furr J., Gelman J. Endoscopic management of urethral stricture disease and bladder neck contractures. *J Endourol* 2020;34(S1):S7–S12. DOI: 10.1089/end.2018.0317
48. Noe H.N. Complications and management of childhood urethral stricture disease. *Urol Clin North Am* 1983;10(3):531–6. PMID: 6684818.

49. Naudé A.M., Heyns C.F. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(11):538–45. DOI: 10.1038/ncpuro0320
50. Aboulela W., ElSheemy M.S., Shoukry M. et al. Visual internal urethrotomy for management of urethral strictures in boys: a comparison of short-term outcome of holmium laser *versus* cold knife. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):605–9. DOI: 10.1007/s11255-018-1809-x
51. Culty T., Boccon-Gibod L. Anastomotic urethroplasty for postraumatic urethral stricture: previous urethral manipulation has a negative impact on the final outcome. *J Urol* 2007;177(4):1374–7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.11.092
52. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Салюков Р.В., Фахрединов Г.А. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры. *Урология* 2007;5:27–32. Martov A.G., Ergakov D.V., Salyukov R.V., Fakhredinov G.A. Long-term results of endoscopic treatment of urethral strictures. *Urologiya = Urology* 2007;5:27–32. (In Russ.).
53. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M. et al. Long-term outcome of urethroplasty after failed urethrotomy *versus* primary repair. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):1918–9. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66242-8
54. Vogler H., Schönberger B. [Optical internal urethrotomy – a report of experiences (In German)]. *Z Urol Nephrol* 1980;73(8):609–14. PMID: 7445791.
55. Lauritzen M., Greis G., Sandberg A. et al. Intermittent self-dilatation after internal urethrotomy for primary urethral strictures: a case-control study. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):220–5. DOI: 10.1080/00365590902835593
56. Ivaz S.L., Veeratterapillay R., Jackson M.J. et al. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2016;35(7):759–63. DOI: 10.1002/nau.22803
57. Gaches C.G., Ashken M.H., Dunn M. et al. The role of selective internal urethrotomy in the management of urethral stricture: a multi-centre evaluation. *Br J Urol* 1979;51(6):579–83. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1979.tb03606.x
58. Kumar S., Kapoor A., Ganesamoni R. et al. Efficacy of holmium laser urethrotomy in combination with intralesional triamcinolone in the treatment of anterior urethral stricture. *Korean J Urol* 2012;53(9):614–18. DOI: 10.4111/kju.2012.53.9.614
59. Mazdak H., Meshki I., Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Eur Urol* 2007;51(4):1089–92; discussion 1092. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.038
60. Yildirim M.E., Kaynar M., Ozyuvaci E. et al. The effectiveness of local steroid injection after internal urethrotomy to avoid recurrence. *Arch Ital Urol Androl* 2016;87(4):295–8. DOI: 10.4081/aiua.2015.4.295
61. Zhang K., Qi E., Zhang Y. et al. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2014;28(8):962–68. DOI: 10.1089/end.2014.0090
62. Pain J.A., Collier D.G. Factors influencing recurrence of urethral strictures after endoscopic urethrotomy: the role of infection and peri-operative antibiotics. *Br J Urol* 1984;56(2):217–9. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb05364.x
63. Atesci Y.Z., Karakose A., Aydogdu O. Long-term results of permanent memotherm urethral stent in the treatment of recurrent bulbar urethral strictures. *Int Braz J Urol* 2014;40(1):80–6. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.01.12
64. Temeltas G., Ucer O., Yuksel M.B. et al. The long-term results of temporary urethral stent placement for the treatment of recurrent bulbar urethral stricture disease. *Int Braz J Urol* 2016;42(2):351–5. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0115
65. Cimador M., Vallasciani S., Manzoni G. et al. Failed hypospadias in paediatric patients. *Nat Rev Urol* 2013;10(11):657–66. DOI: 10.1038/nrurol.2013.164
66. Scherz H.C., Kaplan G.W., Packer M.G., Brock W.A. Post-hypo-spadias repair urethral strictures: a review of 30 cases. *J Urol* 1988;140(5 Pt 2):1253–5. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42017-9
67. Chapple C. Anterior urethral surgery: current concepts and future directions. *Eur Urol* 2010;58(1):42–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.022

Вклад авторов

Е.А. Ладыгина: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.В. Демин: обработка материала;
В.В. Николаев: разработка концепции и дизайна исследования;
М.В. Фаниев: разработка концепции исследования;
С.И. Сулейманов: сбор материала.

Authors' contributions

E.A. Ladygina: data collecting, review of publications on the topic of the article, article writing;
N.V. Demin: data processing;
V.V. Nikolayev: development of the concept and design of the study;
M.V. Faniev: development of the concept of the study;
S.I. Suleymanov: collecting data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Ладыгина / E.A. Ladygina: <https://orcid.org/0000-0002-9916-419X>
Н.В. Демин / N.V. Demin: <https://orcid.org/0000-0001-7508-5019>
В.В. Николаев / V.V. Nikolayev: <https://orcid.org/0000-0001-7815-4825>
М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>
С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>

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

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

Статья поступила: 16.09.2022. **Принята к публикации:** 27.12.2022.
Article submitted: 16.09.2022. **Accepted for publication:** 27.12.2022.

Применение методов нейромодуляции у детей с расстройствами мочеиспускания и дефекации

З.З. Соттаева

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Островитянова, 1;
ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 103001 Москва, Садово-Кудринская, 15

Контакты: Соттаева Зулейха Зейтуновна sottaeva@pedurology.ru

Одной из актуальных проблем современной детской урологии является значительный спектр заболеваний, связанных с разнообразными нарушениями функций мочевого пузыря и прямой кишки. От 20 до 40 % случаев нарушения функций тазовых органов у детей устойчивы к консервативному лечению. Это позволяет предположить, что применение современного метода физиотерапевтического воздействия – электрической стимуляции нервов – может быть методом лечения, когда другие методы не имеют желаемого эффекта.

Ключевые слова: нейромодуляция, расстройства мочеиспускания, расстройства дефекации, гиперактивный мочевой пузырь

Для цитирования: Соттаева З.З. Применение методов нейромодуляции у детей с расстройствами мочеиспускания и дефекации. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):75–83. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-75-83

Use of neuromodulation techniques in children with bladder and bowel dysfunction

Z.Z. Sottayeva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 15 Sadovo-Kudrinskaya, Moscow 103001, Russia

Contacts: Zuleykha Zeytunovna Sottayeva sottaeva@pedurology.ru

One of the urgent problems in modern pediatric urology is a significant range of diseases associated with various dysfunctions of the bladder and rectum, which leads to the search for new effective methods that restore bladder function. From 20 to 40 % of cases of pelvic organ dysfunction in children are resistant to conservative treatment, which suggests that the use of a modern method of physiotherapy – electrical nerve stimulation – can be a treatment method when other methods do not have the desired effect.

Keywords: neuromodulation, bladder dysfunction, bowel dysfunction, overactive bladder

For citation: Sottayeva Z.Z. Use of neuromodulation techniques in children with bladder and bowel dysfunction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):75–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-75-83

Введение

Одна из актуальных проблем современной детской урологии — значительный спектр заболеваний, связанных с разнообразными нарушениями функции мочевого пузыря и прямой кишки. Расстройства акта мочеиспускания могут проявляться затруднением выведения мочи из мочевого пузыря, недержанием мочи, редким или учащенным мочеиспусканием, а также

увеличением числа инфекционных осложнений, различными вариантами обструктивных уропатий, наибольший процент среди которых занимает пузырно-мочеточниковый рефлюкс [1, 2].

Кроме того, нарушение мочеиспускания приводит к более или менее выраженному ограничению психической и физической активности пациента, затрудняет его социальную адаптацию, общение со сверстниками,

ведет к отставанию в учебе, конфликтным ситуациям не только в семье, но и в обществе.

Причины нарушения мочеиспускания у детей могут быть врожденными (синдром миелодисплазии), но чаще носят функциональный характер, в основе чего лежит дисфункция роста и созревания [3].

Популяционные исследования в группе детей 5–7 лет показывают, что показатели распространенности ночного энуреза составляют 9,5–18,4 %, дневного недержания мочи – 2,7–16,0 %, недержания кала – 1,2–4,1 %. Ночной энурез и недержание кала чаще встречаются у мальчиков, тогда как у девочек чаще отмечается дневное недержание мочи [4].

Таким образом, интерес к расстройствам мочеиспускания обусловлен частотой этих нарушений и отсутствием достаточно эффективных методов их восстановления [5].

Методы коррекции расстройств мочеиспускания в детском возрасте следует разделить на нефармакологические и фармакологические. К нефармакологическим можно отнести уротерапию, alarm-терапию, рутинные методы физиотерапии, БОС-терапию. К фармакологическим относятся антимускариновые препараты, α -адреноблокаторы, аналоги вазопрессина, антидепрессанты, препараты, воздействующие на каналы мембран, ингибиторы синтеза простагландинов. При неэффективности перечисленных методов терапии используют варианты инвазивных вмешательств: различные виды блокад, введение ботулинического токсина типа А, периодическую катетеризацию, аугментацию мочевого пузыря.

Использование любого метода лечения недержания мочи и кала у детей имеет свою точку приложения и обосновано тщательным изучением патогенеза заболевания.

Нередко эффективный метод лечения у взрослых пациентов неприменим в детском возрасте. Так, фармакотерапия не всегда в полной мере отвечает критериям эффективности и переносимости лекарственных препаратов, а у детей имеет еще и возрастные ограничения (особенно это касается как М-холинолитиков, так и α -адреноблокаторов) [6, 7]. Кроме того, от 20 до 40 % нарушений функции тазовых органов у детей устойчивы к консервативному лечению. Все это обусловило поиск новых эффективных методов лечения нарушения мочеиспускания и дефекации. Одним из таких методов является электрическая стимуляция нервов [8].

Впервые электростимуляцию применил и описал французский невролог G. Duchenne в 1855 г. в работе «О локализованном электричестве и его применении в физиологии, патологии и терапии». Он также впервые разделил косвенную стимуляцию через нервные окончания и прямую стимуляцию мышц.

В 1863 г. Claude Bernard и его ученик G.O. Giannuzzi стимулировали спинной мозг у собак и пришли

к выводу, что подчревный и тазовый нервы вовлечены в регуляцию мочевого пузыря.

В 1878 г. Н.К.С. Helweg излечил пациентов с задержкой мочи путем прямой внутривезикулярной электростимуляции.

В нашей стране попытки разработки метода прямой электростимуляции мочевого пузыря были приняты А.В. Лившицем и А.А. Вишневым в 1965 г. Имплантируя электроды, выполняя двустороннюю пудендотомию и трансуретральную резекцию шейки мочевого пузыря, они пришли к выводу, что электростимуляция не может полностью заменить сложный механизм нервной регуляции акта мочеиспускания.

Электростимуляция широко применяется более века при лечении нарушений функции мочевого пузыря. Она представлена 2 основными методиками. При нейростимуляции нервы (или мышцы) подвергаются прямому воздействию для получения немедленного ответа. При нейромодуляции (НМ) электрические стимулы используются для изменения существующей схемы передачи через окольные пути.

Методы нейростимуляции применяются в основном у пациентов с неврологическими поражениями, а НМ – у пациентов с неврологической дисфункцией. У детей применяются сакральная НМ, стимуляция полового и большеберцового нервов [8].

Применение методов НМ тесно связано с нейроанатомией и нейрофизиологией мочеиспускания, поэтому представляется уместным кратко остановиться на этом вопросе.

Процессы накопления, удержания и эвакуации мочи зависят от координированного взаимодействия 2 функциональных единиц в нижних мочевых путях – резервуара (мочевой пузырь) и выхода (шейка мочевого пузыря и гладкомышечный и поперечнополосатый сфинктеры уретры). Это слаженное взаимодействие достигается за счет сложно и иерархически выстроенной системы нервной регуляции с центрами в головном и спинном мозге [1, 9–11].

Ведущая роль в функционировании нижних мочевых путей как в физиологических, так и в патологических условиях принадлежит различным структурам головного мозга. Кортикальные центры, регулирующие работу мочевого пузыря и уретры, представлены в лобной доле (нижняя фронтальная и передняя поясная извилина), парацентральной дольке и островке Рейля височной доли. Общая роль этих центров состоит в формировании позывов на мочеиспускание, координации мочевого поведения. Подкорковые и стволовые центры мочеиспускания, расположенные в зрительных буграх, паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, медиальной преоптической области, околоводопроводном сером веществе и варолиевом мосту (ядро Баррингтона и сторожевой центр), обеспечивают бессознательные влияния на работу мочевого пузыря и уретры. В част-

ности, они контролируют суточные ритмы мочеобразования, бессознательное накопление и удержание мочи, а также координируют работу нижележащих спинальных центров и реализуют акт мочеиспускания. Медиальные отделы ядра Баррингтона отвечают за опорожнение мочевого пузыря, а латеральные его участки — за накопление мочи. Спинальные «исполнительные» центры мочеиспускания в нижнегрудном отделе спинного мозга (T_{12} – L_2) (симпатические вставочные интернейроны) осуществляют контроль над работой непроизвольной мускулатуры детрузора и уретры посредством импульсов, идущих по подчревным нервам. В крестцовых сегментах спинного мозга располагаются парасимпатический и соматический центры, осуществляющие контроль над сократительной активностью детрузора (посредством тазового нерва и одноименного сплетения) и прямой кишки. Кроме того, эти центры обеспечивают реализацию эрекции (ядро тазового нерва) и регулируют тонус мышц тазового дна (ядро Онуфа-Онуфровича посредством срамного нерва и сакрального сплетения).

Скоординированная работа спинальных и церебральных центров мочеиспускания обеспечивает синхронную реализацию 12 рефлексов мочеиспускания, 7 из которых описаны F. Barrington, три — M. Kuru, два — D. Mahony. Влияние на периферические звенья этих рефлексов лежит в основе механизма действия электростимуляции нижних мочевых путей. Нейронный ответ вышестоящих (как правило, церебральных) центров мочеиспускания на электрическое раздражение периферических нервных и мышечных волокон мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна лежит в основе НМ (в частности, активации прессорных бульбарных влияний на детрузор при стимуляции тиббиального нерва) [9, 12, 13].

Таким образом, НМ — это процесс формирования утраченного механизма действия (мочеиспускания) при помощи прямой или опосредованной электростимуляции нервных волокон.

Однако до настоящего времени не существует единой точки зрения относительно механизма НМ при нарушениях функции мочевого пузыря. По мнению ряда авторов, в результате применения этого метода вследствие активации детрузор-стабилизирующих рефлексов, описанных D. Mahony (1977), и воздействия на центры мочеиспускания происходит подавление сократительной активности детрузора и увеличение его адаптационной способности. В 1972 г. W. Groat установил ингибирующее влияние парасимпатических нервов на сократительную активность детрузора при электрической стимуляции афферентных волокон пудендального нерва, а исследования T. Sundin и C.A. Carlsson (1974) показали, что стимуляция афферентных волокон пудендального нерва приводит к возбуждению подчревного и торможению тазового нервов [14].

Поскольку механизм действия НМ заключается в «реставрации» утраченного механизма контроля за накопительной функцией мочевого пузыря, многие авторы считают НМ наиболее физиологичным и перспективным методом лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП).

При этом следует подчеркнуть, что НМ не является стартовым методом лечения нарушений мочеиспускания и применяется в тех ситуациях, когда фармакологические и нефармакологические процедуры не имеют эффекта.

Методы нейромодуляции при расстройствах мочеиспускания и дефекации у детей

Существует несколько видов НМ:

- периферическая НМ:
 - накожная тиббиальная;
 - чрескожная тиббиальная;
- сакральная НМ:
 - накожная (sacral neuromodulation, SNM);
 - чрескожная.

Периферическая НМ. При накожной электростимуляции применяют накожные электроды в зонах анатомической проекции нервных стволов. Используют зоны кожи над 2-м и 3-м крестцовыми отверстиями, перианальную область и зоны анатомической проекции перинеального и большеберцового нервов. Наиболее перспективным направлением в электростимуляции нижних мочевых путей является чрескожная НМ. Метод отличается малой инвазивностью (игольчатые электроды), кроме того, применяется неинвазивная техника (пластинчатые электроды), отличающаяся простотой выполнения и портативностью оборудования.

Предпочтение отдают накожной электростимуляции сакральной области ввиду близости расположения сакральных нервов, практически полного отсутствия подкожно-жировой клетчатки, которая является изолятором, и точного расположения электродов в зоне анатомической проекции. Однако улучшение от данного метода лечения наступает только на период лечения и спустя 2 нед после окончания курса [15].

Общеизвестен тот факт, что стимуляция мышц бедра, которую в настоящее время используют при тяжелой спастичности нижних конечностей, оказывает благоприятное вторичное влияние на функцию мочевого пузыря.

Идея стимуляции нервов была основана на традиционной китайской практике с использованием точки акупунктуры Sanyinjiao, или «селезенки-6», которая перекрывает задний большеберцовый нерв примерно в 5 см от медиального края лодыжки.

Тиббиальная НМ может быть осуществлена с использованием игольчатого электрода или поверх-

ностных самоклеящихся электродов. Методика заключается в серии электровоздействий на волокна тиббиального нерва.

Так как часть нейронов тиббиального нерва располагается в непосредственной близости от сакрального центра мочеиспускания, то поступающие по тиббиальному нерву афферентные импульсы подавляют интенсивность непроизвольных сокращений детрузора (см. рисунок).

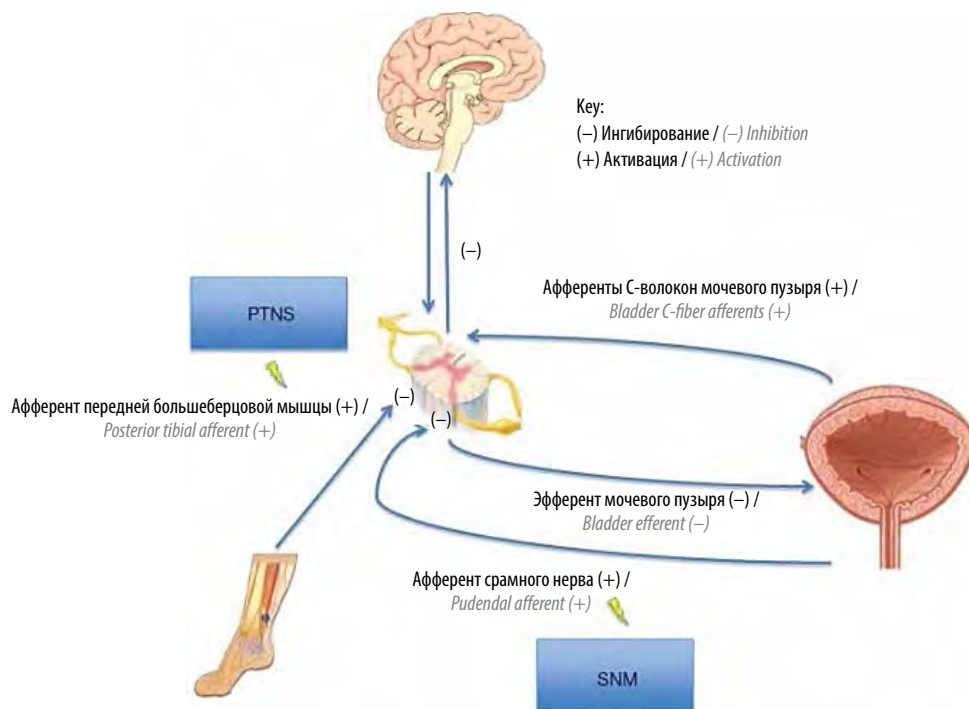
При чрескожной методике игла устанавливается на 5 см краниально от медиальной лодыжки и кзади от края большеберцовой кости. Такая терапия проводится, как правило, в течение 20–30 мин каждые 5–10 дней на протяжении 10–12 нед. Интенсивность стимуляции подбирается таким образом, чтобы вызвать сокращения большого пальца ноги, но не достигая боли или выраженного дискомфорта. Однако для достижения более значимых результатов НМ необходимо соблюдать принцип непрерывности электростимуляции, которому удовлетворяют только чрескожная сакральная и тиббиальная НМ. Но необходимость еженедельных посещений клиники и инвазивный характер метода стимуляции ограничивают применение этого метода лечения в педиатрической популяции. Поэтому более широкое внедрение имплантационных методик является перспективным направлением лечения резистентных форм нарушения функции мочевого пузыря у детей.

При применении тиббиальной НМ у детей с ГАМП отмечались нормализация акта мочеиспускания или

уменьшение позывов к мочеиспусканию, исчезновение или уменьшение эпизодов недержания мочи. Кривая урофлоуметрии нормализовалась у 43 % пациентов, а средняя емкость мочевого пузыря увеличилась у 51 % [16].

В другом исследовании участвовали 23 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет с симптомами со стороны нижних мочевых путей, не поддающимися традиционному лечению, которые получили 12 30-минутных еженедельных сеансов чрескожной стимуляции большеберцового нерва. У 10 пациентов был идиопатический ГАМП, у 7 – ненейрогенная задержка мочи и у 6 – нейрогенный мочевой пузырь. Все 23 ребенка прошли клиническое и уродинамическое обследование до и после лечения. Все, кроме 1 пациента, завершили лечение. Из 10 детей с ГАМП симптомы улучшились у 80 %, недержание мочи было вылечено у 5 из 9 детей, а уродинамика показала нормализацию цистометрической емкости мочевого пузыря у 62,5 %. У 71 % детей с задержкой мочи улучшилось мочеиспускание. Однако в группе пациентов с нейрогенным мочевым пузырем показатели существенно не изменились. В результате авторы сделали вывод, что чрескожная стимуляция большеберцового нерва является безопасным и минимально болезненным методом и рекомендуется для лечения детей с рефрактерными ненейрогенными формами нарушения функции мочевого пузыря [17].

В работе N. Patidar и соавт. тиббиальную стимуляцию получали 24 девочки и 16 мальчиков с симптомами ГАМП, устойчивого к фармакотерапии. При анализе



Механизм действия нейромодуляции. PTNS – накожная тиббиальная нейромодуляция; SNM – накожная нейромодуляция
Mechanism of neuromodulation. PTNS – percutaneous tibial nerve stimulation; SNM – sacral neuromodulation

результатов были получены следующие данные: 66,6 % пациентов были вылечены, 23,8 % пациентов отмечали значительное улучшение симптомов, 71,42 % пациентов сообщили об отсутствии симптомов недержания [18].

M.L. Capitanucci и соавт. оценивали эффективность чрескожной стимуляции большеберцового нерва при различных типах дисфункции нижних мочевыводящих путей и получили данные о выздоровлении всех детей ($n = 14$) с дисфункциональным мочеиспусканием, улучшение симптомов было значительно больше в ненейрогенных случаях, чем в нейрогенных (78 и 14 % соответственно) [19].

Имеются работы, оценивающие влияние тиббиальной НМ на течение моносимптомного энуреза. Так, M.C. Ferroni и соавт. провели исследование с участием 22 пациентов, средний возраст которых составил 11 лет (диапазон – 7–16 лет). В целом наблюдалось значительное снижение среднего общего количества «мокрых ночей» (с 9 до 6) во время периода стимуляции и устойчивое значительное снижение до 7 «мокрых ночей» в период после стимуляции. У 16 (72,7 %) пациентов было отмечено уменьшение по крайней мере на 1 «мокрую ночь» во время 2-недельной стимуляции, и у этих детей сохранялся достигнутый результат в период после стимуляции. Ни один ребенок не испытал побочных эффектов. А использование накожных электродов позволяло применять этот метод лечения в домашних условиях [20].

Существуют работы о применении тиббиальной НМ у детей с недержанием кала на фоне аноректальной мальформации, неврологической аномалии или болезни Гиршпрунга. Эти дети получали чрескожную тиббиальную стимуляцию по 20 мин в день. Через 6 мес у 5 из 8 детей не было недержания кала, а у 2 из 8 было отмечено улучшение. Ни у одного из детей не было побочных эффектов [21].

Таким образом, чрескожная стимуляция большеберцового нерва надежна и эффективна при ненейрогенной терапевтически устойчивой дисфункции нижних мочевыводящих путей у детей и должна войти в арсенал методов лечения различных расстройств функции мочевого пузыря и недержания кала.

Сакральная НМ. К методу стимуляции сакральных сегментов (S_3) электрическими импульсами относится сакральная НМ, позволяющая инициировать нормальный акт мочеиспускания. Этот вид лечения используют в наиболее тяжелых случаях ГАМП, когда другие виды лечения оказались неэффективными.

Существует несколько гипотез, согласно которым реализация сакральной НМ осуществляется на уровне спинальных центров и подкорковых структур:

- Сакральная НМ приводит к восстановлению баланса стимулирующей и ингибирующей регуляции периферической и центральной нервной системы [22].

- Активизация афферентных структур мочевого пузыря приводит к стимуляции центра мочеиспускания в стволе головного мозга [23].
- Стимуляция афферентных сакральных нервов усиливает ингибирующую активность эфферентных нервов [24].

На 1-м этапе проводится тестовая (временная) электростимуляция, включающая установку временного сакрального электрода, соединяемого с наружным генератором электрических импульсов, и проведение временной электростимуляции.

В имплантированной системе генератор посылает электрические импульсы через проводник и электрод к корешкам крестцового сплетения. Электрод через иглу-проводник устанавливается в 3-е сакральное отверстие. Поскольку нервные волокна, проходящие на уровне S_3 , в большей степени ответственны за иннервацию мышц промежности, чем за нижние конечности, электростимуляция на этом уровне наиболее предпочтительна.

Предварительно выполняется рентгенография костей таза для исключения аномалии развития и оценки костных ориентиров. Однако, по данным зарубежных авторов, у детей достаточно использования ультразвукового исследования.

В течение месяца в тестовом режиме проводится электростимуляция. Индивидуально подбирается оптимальный режим электростимуляции. Если в течение этого времени симптомы нарушений уменьшаются хотя бы на половину, пациенту устанавливают подкожный имплантат.

В 95 % случаев эффективность сакральной НМ выявляется уже в тестовой фазе. Тест временной электростимуляции считается положительным при снижении симптомов более чем на 50 % от исходных значений и при возобновлении симптомов после прекращения электростимуляции.

В работе E. Malm-Buatsi и соавт., посвященной лечению ГАМП, процент выздоровления достигал 73 %. Происходило как увеличение емкости мочевого пузыря, так и снижение давления в нем. Также значительно уменьшались эпизоды недержания мочи, вплоть до полного отсутствия недержания, увеличивались промежутки между мочеиспусканиями [25].

Сакральная НМ использовалась и в лечении детей с энурезом. В исследованиях M.C. Ferroni и соавт. имеются положительные результаты. В упомянутом выше исследовании участвовали 22 пациента в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст 11 лет), в том числе 12 мальчиков и 10 девочек. Все вели 6-недельный дневник мочеиспускания. У 16 (72,7 %) пациентов отмечалось уменьшение эпизодов энуреза. На момент исследования ни один ребенок не принимал медикаментозную терапию и ни у одного ребенка не было никаких побочных явлений [20].

L.F. de Oliveira и соавт. также применяли сакральную НМ у детей с моносимптомным ночным энурезом и получили хорошие результаты. Исследование включало 29 девочек и 16 мальчиков старше 6 лет. Детей методом случайной выборки распределили на 2 группы: контрольная группа, в которой дети получали поведенческую терапию, и экспериментальная группа, в которой поведенческую терапию сочетали с 10 сеансами парасакральной чрескожной НМ. НМ выполнялась с помощью электродов, размещенных в крестцовой области (S_2/S_3). Сеансы всегда проводились по одному и тому же шаблону: длительность — 20 мин; частота — 10 Гц; генерируемый импульс — 700 мкс; интенсивность, определяемая порогом чувствительности ребенка. Частота сеансов — 3 раза в неделю через день. Пациентов в обеих группах наблюдали с интервалом в 2 нед в течение 1-го месяца, а затем ежемесячно в течение 6 мес подряд. Значительно большее увеличение количества «сухих ночей» отмечалось в группе детей, получавших НМ (61,8 %), по сравнению с контрольной группой (37,3 %). Однако ни у одного пациента не было полного исчезновения симптомов [26].

На фоне применения SNM у детей с различными нарушениями мочеиспускания было выявлено, что SNM может быть эффективной и при сопутствующих запорах. Исследования детей с рефрактерной дисфункцией кишечника и мочевого пузыря, получавших SNM, показали уменьшение запоров у 80 % детей [27, 28].

В 2010 г. M. Haddad и соавт. сообщили о результатах рандомизированного перекрестного исследования с участием 33 детей с недержанием мочи и/или кала, прошедших лечение SNM. У этих детей была различная патология, включая *spina bifida*, агенезию крестца, а также врожденные аноректальные и урологические пороки развития. Из 24 детей, завершивших исследование, 78 % сообщили о снижении частоты недержания кала на 45 %, когда стимулятор был включен, по сравнению с 17 %, когда стимулятор был выключен. Авторы пришли к выводу, что SNM превосходит консервативное лечение детей с недержанием мочи и/или кала [29].

В 2012 г. B.P. van Wunnik и соавт. опубликовали первый отчет о лечении SNM у детей с тяжелыми запорами. Двенадцать девушек-подростков с функциональным запором, не поддающимся традиционному лечению, получали SNM в среднем в течение 7 мес и сообщили о значительном улучшении частоты дефекации, уменьшении болей в животе и общей тяжести запора [30].

В работе J.P. Sulkowski и соавт., посвященной лечению детей с тяжелыми запорами и недержанием кала, по истечении 5 мес терапии авторы сообщили о значительном сокращении эвакуаторных нарушений и улучшении качества жизни в среднем [31].

Последующие исследования дополнительно подтверждают эффективность SNM у детей с нарушениями дефекации, кроме того, появляются предполо-

жения, что эффект может быть длительным. Применение сакральной НМ, по данным P.L. Lu и соавт., способствовало уменьшению количества антеградных клизм у детей с рефрактерными запорами. Десять (45 %) из 22 детей избавились от аппендикостомии или цекостомии после 18 мес лечения методом SNM. Некоторые семьи сообщили, что их дети испытывали более сильные позывы к дефекации после лечения SNM. Таким образом, SNM может быть использована у детей с тяжелыми запорами, которым необходимы антеградные клизмы [32].

В 2014 г. был опубликован 10-летний опыт применения сакральной НМ. В исследование вошли 105 детей с эвакуаторными нарушениями тазовых органов. Отмечалось улучшение состояния детей с недержанием мочи, запорами, учащенным мочеиспусканием, а также с энурезом. Из 88 пациентов, у которых был завершен 1-й этап 2-этапной процедуры, 86 (98 %) пациентов перешли на постоянную имплантацию генератора импульсов [33].

Проведена интересная работа по сравнению сакральной и тиббиальной НМ, которые применялись у детей с ГАМП. Сакральная чрескожная электрическая стимуляция нервов выполнялась 3 раза в неделю, а стимуляция заднего большеберцового нерва — 1 раз в неделю; 22 пациента получали стимуляцию заднего большеберцового нерва и 37 — сакральную чрескожную электрическую стимуляцию нерва. Полное исчезновение симптомов наблюдалось у 70 % пациентов, получавших сакральную чрескожную электрическую стимуляцию нервов, и у 9 % пациентов, подвергшихся стимуляции заднего большеберцового нерва. Был сделан вывод, что сакральная чрескожная электрическая стимуляция нервов более эффективна в устранении симптомов ГАМП [34].

В 2021 г. опубликована большая обзорная статья, в которой был проведен анализ влияния электрической стимуляции нервов у детей с моносимптомным первичным энурезом, резистентным к традиционному лечению [35]. Сравнивали эффективность тиббиальной и сакральной НМ. Несмотря на отсутствие улучшения уродинамических параметров, оба вида НМ способствовали увеличению количества «сухих ночей».

В России данная методика у детей ранее не применялась, поэтому в обзоре преимущественно представлены результаты работ зарубежных авторов. Однако опубликована статья отечественных авторов о применении метода хронической сакральной НМ у детей с нарушением функции тазовых органов. В исследование вошли 8 детей с синдромом миелодисплазии. У 3 детей была диагностирована детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД), в 5 случаях — гипоконтрактивный детрузор. У всех детей нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) была резистентна к консервативной терапии. У 3 детей с гипоконтр-

активным детрузором тестовая электростимуляция была неэффективна. Пятерым детям с положительным ответом на тестовую электростимуляцию была имплантирована система для хронической сакральной нейростимуляции. Оценка эффективности нейростимуляции проводилась на основании клинической картины НДМП, дневника мочеиспускания и катетеризации мочевого пузыря, данных PAD-теста (метод количественной оценки потери мочи, который основан на измерении массы адсорбирующих прокладок, использовавшихся в период проведения исследования), а также комплексного уродинамического исследования. Положительный клинический эффект был отмечен у 3 детей с ДСД и 2 детей с гипоконтрактильностью детрузора. Клинический эффект отмечался в виде уменьшения недержания мочи и увеличения цистометрической емкости при ДСД. У больных с задержкой мочи были отмечены появление самостоятельного мочеиспускания и уменьшение количества катетеризаций мочевого пузыря в сутки. У 1 ребенка с гипоконтрактильным детрузором достигнутый клинический эффект хронической нейростимуляции регрессировал спустя 3 мес после операции. Предварительные результаты применения хронической сакральной нейростимуляции показали возможности метода в коррекции дисфункции НДМП у детей с миелодисплазией. У больных с ДСД результаты хронической сакральной нейростимуляции оказались несколько лучше, чем у больных с гипоконтрактильным детрузором [36].

Любой метод имеет свои противопоказания. Относительные противопоказания к сакральной НМ: тяжелая или быстро прогрессирующая неврологическая патология; спинномозговая травма с полным повреждением волокон спинного мозга; необходимость регулярного выполнения магнитно-резонансной томографии частей тела, располагающихся ниже головы. Абсолютные противопоказания к сакральной НМ: недостаточный эффект при проведении тестовой стимуляции; невозможность самостоятельно пользоваться пультом для управления НМ.

Процент осложнений невысок, но они имеются. Их можно условно разделить на 3 основные категории: 1) технические (связанные с неисправностью в системе); 2) инфекционные; 3) неврологические. Наиболее часто из данных осложнений происходят технические, связанные с миграцией электрода, окончанием зарядки батареи, переломом электрода. Инфекционные осложнения развиваются в 0,5–15 % случаев. В

среднем их частота не превышает 3–5 %. Чаще всего происходит инфицирование в области генератора (или приемника) импульсов или соединительного кабеля (коннектора). Очень редко инфекция распространяется в эпидуральное пространство. У пациентов с сахарным диабетом бывают кожные изменения в виде эрозий над элементами системы. Наиболее опасное осложнение, которое может возникнуть при любом вмешательстве на структурах позвоночника, — это повреждение нервных образований. Однако количество таких осложнений составляет менее 1 % [37].

Таким образом, за короткий период SNM превратилась в метод оптимальной коррекции у пациентов с дисфункциями мочевого пузыря и кишечника. Мы все еще находимся на ранней стадии понимания механизма его действия в различных условиях, совершенствования его использования и минимизации рисков и затрат, чтобы сделать его более универсальным. Дальнейшее развитие терапии предполагает применение улучшенных вариантов устройств (меньших, менее инвазивных и более обратимых, перезаряжаемых, совместимых с магнитно-резонансной томографией и менее затратных) и лучшего программного обеспечения для использования пациентами и клиницистами; больше возможностей программирования и дополнительные показания.

Общество и врачи должны быть осведомлены о возможностях и показаниях к НМ и воспринимать ее столь же естественно, как сейчас воспринимается кардиостимуляция. Сакральный нейромодулятор — это такой же «водитель ритма, пейсмейкер», как и кардиостимулятор, но для мочевого пузыря [14].

Заключение

Лечение пациентов с нейрогенными и ненейрогенными нарушениями функции мочеиспускания и дефекации включает поведенческие, медикаментозные и даже хирургические способы. Однако в настоящее время не существует какого-либо метода, который полностью устраивал бы пациентов и врачей. Поэтому поиск и применение новых методов лечения этой сложной патологии является актуальным. Анализ мировой литературы показывает, что в настоящее время не существует единого мнения относительно результатов различных методов НМ, не определен единый протокол применения, но результаты лечения с помощью этой методики говорят о необходимости проведения дальнейших научных исследований.

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

- Астапенко А.В., Лихачев С.А., Забродец Г.В. Нейрогенный мочевого пузыря: патогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Белорусский медицинский журнал* 2002;2:7–11.
Astapenko A.V., Likhachev S.A., Zabrodets G.V. Neurogenic bladder: pathogenesis, classification, clinic, diagnosis, treatment (literature review). *Belorusskiy meditsinskiy zhurnal = Belarusian Medical Journal* 2002;2:7–11. (In Russ.).
- Джавад-Заде М.Д., Абдуллаев К.И., Акперов Т.Р., Гусейнов Е.И. Патогенез и лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса при незаторможенном мочевом пузыре у детей. *Урология и нефрология* 1986;3:3–8.
Javad-Zade M.D., Abdullaev K.I., Akperov T.R., Huseynov E.I. Pathogenesis and treatment of vesicoureteral reflux with non-inhibited bladder in children. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1986;3:3–8. (In Russ.).
- Долецкий С.Я. Морфофункциональная незрелость ребенка и ее значение в патологии. В кн.: *Нарушения созревания структур и функций организма и их значение для клиники и социальной адаптации*. Под ред. В.В. Королева. М.: Медицина, 1976. С. 7–21.
Doletsky S.Ya. Morphofunctional immaturity of a child and its significance in pathology. In: *Disorders of maturation of structures and functions of the body and their significance for the clinic and social adaptation*. Ed. by V.V. Korolev. Moscow: Meditsina, 1976. P. 7–21. (In Russ.).
- Niemczyk J., Equit M., Braun-Bither K. et al. Prevalence of incontinence, attention deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24(7):837–43. DOI: 10.1007/s00787-014-0628-6
- Бадалян Л.О., Заваденко Н.Н. Энурез у детей. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева* 1991;3:51–60.
Badalyan L.O., Zavadenko N.N. Enuresis in children. *Obozreniye psikhatrii i meditsinskoy psikhologii im V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 1991;3:51–60. (In Russ.).
- Barroso U. Jr., Lordelo P. Electrical nerve stimulation for overactive bladder in children. *Nat Rev Urol* 2011;8(7):402–7. DOI: 10.1038/nrur.2011.68
- Fernandez N., Chua M.E., Ming J.M. et al. Neurostimulation therapy for non-neurogenic overactive bladder in children: a meta-analysis. *Urology* 2017;110:201–7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.003
- De Gennaro M., Capitanucci M.L., Mosiello G., Zaccara A. Current state of nerve stimulation technique for lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2011;185(5):1571–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.067
- Хейнманн Ф.Б. Иннервация мочевыводящих органов. Минск: Наука и техника, 1973. 224 с.
Heinmann F.B. Innervation of the urinary organs. Minsk: Nauka i tekhnika, 1973. 224 p.
- Bradley W.C., Timm G.W., Scott P.B. Innervation of the detrusor muscle and urethra. *Urol Clin North Am* 1974;1(1):3–5.
- El-Badawi A., Schenk E.A. A new theory of innervation of bladder. I. Morphology of intrinsic vesical innervation apparatus. *J Urol* 1968;99(5):585–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)62753-8
- De Groat W.C., Fraser M.O., Yoshiyama M. et al. Neural control of the urethra. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001;207:3–43; discussion 106–25. DOI: 10.1080/003655901750174872
- Бородулина И.В., Кончугова Т.В., Шварц П.Г. Электростимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: исторические перспективы и современные возможности. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2015;14(5):7–14.
Borodulina I.V., Konchugova T.V., Shvarts P.G. The application of electrical stimulation for the management of neurogenic disorders of urination: the historical prospects and the available possibilities. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation* 2015;14(5):7–14. (In Russ.).
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Издательский дом «Вече», 2003.
Mazo E.B., Krivoborodov G.G. Hyperactive bladder. Moscow: Izdatelskiy dom «Vechе», 2003. (In Russ.).
- Groen J., Bosch J.L. Neuromodulation techniques in the treatment of the overactive bladder. *BJU Int* 2001;87(8):723–31. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02219.x
- Hoebcke P., Renson C., Petillon L. et al. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *J Urol* 2002;168(6):2605–7; discussion 2607–8. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64227-9
- De Gennaro M., Capitanucci M.L., Mastracci P. et al. Percutaneous tibial nerve neuromodulation is well tolerated in children and effective for treating refractory vesical dysfunction. *J Urol* 2004;171(5):1911–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000119961.58222.86
- Patidar N., Mittal V., Kumar M. et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in pediatric overactive bladder: a preliminary report. *J Pediatr Urol* 2015;11(6):351.e1–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.040
- Capitanucci M.L., Camanni D., Demelas F. et al. Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2009;182(4 Suppl): 2056–61. DOI: 10.1016/j.juro.2009.03.007
- Ferroni M.C., Chaudhry R., Shen B. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation of the foot: results of a novel at home, noninvasive treatment for nocturnal enuresis in children. *Urology* 2017;101:80–4. DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.023
- Lu P.L. Sacral neuromodulation for constipation and fecal incontinence in children. *Semin Colon Rectal Surg* 2017;28(4): 185–8. DOI: 10.1053/j.scrs.2017.07.009
- Van der Pal F., Heesakkers J.P., Bemelmans B.L. Current opinion on the working mechanisms of neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Curr Opin Urol* 2006;16(4):261–7. DOI: 10.1097/01.mou.0000232047.87803.1e
- Chancellor M.B., Chartier-Kastler E.J. Principles of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of bladder and urethral sphincter dysfunctions. *Neuromodulation* 2000;3(1):16–26. DOI: 10.1046/j.1525-1403.2000.00015.x
- Fall M., Lindström S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991;18(2):393–407. PMID: 2017820.
- Malm-Buatsi E., Nepple K.G., Boyt M.A. et al. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder refractory to pharmacotherapy. *Urology* 2007;70(5):980–3. DOI: 10.1016/j.urology.2007.06.1109
- De Oliveira L.F., de Oliveira D.M., da Silva de Paula L.I. et al. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol* 2013;190(4):1359–63. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.108
- Humphreys M.R., Vandersteen D.R., Slezak J.M. et al. Preliminary results of sacral neuromodulation in 23 children. *J Urol* 2006;176(5):2227–31. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.013
- Roth T.J., Vandersteen D.R., Hollatz P. et al. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. *J Urol* 2008;180(1):306–11; discussion 311. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.033
- Haddad M., Besson R., Aubert D. et al. Sacral neuromodulation in children with urinary and fecal incontinence: a multicenter,

- open label, randomized, crossover study. *J Urol* 2010;184(2):696–701. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.054
30. Van Wunnik B.P., Peeters B., Govaert B. et al. Sacral neuromodulation therapy: a promising treatment for adolescents with refractory functional constipation. *Dis Colon Rectum* 2012;55(3):278–85. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182405c61
 31. Sulkowski J.P., Nacion K.M., Deans K.J. et al. Sacral nerve stimulation: a promising therapy for fecal and urinary incontinence and constipation in children. *J Pediatr Surg* 2015;50(10):1644–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.043
 32. Lu P.L., Asti L., Lodwick D.L. et al. Sacral nerve stimulation allows for decreased antegrade continence enema use in children with severe constipation. *J Pediatr Surg* 2017;52(4):558–62. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.003
 33. Dwyer M.E., Vandersteen D.R., Hollatz P., Reinberg Yu.E. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a 10-year single-center experience with 105 consecutive children. *Urology* 2014;84(4):911–7. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.059
 34. Barroso U. Jr., Viterbo W., Bittencourt J. et al. Posterior tibial nerve stimulation vs parasacral transcutaneous neuromodulation for overactive bladder in children. *J Urol* 2013;190(2):673–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.034
 35. Souza T.M.P., de Lima G.S., Pasqualini L.B. et al. Electrical nerve stimulation therapy in refractory primary monosymptomatic enuresis – a systematic review. *J Pediatr Urol* 2021;17(3):295–301. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.02.012
 36. Декопов А.В., Томский А.А., Исагулян Э.Д. и др. Лечение нарушения функции тазовых органов у детей с миелодисплазией методом хронической сакральной нейро-стимуляции. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2022;86(1):48–55. DOI: 10.17116/neiro20228601148
Dekopov A.V., Tomskey A.A., Isagulyan E.D. et al. Chronic sacral neuromodulation for pelvic floor dysfunction in children with spina bifida. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of neurosurgery n.a. N.N. Burdenko* 2022;86(1):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20228601148
 37. Powell C.R. Troubleshooting interstim sacral neuromodulation generators to recover function. *Curr Urol Rep* 2018;19(10):86. DOI: 10.1007/s11934-018-0837-5

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

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

Клинико-экономический анализ хирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы)

С.Н. Волков¹, О.Р. Григорян¹, Н.Г. Мокрышева¹, Е.Н. Андреева^{1, 2}, Р.К. Михеев¹, В.И. Терещенко¹, К.Б. Колонтарев³

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

²кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³кафедра урологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Роберт Константинович Михеев iceberg1995@mail.ru

В современной клинической практике для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы применяется большой спектр хирургических вмешательств с различными видами доступа и оперативной техники, выбираемых индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинико-анамнестической картины, соотношения риск/польза и компетенции хирурга. Затраты на лечение данного заболевания будут иметь устойчивую тенденцию к ежегодному повышению в странах, где наблюдается демографическое старение населения. В данном обзоре освещены финансово-экономические аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, проведен сравнительный анализ основных хирургических методов лечения: открытой аденомэктомии, трансуретральной резекции и лазерной энуклеации.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, клинико-экономический анализ, урология, андрология, хирургия

Для цитирования: Волков С.Н., Григорян О.Р., Мокрышева Н.Г. и др. Клинико-экономический анализ хирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):84–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-84-89

Clinical and economic analysis of different surgical approaches for benign prostatic hyperplasia (literature review)

S.N. Volkov¹, O.R. Grigoryan¹, N.G. Mokrysheva¹, E.N. Andreeva^{1, 2}, R.K. Mikheev¹, V.I. Tereshchenko¹, K.B. Kolontarev³

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

²Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia

Contacts: Robert Konstantinovich Mikheev iceberg1995@mail.ru

Wide spectrum of surgical techniques and approaches is used nowadays for treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Every method is chosen individually for every patient depending on clinical and anamnestic data, ratio risk/ratio and surgeon's professional skills. Debits for treatment of benign prostatic hyperplasia have a trend for annual increase-

ment in countries with demographic aging. Present article is dedicated to overview of financial and economic aspects of main surgical techniques: open simple prostatectomy, transurethral resection and laser enucleation.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, clinical and economic analysis, urology, andrology, surgery

For citation: Volkov S.N., Grigoryan O.R., Mokrysheva N.G. et al. Clinical and economic analysis of different surgical approaches for benign prostatic hyperplasia (literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):84–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-84-89

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — заболевание, которое возникает вследствие разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы (ПЖ) и приводит к обструкции нижних мочевыводящих путей и нарушению качества мочеиспускания. Данный термин считается более корректным с гистологической и патогенетической точек зрения, чем «аденома предстательной железы» [1].

В современной клинической практике для лечения данного заболевания применяется большой спектр хирургических вмешательств с различными видами доступа и оперативной техники. Выбор того или иного подхода зависит от данных топической диагностики, степени обструкции мочевых путей, индивидуального соотношения риск/польза, а также уровня компетенции отдельного хирурга.

Согласно данным финансовой аналитической группы “The Canadian Journal of Urology” себестоимость организации лечения ДГПЖ складывается из 3 составляющих: прямых затрат (в частности, стоимость медикаментов, процедур, визуальных исследований, амбулаторных приемов), косвенных затрат (издержки в связи с утратой трудоспособности) и нематериальных потерь (временное снижение качества жизни, обусловленное телесными и психологическими страданиями) [2]. Общая сумма затрат на лечение ДГПЖ в 2015 г. в американских клиниках составила около 4 млрд долл. [2]. Необходимо учитывать, что такой финансовый показатель однозначно будет иметь тенденцию к ежегодному повышению в странах, где наблюдается демографическое старение населения. Так, по примерным подсчетам, к 2030 г. 20 % населения США будет старше 65 лет, и именно эта возрастная группа будет формировать когорту пациентов с высоким риском развития ДГПЖ [3].

Задачами настоящей публикации являются освещение финансово-экономических аспектов лечения ДГПЖ, а также проведение сравнительного анализа основных хирургических методов лечения: открытой аденомэктомии [4], трансуретральной резекции (ТУР) [5], лазерной энуклеации ПЖ с применением гольмиевых лазеров (holmium laser enucleation of the prostate, HoLEP) и тулиевых лазеров (thulium laser enucleation of the prostate, ThuLEP) [6].

Сравнительный анализ хирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы Экономические аспекты

По результатам анализа данных катамнеза и отчетной финансовой документации C.S. Saigal и G. Joyce [7] сделали особый акцент на том, что в возрасте 40–50 лет лишь 4,7 % пациентов обращались за медицинской помощью, в то время как пациенты в возрасте 55–64 лет обращались в 3 раза чаще (14,3 %). Кроме того, ежегодное наблюдение и лечение оборачивалось для пациентов дополнительными затратами в среднем в размере 1536 долл. в год, время нетрудоспособности для данной категории больных составляло около 7,3 ч в год. Структурный анализ рынка оказания медицинских услуг пациентам с ДГПЖ в США представлен в табл. 1 [8].

Действительно, активное применение препаратов из группы стероидных ингибиторов 5 α -редуктазы (дутастерид, финастерид), α_1 -адреноблокаторов (тамсулозин) и их комбинаций позволяет контролировать прогрессирование обструкции мочевыводящих путей при ДГПЖ и тем самым снизить расходы на ведение пациентов в краткосрочной перспективе [9]. Однако, принимая во внимание риск развития идиосинкразии, резистентности, толерантности к фармакотерапии, снижения качества жизни в долгосрочной перспективе, урологи продолжают развивать методы оперативного лечения ДГПЖ.

Аденомэктомия предстательной железы

Аденомэктомия на сегодняшний день является одним из наиболее популярных и многофункциональных вмешательств и может выполняться открытым доступом, лапароскопически, с использованием робототехники, а также из различных доступов: позадилобкового (по T. Millin, 1947), чреспузырного (по Freyer) и т. д. По данным R. Sari Motlagh и соавт. [10], такой вид оперативного вмешательства чреват повреждением тазового сплетения с последующим развитием эректильной дисфункции, хотя в современных условиях несет относительно малый риск геморрагических и инфекционных осложнений [11]. В свою очередь, S. Gravas и соавт. указывают, что открытая аденомэктомия сокращает выраженность симптомов обструкции нижних мочевыводящих путей на 63–86 %, улучшает показатели качества жизни на 60–87 %, повышает максимальную скорость струи мочи в среднем на 375 % [12].

Таблица 1. Структура рынка оказания медицинских услуг пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в США по состоянию на 2015 г. (по данным [8])

Table 1. Structure of the medical services market for patients with benign prostatic hyperplasia in the USA as of 2015 (according to [8])

Показатель Indicator	Значение Value
Пациенты с ДГПЖ (возраст >30 лет), млн человек Patients with BPH (age >30 years), million people	38,1
Пациенты с результатом >7 баллов по шкале IPSS (возраст 40–79 лет), млн человек Patients with IPSS score >7 (age 40–79 years), million people	21,3
Пациенты, прошедшие консультацию у врача-уролога, млн человек Patients who have been consulted by a urologist, million people	12,9
Пациенты, активно проходящие лечение ДГПЖ, млн человек Patients actively undergoing treatment for BPH, million people	12,2
Из них, %: Of these, %:	
на лекарственной терапии on drug therapy	54,8
без терапии without therapy	35,0
прервали медикаментозную терапию по собственному желанию interrupted drug therapy on their own	9,1
прошедшие хирургическое лечение who have undergone surgical treatment	1,1

Примечание. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; IPSS – международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (шкала-опросник, позволяющая суммарно оценить выраженность симптомов у пациентов с нарушением мочеиспускания в баллах).

Note. BPH – benign prostatic hyperplasia; IPSS – International Prostate Symptom Score (a questionnaire scale that allows you to sum up the severity of symptoms in patients with impaired urination in points).

Стоит детально рассмотреть результаты ретроспективного анализа 2015 г., включившего данные 1330 испытуемых, проведенного с целью сравнения эффективности человек-опосредованной лапароскопической ($n = 843$) и роботизированной аденомэктомии ($n = 487$) [13]. Статистически значимых данных, указывающих на сравнительные преимущества вышеуказанных методик в соответствии с критериями «трифекта» (IPSS (International Prostate Symptom Score) < 8 + максимальная объемная скорость струи мочи > 15 мл/сек + отсутствие осложнений), получено не было ($p = 0,136$; отношение шансов (ОШ) 1,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,8–2,9); в то же время роботизированная методика показала значимое преимущество по времени оперативного вмешательства ($p = 0,01$; ОШ 0,9; 95 % ДИ 0,9–1,0) и по подсчитанному объему кровопотери ($p = 0,03$; ОШ 0,9; 95 % ДИ 0,9–1,0) [13].

Трансуретральная резекция предстательной железы

На сегодняшний день общепринятым «золотым стандартом» лечения ДГПЖ является ТУР [14]. Во многом благодаря изысканиям американского хирурга Хью Янга (1870–1945) и усилиям Рубина Флокса (1907–1975) методика ТУР завоевала и продолжает

удерживать лидерские позиции в современной урологической практике [15]. С целью устранения симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей используют 2 варианта данной методики: традиционную монополярную трансуретральную резекцию (М-ТУР) и более современную методику – биполярную трансуретральную резекцию (Б-ТУР).

По данным метаанализа 7 исследований с участием 496 пациентов, посвященного сравнению эффективности М-ТУР и Б-ТУР [15], разницы по длительности оперативного вмешательства ($p = 0,58$), объему резецированной ткани ($p = 0,16$), частоте эпизодов острой задержки мочи ($p = 0,96$), частоте эпизодов обструкции мочевыводящих путей мочевым сгустком ($p = 0,79$) и сеансов гемотрансфузии ($p = 0,39$) между методиками выявлено не было. По итогам послеоперационного наблюдения через 3, 6 и 12 мес разницы между перенесшими М-ТУР и Б-ТУР не выявили ($p = 0,99$; $p = 0,46$ и $p = 0,29$ соответственно) [15]. Однако Б-ТУР способствовала сокращению пребывания пациента в стационаре ($p = 0,01$) и длительности катетеризации мочевого пузыря ($p = 0,05$) [14]. В то же время М-ТУР зачастую была чревата развитием ТУР-синдрома ($p = 0,03$) [15].

Помимо классических малоинвазивных методик в арсенале современной урологии имеется также альтернативный «третий путь» — биполярная плазмонетическая трансуретральная резекция (ПК-ТУР) ПЖ. Данный метод находился в центре внимания исследователей, которые в период с декабря 2014 г. по август 2016 г. провели проспективное рандомизированное одностороннее слепое исследование с привлечением 84 пациентов, имеющих в анамнезе оперативное лечение по поводу ДГПЖ: 45 пациентов после М-ТУР (средний возраст $64,9 \pm 7,2$ года, 95 % ДИ 51–82,7; $p = 0,41$) и 39 пациентов после ПК-ТУР (средний возраст $66,2 \pm 7,1$ года, 95 % ДИ 50,4–79,5; $p = 0,41$) [16]. Было обнаружено, что длительность ПК-ТУР в среднем на 7,9 мин превышала длительность М-ТУР (95 % ДИ 0,13–15,74; $p = 0,04$). По показателям массы резецированной ткани ($p = 0,88$), снижения уровней гемоглобина ($p = 0,53$) и натрия ($p = 0,17$), длительности катетеризации ($p = 0,69$) и пребывания в стационаре ($p = 0,95$) ни один из методов не имел преимуществ. По данным наблюдения на 1, 3, 6, 12-м месяцах послеоперационного периода существенной разницы между когортами пациентов по остаточным симптомам обструкции мочевого тракта (шкала IPSS) ($p = 0,12$), показателям урофлоуметрии ($Q_{\max}$) ($p = 0,16$) и объемов остаточной мочи ($p = 0,12$) также не было обнаружено. Однако, оценивая итоговые данные по опроснику QoL (Quality of Life) на 12-м месяце наблюдения, можно отметить, что результаты у пациентов, перенесших

ПК-ТУР, были в среднем на 0,9 балла выше, чем у пациентов после М-ТУР (95 % ДИ 0,18–1,64; $p = 0,01$) [16].

Лазерная хирургия предстательной железы

В силу создавшейся тенденции к внедрению минимально инвазивных способов лечения инфравезикальной обструкции продолжают вводиться в практику методики с применением гольмиевых (HoLEP), тулиевого (ThuLEP), титанилфосфат-калиевых (potassium-titanyl-phosphate, KTP), триборат-литиевых (lithium triborate, LBO) лазеров, а также Nd:YAG-лазера (neodymium-doped yttrium aluminum garnet, алюмоиттриевый гранат, легированный ионами неодима) [6]. Ввиду простоты, небольшой длительности обучения данные методики завоевывают популярность в профессиональном сообществе урологов. В июне 2020 г. были опубликованы результаты итальянского проспективного сравнительного клинико-экономического анализа эффективности открытой аденомэктомии ($n = 47$, 31,1 %), Б-ТУР ПЖ ($n = 51$, 33,7 %) и HoLEP ($n = 53$, 35,1 %) ($n = 151$). Несмотря на достоверное восстановление уродинамики у всех пациентов по итогам 6-месячного наблюдения (табл. 2), финансовая стоимость различалась по когортам в зависимости от резецируемого объема ПЖ. У пациентов с объемом ПЖ ≥ 70 см³ средняя стоимость HoLEP практически соответствовала стоимости Б-ТУР (2151,69 и 2185,61 евро соответственно; $p = 0,61$). В свою очередь, у пациентов с объемом ПЖ > 70 см³ финансовая стоимость вмешательства

Таблица 2. Послеоперационная динамика функционального восстановления пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы [17]

Table 2. Postoperative dynamics of functional recovery of patients, who have undergone surgery for benign prostatic hyperplasia [17]

Критерий Criteria	Через 3 мес After 3 months				Через 6 мес After 6 months			
	ОА ($n = 47$) OA ($n = 47$)	ТУР ($n = 51$) TUR ($n = 51$)	HoLEP ($n = 53$) HoLEP ($n = 53$)	p	ОА ($n = 47$) OA ($n = 47$)	ТУР ($n = 51$) TUR ($n = 51$)	HoLEP ($n = 53$) HoLEP ($n = 53$)	p
IPSS, баллы IPSS, score	$7,6 \pm 4,2$	$9,6 \pm 7,0$	$9,5 \pm 5,8$	0,3	$7 \pm 0,0$	$8,57 \pm 5,7$	$8,3 \pm 5,6$	0,5
$Q_{\max}$, мл/с $Q_{\max}$, ml/s	$23,8 \pm 10,6$	$21,5 \pm 8,5$	$22,8 \pm 10,5$	0,7	$23,2 \pm 10,8$	$22,8 \pm 9,7$	$22,7 \pm 9,6$	0,2
QoL, баллы QoL, score	$1,2 \pm 1,3$	$1,8 \pm 1,6$	$1,5 \pm 1,5$	0,5	$0,9 \pm 1,0$	$1,4 \pm 1,1$	$1,4 \pm 1,3$	0,2
Объем остаточной мочи, мл Volume of residual urine, ml	$3,5 \pm 2,1$	$10,9 \pm 22,8$	$20,8 \pm 12,1$	0,4	$4,1 \pm 2,5$	$10,8 \pm 25,3$	$24,5 \pm 16,6$	0,4

Примечание. ОА — открытая аденомэктомия; ТУР — трансуретральная резекция предстательной железы; HoLEP — энуклеация предстательной железы гольмиевыми лазерами; IPSS — международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; $Q_{\max}$ — максимальная скорость потока мочи; QoL — опросник по оценке качества жизни пациентов.
Note. OA — open adenectomy; TUR — transurethral resection of the prostate; HoLEP — holmium laser enucleation of the prostate; IPSS — International Prostate Symptom Score; $Q_{\max}$ — maximum urine flow rate; QoL — Quality of Life questionnaire.

с применением гольмиевого лазера (HoLEP) была практически в 2 раза ниже, чем открытая аденомэктомия (2174,15 и 4064,97 евро соответственно; $p \leq 0,001$) [17].

Эмболизация артерий предстательной железы

Отдельного внимания заслуживает идея по лечению ДГПЖ, заключающаяся в проведении малоинвазивного вмешательства — эмболизации (блокировки) артериальных сосудов, кровоснабжающих ПЖ, с целью уменьшения ее размеров. Данное вмешательство требует привлечения специалистов по эндоваскулярной хирургии, а также соответствующей техники. По результатам бразильского наблюдения за 174 пациентами, которым в период 2010–2018 гг. выполняли данные вмешательства, отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических проявлений обструкции нижних мочевыводящих путей на 3, 12, 24-й месяцы ($p < 0,0001$) по следующим критериям: выраженность

симптомов обструкции (по данным опросника IPSS) — на 2,4 балла (83 %); риск острой задержки мочи — на 0,8 балла (87 %); никтурия — на 1,3 балла (49 %); чувство неполного опорожнения мочевого пузыря — на 2,6 балла (83 %); частота прерывистости мочевого струи — на 2,3 балла (91 %); частота слабости мочевого струи — на 2,9 балла (82 %); усиление напряжения струи — на 1,6 балла (91 %) [18]. В целом перманентная эмболизация простатических артерий помогала в лечении пациентов с ДГПЖ, однако не способствовала полному решению проблемы с ночными мочеиспусканиями.

Заключение

Таким образом, оперативное пособие при ДГПЖ требует модификаций с целью уменьшения побочных эффектов оперативного лечения, улучшения качества жизни пациентов и снижения себестоимости для системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020. Москва, 2020. Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Benign prostatic hyperplasia. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2020. Moscow, 2020. (In Russ.).
2. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol* 2015;22(Suppl 1):1–6. PMID: 26497338.
3. Taub D.A., Wei J.T. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. *Curr Urol Rep* 2006;7(4):272–81. DOI: 10.1007/s11934-996-0006-0
4. Chakroun M., Zouari S., Saadi A. et al. State of the art: open prostatectomy for benign prostate hyperplasia: should we avoid it in all cases? *Tunis Med* 2020;98(12):967–71. PMID: 33479998.
5. Wang J.W., Man L.B. Transurethral resection of the prostate stricture management. *Asian J Androl* 2020;22(2):140–4. DOI: 10.4103/aja.aja_126_19
6. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Забродина Н.Б. Лазерные технологии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Методические рекомендации № 40. М.: Издательский дом «АБВ-Пресс», 2019. 46 с. Pushkar D.Yu. Kolontarev K.B., Govorov A.V., Zabrodina N.B. Laser technologies in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Methodic recommendations No. 40. Moscow: Izdatelskiy dom "ABV-Press", 2019. 46 p. (In Russ.).
7. Saigal C.S., Joyce G. Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector. *J Urol* 2005;173(4):1309–13. DOI: 10.1097/01.ju.0000152318.79184.6f
8. Amerson D. Urolift for BPH: changing the game in BPH care, presentation at AACU state advocacy conference, Sept 18–19. Chicago, 2015.
9. Zhou Z., Cui Y., Wu J., Jin H. Efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating males with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2020;20(2):1566–74. DOI: 10.3892/etm.2020.8851
10. Sari Motlagh R., Abufaraj M., Yang L. et al. Penile rehabilitation strategy after nerve sparing radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Urol* 2021;205(4):1018–30. DOI: 10.1097/JU.0000000000001584
11. Favorito L.A. Editorial — open retropubic prostatectomy for large prostates (Millin surgery): Why not? It is safe! It is rapid! Complications are few and the learning curve is short! *Int Braz J Urol* 2016;42(4):635–6. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.04.01
12. Gravas S., Cornu J.N., Gacci M. et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology Guidelines. EAU, 2019. Available at: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2019.pdf>
13. Autorino R., Zargar H., Mariano M.B. et al. Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2015;68(1):86–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.044
14. Lin Y., Wu X., Xu A. et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2016;34(9):1207–19. DOI: 10.1007/s00345-015-1735-9
15. Hawtrey C.E., Williams R.D. Historical evolution of transurethral resection at the University of Iowa: Alcock and Flocks. *J Urol* 2008;180(1):55–61. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.018
16. Otaola-Arca H., Álvarez-Ardura M., Molina-Escudero R. et al. A prospective randomized study comparing bipolar plasmakinetic transurethral resection of the prostate and monopolar transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy, sexual function, quality of life, and complications. *Int Braz J Urol* 2021;47(1):131–44. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0766
17. Schiavina R., Bianchi L., Giampaoli M. et al. Holmium laser prostatectomy in a tertiary Italian center: a prospective cost analysis in comparison with bipolar TURP and open prostatectomy. *Arch Ital Urol Androl* 2020;92(2). DOI: 10.4081/aiua.2020.2.82
18. Moreira A.M., de Assis A.M., Carnevale F.C. et al. Improvements in irritative versus obstructive symptoms of the International Prostate Symptom Score after prostatic artery embolization in 174 patients, in a single center. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(4):613–9. DOI: 10.1007/s00270-019-02398-0



Вклад авторов

С.Н. Волков: разработка концепции и дизайна обзора, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

О.Р. Григорян: написание текста статьи;

Н.Г. Мокрышева, К.Б. Колонтарев: разработка концепции и дизайна обзора, редактирование текста статьи;

Е.Н. Андреева: разработка концепции и дизайна обзора, написание текста статьи;

Р.К. Михеев, В.И. Терещенко: сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.N. Volkov: development of the concept and design of the review, data collection and processing, article writing;

O.R. Grigoryan: article writing;

N.G. Mokrysheva, K.B. Kolontarev: development of the concept and design of the review, article editing;

E.N. Andreeva: development of the concept and design of the review, article writing;

R.K. Mikheev, V.I. Tereshchenko: data collection and processing, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Волков / S.N. Volkov: <http://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

О.Р. Григорян / O.R. Grigoryan: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

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

Е.Н. Андреева / E.N. Andreeva: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Р.К. Михеев / R.K. Mikheev: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

В.И. Терещенко / V.I. Tereshchenko: <http://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: <http://orcid.org/0000-0003-4511-5998>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Валидация опросника по функциям тазовых органов (Questionnaire on pelvic organ function) у неврологических больных в России

Е.С. Коршунова¹⁻³, Д.Г. Юсупова¹, А.А. Зимин¹, Т.М. Пятницкая⁴, А.Б. Зайцев⁵, К.А. Яцко¹, Н.В. Полежаева¹, Н.В. Белова¹, М.Н. Коршунов², Д.М. Коршунов³, С.П. Даренков², Н.А. Супонева¹, R. Sakakibara^{6, 7}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 111398 Москва, ул. Кусковская, 1а, стр. 4;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, ул. Колмогорова, 1, стр. 13;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁶Department of Neurology in Toho University; Япония, 143-8541 Токио, Хоме 11-1, 6;

⁷Sakura Medical Center; Япония, 285-0841 Сакура, Шимошизу 564-1

Контакты: Екатерина Сергеевна Коршунова e_korshunova@mail.ru

Введение. Нарушение работы мочевого пузыря и кишечника, а также расстройства в сексуальной сфере могут быть проявлениями как патологии со стороны самих тазовых органов, так и изменений в контроле этих органов со стороны нервной системы. Современные опросники имеют орган-специфичную направленность или рассчитаны на определенное неврологическое заболевание. Опросник по функциям тазовых органов является ценным инструментом оценки структуры жалоб неврологических больных, в связи с чем возникла необходимость создать официальную адаптированную русскоязычную версию.

Цель исследования – лингвокультурная адаптация оригинальной версии опросника по функциям тазовых органов и последующая оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Материалы и методы. В соответствии с международными стандартами валидация опросника включала лингвокультурную адаптацию и оценку его психометрических свойств. Согласие на создание официальной русскоязычной версии опросника получено непосредственно у разработчика – Ryuji Sakakibara. Тестирование с использованием подготовленной русскоязычной версии проводилось дважды. В исследовании приняли участие 48 больных (18 – с болезнью Паркинсона, 15 – с рассеянным склерозом, 15 – с хронической цереброваскулярной болезнью).

Результаты. Медиана и межквартильный интервал возраста пациентов составили 56,5 (42–70,5) года. В ходе проведения лингвокультурной адаптации была разработана русскоязычная версия опросника. Существенных сложностей при прямом и обратном переводе текста опросника не возникло. Полученная версия опросника размещена в тексте данной публикации и доступна на сайте группы валидации международных шкал и опросников ФГБНУ «Научный центр неврологии». На 2-м этапе валидации было показано, что средняя оценка в выборке по каждому вопросу составила $2,03 \pm 0,52$ балла при поступлении в стационар и значительно снизилась – до $1,91 \pm 0,51$ балла – при выписке (критерий Уилкоксона, $p < 0,0001$). Это подтверждает высокий уровень чувствительности шкалы к изменениям в клинической картине. Коэффициент альфа Кронбаха составил 0,82 ($p < 0,001$), подтвердив высокий уровень внутренней согласованности опросника. Значимые коэффициенты корреляции Спирмена доказывают критериальную валидность изучаемого опросника по сравнению с уже принятыми.

Заключение. Русскоязычная версия опросника по функциям тазовых органов является доступным и понятным инструментом оценки жалоб неврологических больных и может быть использована в рутинной врачебной практике и при выполнении научных исследований.

Ключевые слова: дисфункция тазовых органов, реабилитация, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, цереброваскулярная болезнь

Для цитирования: Коршунова Е.С., Юсупова Д.Г., Зимин А.А. и др. Валидация опросника по функциям тазовых органов (Questionnaire on pelvic organ function) у неврологических больных в России. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):90–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99

Validation of a questionnaire on pelvic organ function for neurological patients in Russia

E.S. Korshunova^{1–3}, D.G. Yusupova¹, A.A. Zimin¹, T.M. Pyatnitskaya⁴, A.B. Zaitsev⁵, K.A. Yatsko¹, N.V. Polekhina¹, N.V. Belova¹, M.N. Korshunov², D.M. Korshunov³, S.P. Darenkov², N.A. Suponeva¹, R. Sakakibara^{6,7}

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; Bld. 1a, 19 Marshala Timoshenko St., 19, Moscow 121359, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 1a Kuskovskaya St., Moscow 111398, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University; Bld. 13, 1 Kolmogorova St., Moscow 119234, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁶Department of Neurology in Toho University; 6, 11-1 Home, Tokyo 143-8541, Japan;

⁷Sakura Medical Center; 564-1 Shimoshizu, Sakura 285-0841, Japan

Background. Dysfunction of the bladder and intestinal tract, as well as sexual disorders, can be caused by pathologies of the pelvic organs themselves or changes in the control of these organs by the nervous system. Modern questionnaires are organ-specific and are intended for specific neurological disorders. Questionnaire on pelvic organ function is a valuable instrument for evaluation of complaints from neurological patients, therefore there is a necessity of creating an official adapted Russian version.

Aim. Creation of a Russian-language version of the pelvic organ function questionnaire and its validation on a cohort of patients with neurological diseases.

Materials and methods. Following international standards, validation of the questionnaire included linguistic and cultural adaptation and assessment of its psychometric properties. Approval of the Russian-language questionnaire version was obtained directly from the developer, Ryuji Sakakibara. The questionnaire was tested twice – before and after treatment. There were 48 patients over 18 years old (18 with Parkinson's disease, 15 with multiple sclerosis, and 15 post-stroke).

Results. The Median (IQR) age of patients was 56.5 (42–70.5) years. A Russian-language version of the questionnaire was developed during linguistic and cultural adaptation. This version of the questionnaire is posted in the text of this publication. It is also available on the website of the validation group of the international scales and questionnaires of the Research Center of Neurology. At the 2nd stage of validation, it was shown that the mean score in the sample was 2.03 ± 0.52 per question upon admission to the hospital and decreased significantly to 1.91 ± 0.51 per question on discharge (Wilcoxon test, $p < 0.0001$). It confirms the questionnaire's high sensitivity to changes in the clinical picture. Cronbach's alpha coefficient was 0.82 ($p < 0.001$). It indicates the high level of internal consistency of the questionnaire. Significant Spearman's coefficients prove criterion validity of the studied questionnaire compared to the established questionnaires.

Conclusion. This Russian-language version of the pelvic organ function questionnaire is a useful assessment tool for patients' complaints and disease dynamics. This work is valuable as an example of adapting a foreign scale or questionnaire to the local health care system.

Keywords: pelvic organ dysfunction, rehabilitation, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cerebrovascular disorders

For citation: Korshunova E.S., Yusupova D.G., Zimin A.A. et al. Validation of a questionnaire on pelvic organ function for neurological patients in Russia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):90–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99

Введение

Нарушения функций тазовых органов включают изменения в работе мочевого пузыря, кишечника и сексуальную дисфункцию. Пациенты могут жаловаться на симптомы накопления (частые позывы к мочеиспусканию, urgenность, недержание мочи, ноктурию), симптомы опорожнения (вялую струю мочи, затрудненное начало мочеиспускания, необходимость натуживания), а также постмикционные симптомы (чувство неполного опорожнения, подкапывание после мочеиспускания). Дисфункция кишечника проявляется запорами, диареей или недержанием кала. К изменениям

в сексуальной сфере относят эректильную дисфункцию, снижение либидо, аноргазмию, сухость влагалища [1–4].

Симптомы нарушения работы тазовых органов у пациентов с неврологическими заболеваниями встречаются достаточно часто: при рассеянном склерозе (РС) (мочевой пузырь – 41 % пациентов, кишечник – 30 %, половая функция – 42 % [5]), при болезни Паркинсона (БП) (мочевой пузырь – 71 % пациентов, кишечник – до 70 %, половая функция – 68 % мужчин и 53 % женщин [6–8]), при хронической цереброваскулярной болезни (ХЦВБ) (мочевой пузырь – до 60 %, кишечник –

до 79 %, половая функция — от 50 % [9–11]). Это приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и увеличению нагрузки на систему здравоохранения [1, 12, 13].

Поскольку нарушение функции тазовых органов — интимная проблема, и многие пациенты стесняются говорить о том, что их беспокоит, напрямую врач, использование опросников позволяет оценить состояние пациента, избегая излишней тревожности. К сожалению, современные российские опросники имеют либо орган-специфичную направленность, либо рассчитаны на определенное неврологическое заболевание, а этого недостаточно для полноценной оценки структуры жалоб. Данные обстоятельства продиктовали необходимость создания адаптированной версии японского опросника по функциям тазовых органов, разработанного R. Sakakibara и соавт. в 2001 г. [14].

Опросник R. Sakakibara и соавт. [14] состоит из 3 разделов, содержащих вопросы о функции мочевого пузыря, кишечника и половых органов. Часть, посвященная оценке работы мочевого пузыря, содержит 9 вопросов о симптомах со стороны нижних мочевых путей. Функция кишечника оценивается по 4 вопросам. В разделе о сексуальной дисфункции — 3 вопроса для женщин, 5 — для мужчин (2 дополнительных вопроса про эрекцию и эякуляцию).

Все вопросы имеют 3–4 варианта ответов и оцениваются следующим образом: 0 (нет), 1 (>1 раза в месяц/слабое), 2 (>1 раза в неделю/средней тяжести) или 3 (>1 раза в день, тяжелое). Кроме того, в конце каждого раздела есть вопрос об общей субъективной удовлетворенности работой мочевого пузыря, кишечника и сексуальной функцией. Ответы трактуются: 0 — удовлетворен, 1 — почти удовлетворен, 2 — частично не удовлетворен, 3 — крайне не удовлетворен.

Опросник R. Sakakibara и соавт. [14] был разработан и первоначально валидирован на выборке из 391 человека в группе контроля и 115 пациентов с БП. В ходе исследования была доказана высокая чувствительность опросника к наличию дисфункции тазовых органов. Особую ценность для врача представляет структура опросника: по ответам пациента можно понять, какие симптомы сильнее выражены и вызывают наибольший дискомфорт.

Вышеперечисленные факторы обуславливают необходимость проведения валидации данного опросника в России. По результатам поиска информации в базах данных PubMed, Google Scholar можно заключить, что данное валидационное исследование является первым в мире. Использование валидированной русскоязычной версии опросника облегчит его внедрение в повседневную практику как неврологов, так и урологов. Поскольку тазовые дисфункции присутствуют в структуре многих неврологических заболеваний (не только при БП), в данное исследование были включены пациенты с РС и ХЦВБ.

Цель исследования — лингвокультурная адаптация оригинальной версии опросника по функциям тазовых органов и последующая оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Материалы и методы

Пациенты, критерии включения и исключения.

В данном исследовании, проводившемся на базе научно-консультативного отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» с сентября 2021 г. по апрель 2022 г., приняли участие 48 пациентов: 18 — с БП, 15 — с РС, 15 — с ХЦВБ. В исследование включали только пациентов с верифицированным неврологическим диагнозом в возрасте старше 18 лет. Критериями исключения были хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также болезни, которые так или иначе могли повлиять на функции мочевого пузыря, кишечника и половых органов.

Лечение пациентов, участвовавших в исследовании, включало неврологическую медикаментозную терапию, соответствующую основному заболеванию, а также персонально подобранные реабилитационные процедуры.

Русскоязычная версия опросника по функциям тазовых органов. Англоязычная версия опросника была предоставлена ее авторами (R. Sakakibara и соавт. [14]). Двумя независимыми русскоязычными профессиональными медицинскими переводчиками был осуществлен перевод шкалы с английского языка на русский. Обратный перевод осуществлен носителем языка с медицинским образованием, не принимавшим ранее участия в прямом переводе. Экспертная комиссия была проведена под председательством эксперта по медицинской лингвистике, ранее не принимавшего участия в переводах. В работе комиссии также приняли участие урологи, нейроурологи и неврологи, имеющие опыт работы с пациентами с нарушениями тазовых функций.

Статистический анализ. Размер репрезентативной выборки был определен в соответствии с общепринятыми рекомендациями [15]. Объем выборки в 48 человек был достаточным при допущении отклонения выборочного среднего от теоретически истинного на 4,1 %.

Для оценки надежности, чувствительности и валидности опросника [16] тестирование подготовленной русскоязычной версии проводилось дважды — при поступлении на стационарное лечение и при выписке (спустя 10–12 сут). Надежность инструмента отражает его устойчивость к ошибкам измерения и включает ряд параметров, среди которых в данном исследовании оценивалась внутренняя согласованность посредством вычисления коэффициента альфа Кронбаха. Валидность — свойство опросника оценивать ключевые жалобы, симптомы и другие параметры в соответствии с целью опросника.

Чувствительность (способность выявлять динамику состояния пациента на фоне лечения) оценивалась с помощью критерия Уилкоксона. Для сравнения между собой подгрупп пациентов с различной патологией применялся критерий Краскела—Уоллеса. Во всех случаях проверки гипотез значимым уровнем различий считали $p < 0,05$.

Дополнительно было проведено исследование степени корреляции результатов по опроснику с результатами по следующим шкалам: международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS) [17]; оценка качества жизни с гиперактивным мочевым пузырем — короткая форма (Overactive bladder quality of life short-form questionnaire, OAB-q SF) [18]; международный индекс эректильной функции 15 (МИЭФ-15) [19]; индекс женской сексуальной функции (ИЖСФ) [20]; шкала Векснера [21]. Анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Лингвокультурная адаптация. После выполнения прямого и обратного переводов сформированная русскоязычная версия опросника была рассмотрена на заседании экспертной комиссии. По итогам заседания экспертной комиссии русскоязычная версия была направлена авторам оригинального опросника и получила одобрение. Таким образом, лингвокультурная адаптация была выполнена согласно современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

Полная русскоязычная версия опросника представлена в приложении (с QR-кодом для скачивания бланка), а также на сайте группы валидации международных шкал и опросников ФГБНУ «Научный центр

неврологии»: <https://www.neurology.ru/upload/medialibrary/f66/ribp6bxjoi2b3fry382fxwf91nx76fts.pdf>.

Оценка психометрических свойств. Медиана и межквартильный интервал возраста пациентов составили 56,5 (42–70,5) года. При этом возраст в подгруппах значимо различался (критерий Краскела—Уоллеса, $p = 0,002$): подгруппа 1 (БП) — 63,0 (42,8–71,3) года; подгруппа 2 (РС) — 41,0 (38,0–50,0) года; подгруппа 3 (ХЦВБ) — 69,0 (55,0–72,5) года. По результатам анализа фактического материала средний балл по каждому вопросу при поступлении в стационар составил $2,03 \pm 0,52$ без значимых различий между подгруппами (критерий Краскела—Уоллеса, $p = 0,301$). После лечения средний показатель по каждому вопросу значимо снизился — до $1,91 \pm 0,51$ балла (критерий Уилкоксона, $p < 0,0001$), что подтверждает высокий уровень чувствительности шкалы к изменениям в клинической картине и эффективность проводимой терапии. При расчете внутренней согласованности опросника значение коэффициента альфа Кронбаха составило 0,82 ($p < 0,001$), доказав ее высокий уровень. Коэффициенты корреляции между результатами опросника по функциям тазовых органов и показателями по шкалам IPSS, OAB-q, Векснера, МИЭФ-15, ИЖСФ составили $\rho = 0,77$ ($p < 0,0001$); $\rho = 0,62$ ($p < 0,0001$), $\rho = 0,21$ ($p = 0,257$), $\rho = 0,241$ ($p = 0,183$), $\rho = 0,02$ ($p = 0,962$) соответственно.

Динамика показателей опросника по функциям тазовых органов при первом и заключительном визитах (чувствительность опросника) отражена на рис. 1.

Результаты анализа корреляции между оценками по опроснику по функциям тазовых органов и шкале IPSS представлены на рис. 2.

Совокупные данные, отражающие психометрические показатели и результаты корреляционного анализа русскоязычной версии опросника по функциям тазовых органов, представлены в таблице.

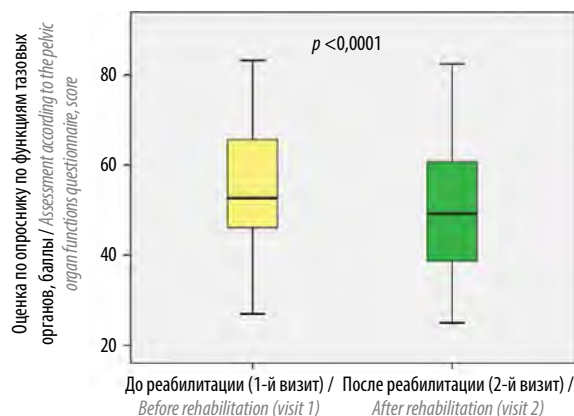


Рис. 1. Динамика показателей по опроснику по функциям тазовых органов при первом и заключительном визитах (чувствительность опросника)

Fig. 1. Dynamics of the pelvic organ function questionnaire scores at the first and final visits (sensitivity of the questionnaire)

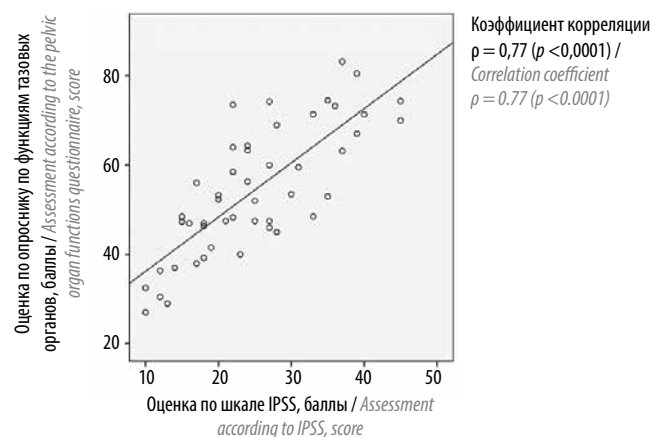


Рис. 2. Результаты анализа корреляции между оценками по опроснику по функциям тазовых органов и по международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS)

Fig. 2. Results of correlation analysis between pelvic organ function questionnaire scores and International Prostate Symptom Score (IPSS)

Психометрические показатели и результаты корреляционного анализа русскоязычной версии опросника по функциям тазовых органов
Psychometric parameters and results of the correlation analysis of the Russian-language version of the Questionnaire of pelvic organ dysfunction

Параметр Parameter	Метод оценки Evaluation method	Пороговое значение критерия Threshold value	Результат Result	
			критерий criteria	p
Внутренняя согласованность Internal consistency	Коэффициент альфа Кронбаха Cronbach's alfa	0,8 и более 0.8 or more	$\alpha = 0,82$	<0,001
Корреляционный анализ Correlation analysis	Корреляция по Спирмену (со шкалой IPSS) Spearman correlation (with IPSS scale)	0,8 и более 0.8 or more	$\rho = 0,77$	<0,0001
	Корреляция по Спирмену (со шкалой OAB-q) Spearman correlation (with OAB-q scale)		$\rho = 0,62$	<0,0001
Чувствительность Sensitivity	W-критерий Уилкоксона	$p < 0,05$	W = 8,65	<0,001

Примечание. IPSS – международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; OAB-q – опросник для оценки качества жизни с гиперактивным мочевым пузырем – короткая форма.

Note. IPSS – International Prostate Symptom Score; OAB-q – Overactive bladder quality of life short-form questionnaire.

Обсуждение

Данное исследование на настоящий момент времени является первым в мире исследованием, в рамках которого проведена валидация опросника по функциям тазовых органов у пациентов с неврологическими заболеваниями. Выбор шкалы обусловлен его направленностью, простотой и возможностью расширить аудиторию опрашиваемых пациентов. Вопросы составлены таким образом, что могут выявлять тазовые нарушения не только у пациентов с БП. Полученные нами данные показали, что применение этой шкалы возможно и у больных с другими неврологическими заболеваниями (например, РС и ХЦВБ).

В результате анализа было выявлено, что чувствительность опросника высока: средний показатель по каждому пункту опросника до и после лечения значительно снизился (критерий Уилкоксона, $p < 0,0001$). Это говорит о том, что опросник хорошо выявляет изменения состояния пациента в результате терапии. Вопросы внутри опросника согласованы друг с другом, что показывает уровень коэффициента альфа Кронбаха – 0,82 ($p < 0,001$). Ответы в исследуемом опроснике коррелируют с баллами по принятым международным шкалам оценки симптомов со стороны нижних мочевых путей. Однако мы не выявили корреляцию со шкалой Векснера. Данный факт, вероятно, связан с тем, что опросник сравнения посвящен лишь явлениям диареи и не затрагивает констипацию. Наше исследование показало, что наиболее частое проявление нейрогенной дисфункции кишечника – редкая дефекация. Также не было выявлено корреляции

и со шкалами сексуальной функции. Данную ситуацию можно объяснить тем, что МИЭФ-15 и ИЖСФ предполагают использование при обследовании и лечении амбулаторных пациентов, в отличие от пациентов, которые находились в условиях стационара с последующей консультацией нейроуролога в рамках госпитализации.

Введение данного опросника в практику поможет изучить истинную распространенность дисфункций тазовых органов среди людей с неврологическими заболеваниями в России и будет полезно для своевременного выявления проблемы и назначения соответствующей терапии.

Таким образом, в результате проведенного исследования была выполнена лингвокультурная адаптация русскоязычной версии опросника по функциям тазовых органов. При оценке психометрических свойств (надежность, чувствительность, валидность) были получены высокие показатели, что позволяет применять данный опросник в русскоязычной популяции больных неврологическими заболеваниями в рутинной врачебной практике и при выполнении научных исследований.

Заключение

Русскоязычная версия опросника по функциям тазовых органов прошла процедуру валидации и может быть использована в качестве простого и надежного метода выявления изменений функций тазовых органов у неврологических больных на фоне медикаментозного и реабилитационного лечения.



Финальная русскоязычная версия опросника по функциям тазовых органов
Final Russian version of the Questionnaire on pelvic organ function

Опросник по функциям тазовых органов

Работа мочевого пузыря, кишечника и сексуальная активность контролируются вегетативными тазовыми функциями.

Ответы на эти вопросы помогут в диагностике Ваших проблем со здоровьем.

Пол: мужской женский

Дата:

Возраст: лет

№ истории болезни:

Ответьте на все вопросы, выбрав один из предложенных вариантов

Состояние мочевого пузыря

	никогда	редко (> одного раза в месяц)	иногда (> одного раза в неделю)	всегда (> одного раза в день)
1. Вы испытываете неотложные позывы к мочеиспусканию?				
2. Сколько раз в день вы ходите в туалет, чтобы помочиться?	3–7 раз	8–9 раз	10–11 раз	() раз
3. Сколько раз за ночь вы ходите в туалет, чтобы помочиться?	ни разу	1 раз	2 раза	() раз
4. Чувствуете ли вы, что мочеиспускание происходит недостаточно быстро?	никогда	редко	иногда	постоянно
5. Отмечаете ли вы слабый напор струи, увеличение времени, необходимого для мочеиспускания?	никогда	редко	иногда	постоянно
6. Беспокоит ли вас прерывистое мочеиспускание?	никогда	редко	иногда	постоянно
7. Приходится ли вам тужиться при мочеиспускании?	никогда	редко	иногда	постоянно
8. Бывает ли у вас ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	никогда	редко	иногда	постоянно



9. Беспокоит ли вас недержание мочи?	никогда	редко	иногда	постоянно
Когда происходит недержание мочи? (выберите все подходящие ответы)	не могу удерживать мочу при срочном позыве	при кашле или вставании	непроизвольно в период бодрствования	непроизвольно во сне
В каком объеме происходит недержание?	нижнее белье становится слегка влажным	нижнее белье становится мокрым	промокают брюки/юбка	—
Удовлетворены ли вы работой мочевого пузыря?	удовлетворен	почти удовлетворен	частично не удовлетворен	крайне не удовлетворен

Состояние кишечника

1. Как часто у вас бывает стул?	() раз в день	1 раз в день	1/2 дней	1/() дней
Принимаете ли вы слабительное?	никогда	редко (> одного раза в месяц)	иногда (> одного раза в неделю)	постоянно (> одного раза в день)
2. Испытываете ли вы трудности с опорожнением кишечника?	никогда	редко	иногда	постоянно
3. Бывает ли у вас недержание кала?	никогда	редко	иногда	постоянно
Когда происходит недержание кала? (выберите все подходящие ответы)	при диарее	при срочном позыве	при кашле или вставании	непроизвольно
В каком объеме происходит недержание кала?	нижнее белье становится слегка испачканным	нижнее белье становится умеренно испачканным	другое ()	
4. Беспокоит ли вас диарея (понос)?	почти никогда	редко	иногда	постоянно
Как она проявляется?	беспокоит только диарея	диарея чередуется с запорами	другое ()	
Удовлетворены ли вы работой кишечника?	удовлетворен	почти удовлетворен	частично не удовлетворен	крайне не удовлетворен



Сексуальная активность (вопросы 3 и 4 предназначены для мужчин)

1. Отмечаете ли вы снижение полового влечения?	нет	незначительно	умеренно	значительно
2. Уменьшилась ли у вас частота половых актов?	нет	незначительно	умеренно	значительно
3. Как часто вам кажется, что эрекция стала слабее?	никогда	редко	иногда (примерно в половине случаев)	постоянно
4. Как часто у вас эякуляция слабее, чем обычно?	никогда	редко	иногда	постоянно
5. Как часто вам кажется, что ощущения при оргазме стали менее яркими?	никогда	редко	иногда	постоянно
Удовлетворены ли вы своей сексуальной активностью?	удовлетворен	почти удовлетворен	частично не удовлетворен	крайне не удовлетворен

Когда Вы впервые заметили появление проблем? (например, 2 года назад)

мочевой пузырь: _____ кишечник: _____ сексуальная активность: _____

Ниже можно оставить любой дополнительный комментарий:

Мы высоко ценим ваше сотрудничество. Спасибо за заполнение анкеты.

Пожалуйста, не стесняйтесь обращаться к врачу при возникновении описанных выше проблем.



QR-код для скачивания бланка опросника по функциям тазовых органов
QR code for downloading the questionnaire of pelvic organ dysfunction

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sakakibara R., Kishi M., Ogawa E. et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2011:924605. DOI: 10.4061/2011/924605
2. Sakakibara R., Tateno F., Nagao T. et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol* 2014;21(7):638–46. DOI: 10.1111/iju.12421
3. DasGupta R., Fowler C. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003;63(2):153–66. DOI: 10.2165/00003495-200363020-00003
4. Kessler T.M., Fowler C.J., Panicker J.N. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurothe* 2009;9(3):341–50. DOI: 10.1586/14737175.9.3.341
5. Mahajan S.T., James R., Frasure H. Pelvic floor disorders and multiple sclerosis: are patients satisfied with their care? *Int J MS Care* 2014;16(1):20–5. DOI: 10.7224/1537-2073.2012-052
6. Raciti L., De Cola M., Ortellì P. et al. Sexual dysfunction in Parkinson Disease: a multicenter Italian cross-sectional study on a still overlooked problem. *J Sex Med* 2020;17(10):1914–25. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.06.010
7. Sakakibara R., Tateno F., Yamamoto T., Uchiyama T. Bowel and bladder disorders in Parkinson's disease. *Nihon Rinsho* 2017;75(1):111–8. PMID: 30566304.
8. Winge K., Fowler C.J. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006;21(6):737–45. DOI: 10.1002/mds.20867
9. Thomas L.H., Coupe J., Cross L.D. et al. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2(2):CD004462. DOI: 10.1002/14651858.CD004462.pub4
10. Rosenbaum T., Vadas D., Kalichman L. Sexual function in post-stroke patients: considerations for rehabilitation. *J Sex Med* 2014;11(1):15–21. DOI: 10.1111/jsm.12343
11. Lin C.L., Hung J.W., Cho C.Y. et al. Poststroke constipation in the rehabilitation ward: incidence, clinical course and associated factors. *Singapore Med J* 2013;54(11):624–9. DOI: 10.11622/smedj.2013222
12. Vitkova M., Rosenberger J., Krokavcova M. et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis patients with bladder, bowel and sexual dysfunction. *Disabil Rehabil* 2014;36(12):987–92. DOI: 10.3109/09638288.2013.825332
13. Linsenmeyer T. Post-CVA voiding dysfunctions: clinical insights and literature review. *NeuroRehabilitation* 2012;30(1):1–7. DOI: 10.3233/NRE-2012-0721
14. Sakakibara R., Shinotoh H., Uchiyama T. et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001;92(1–2):76–85. DOI: 10.1016/S1566-0702(01)00295-8
15. Kadam P., Bhale Rao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010;1(1):55–7. DOI: 10.4103/0974-7788.59946
16. Boateng G.O., Neilands T.B., Frongillo E.A. et al. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. *Front Public Health* 2018;6:149. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00149
17. Barry M.J., Fowler F.J. Jr, O'Leary M.P. et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148(5):1549–57. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5
18. Coyne K.S., Thompson C.L., Lai J.S., Sexton C.C. An overactive bladder symptom and health-related quality of life short-form: validation of the OAB-q SF. *NeuroUrol Urodyn* 2015;34(3):255–63. DOI: 10.1002/nau.22559
19. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
20. Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191–208. DOI: 10.1080/009262300278597
21. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77–97. DOI: 10.1007/BF02050307

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБНУ «Научный центр неврологии» за помощь в сборе данных.

Acknowledgment

The authors express their gratitude to the colleagues from the Scientific Center of Neurology for their help in collecting data.

Вклад авторов

Е.С. Коршунова: перевод опросника, сбор данных для анализа, тестирование пациентов, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Д.Г. Юсупова, М.Н. Коршунов: перевод опросника, написание текста статьи;

А.А. Зимин: анализ полученных данных, в том числе статистический;

Т.М. Пятницкая: анализ полученных данных, в том числе статистический, написание текста статьи;

А.Б. Зайцев: перевод опросника;

К.А. Яцко, Н.В. Полехина, Н.В. Белова: написание текста статьи;

Д.М. Коршунов: перевод опросника, анализ полученных данных, в том числе статистический;

С.П. Даренков, Н.А. Супонева: перевод опросника, научное редактирование, научное консультирование;

R. Sakakibara: перевод опросника, научное консультирование.

Authors' contributions

E.S. Korshunova: translation of the questionnaire, data collection for analysis, patient testing, analysis of the data obtained, article writing;

D.G. Yusupova, M.N. Korshunov: translation of the questionnaire, article writing;

A.A. Zimin: analysis of the received data, including statistical analysis;

T.M. Pyatnitskaya: analysis of the received data, including statistical analysis, article writing;

A.B. Zaitsev: translation of the questionnaire;

K.A. Yatsko, N.V. Polekhina, N.V. Belova: article writing;

D.M. Korshunov: translation of the questionnaire, analysis of the received data, including statistical analysis;

S.P. Darenkov, N.A. Suponeva: translation of the questionnaire, scientific editing, scientific consulting;

R. Sakakibara: translation of the questionnaire, scientific consulting.



ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Коршунова / E.S. Korshunova: <https://orcid.org/0000-0003-1492-934X>
Д.Г. Юсупова / D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>
А.А. Зимин / A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>
Т.М. Пятницкая / T.M. Pyatnitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2697-5792>
А.Б. Зайцев / A.B. Zaitsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>
К.А. Яцко / K.A. Yatsko: <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>
Н.В. Полехина / N.V. Polekhina: <https://orcid.org/0000-0002-4364-5947>
Н.В. Белова / N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>
М.Н. Коршунов / M.N. Korshunov: <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>
Д.М. Коршунов / D.M. Korshunov: <https://orcid.org/0000-0003-4266-2830>
С.П. Даренков / S.P. Darenkov: <https://orcid.org/0000-0002-3797-7160>
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
R. Sakakibara: <https://orcid.org/0000-0002-5803-169X>

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

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

Соблюдение прав пациентов 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.

Оценка эректильной функции у пациентов после уретропластики: систематический обзор и метаанализ

Д.В. Чиненов¹, Е.В. Шпот¹, Х.М. Исмаилов², А.В. Проскура¹, Я.Н. Чернов¹, Л.М. Рапопорт¹,
Д.О. Королев¹, А.Н. Герасимов²

¹Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

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

Контакты: Денис Владимирович Чиненов chinenov_dv@mail.ru

Введение. Успешность оперативного лечения стриктур уретры часто оценивается по параметрам качества мочеиспускания и проходимости просвета уретры. Несмотря на то что данная оценка проводится по вышеуказанным параметрам, немаловажно принимать во внимание такое возможное осложнение, как эректильная дисфункция, которая может существенно снижать качество жизни пациента. В этом заключается различие в восприятии успешности оперативного вмешательства клиницистом и пациентом.

Цель исследования – определение связи между уретропластикой и вероятностью возникновения эректильной дисфункции в послеоперационном периоде по данным мировой литературы.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed с использованием ключевых слов: передняя уретропластика, задняя уретропластика, уретропластика, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция. Все публикации были рассмотрены двумя независимыми авторами с целью последующего включения в анализ с учетом заранее установленных критериев. Среди включенных в анализ научных работ имеются рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры.

Результаты. В итоговое исследование были включены 16 научных работ с общим количеством пациентов 1476. Снижение эректильной функции после операции по данным проведенного метаанализа составило 3 %. Основным и факторами, влияющими на послеоперационные показатели, были возраст и эректильная функция на момент оперативного вмешательства.

Заключение. В большинстве исследований утверждается, что уретропластика не предполагает значительного влияния на эректильную функцию, однако признается, что возникновение этого осложнения отражается на оценке результатов лечения пациентами и оказывает влияние на качество их жизни независимо от послеоперационной функции мочеиспускания.

Ключевые слова: уретропластика, стриктура уретры, эректильная дисфункция

Для цитирования: Чиненов Д.В., Шпот Е.В., Исмаилов Х.М. и др. Оценка эректильной функции у пациентов после уретропластики: систематический обзор и метаанализ. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):100–114. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-100-114

Erectile function evaluation in patients after urethroplasty: systematic review and meta-analysis

D.V. Chinenov¹, E.V. Shpot¹, H.M. Ismailov², A.V. Proskura¹, Ya.N. Chernov¹, L.M. Rapoport¹, D.O. Korolev¹, A.N. Gerasimov²

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

²I.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. The success of surgical treatment of urethral strictures is often assessed in terms of the quality of urination and the patency of the urethral lumen. Despite the fact that this assessment is carried out according to the above parameters, it seems important to take into account such a possible complication as erectile dysfunction, which can significantly impair the patient's quality of life. This is the difference in the perception of the success of the surgical intervention by the clinician and the patient.

Aim. To determine the relationship between urethroplasty and the likelihood of erectile dysfunction in the postoperative period according to world literature.

Materials and methods. The PubMed database was analyzed using the keywords: anterior urethroplasty, posterior urethroplasty, urethroplasty, sexual dysfunction, erectile dysfunction. All articles were reviewed by two independent authors for inclusion based on predetermined criteria. Among the included scientific papers are randomized controlled trials, systematic reviews.

Results. Sixteen scientific papers with a total of 1476 patients were included in the final study. The decrease in erectile function after surgery in this meta-analysis is 3 %. The main factors influencing postoperative parameters were age and erectile function at the time of surgery.

Conclusion. Most studies state that urethroplasty does not imply a significant impact on erectile function, however, they acknowledge that the occurrence of this complication affects the assessment of treatment outcomes among patients and the further impact on their quality of life, regardless of postoperative urinary function.

Keywords: urethroplasty, urethral stricture, erectile dysfunction

For citation: Chinenov D.V., Shpot E.V., Ismailov H.M. et al. Erectile function evaluation in patients after urethroplasty: systematic review and meta-analysis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):100–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-100-114

Введение

Стриктуры уретры представляют собой повреждение губчатого тела, проявляющееся в виде сужения просвета уретры. Процессами, ответственными за это, чаще всего являются воспаление и геморрагии в субэпителиальной ткани с последующим развитием склероза и фиброза. Этиология стриктур уретры многофакторна и включает ятрогенные вмешательства (катетеризация/эндоскопические процедуры), травмы, инфекционные заболевания уретры, простатэктомия и другие варианты лечения рака предстательной железы, склероатрофический лихен и идиопатические причины.

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что стриктура уретры является нередким состоянием. Данная патология встречается приблизительно у 300 из 100 тыс. мужчин [1], и, согласно последним исследованиям, диагностируется у пациентов всех возрастов — от 1 до 85 лет (средний возраст 46 лет) [2, 3]. Пациенты с данным заболеванием чаще предъявляют жалобы на нарушение мочеиспускания в связи с сужением просвета мочеиспускательного канала. Стриктура замедляет поток мочи и нарушает опорожнение мочевого пузыря [4], а также процесс эякуляции [5].

Причинами эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин после уретропластики могут служить травма или особенности хирургической техники [6].

Аугментационная уретропластика является «золотым стандартом» лечения первичных протяженных, а также рецидивирующих стриктур уретры [7]. В зависимости от длины, локализации и этиологии стриктур в клинической практике активно применяются одно-

и многоэтапная уретропластика [8]. Большинство исследований оценивают успешность лечения на основании функциональных данных — отсутствие необходимости в повторном лечении и отсутствие рецидивов стриктур [9]. В клинической практике для этого используются результаты урофлоуметрии и уретрографии. Однако редко оценивается эректильная функция, которая оказывает немаловажное влияние на качество жизни пациента.

Хирургический метод лечения, применяемый на наружных половых органах, оказывает негативный эффект на несколько доменов сексуальной функции, включая дисморфные и эстетические изменения. Последствиями данных изменений, в большей степени связанных с дистальной уретропластикой, становятся, в свою очередь, изменения в самооценке и сексуальном поведении. Что касается эректильной и эякуляторной дисфункции, потенциально повреждаемыми структурами при выполнении оперативного вмешательства являются мышечные структуры, а также нервные и артериальные компоненты, оказывающие влияние на эрекцию: внутренняя пенильная артерия, играющая немаловажную роль в гемодинамическом факторе эрекции; сосудисто-нервные пучки (из-за расположения относительно мембранозного отдела уретры); дорсальный пенильный или перинеальный нервы и их ветви.

Цель данного исследования — определение связи между уретропластикой и вероятностью возникновения эректильной дисфункции в послеоперационном периоде по данным мировой литературы.

Материалы и методы

Систематический обзор. Для выполнения систематического обзора были использованы критерии PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [10].

Поиск литературы. Поиск в базе данных PubMed проведен с использованием ключевых слов: передняя уретропластика, задняя уретропластика, уретропластика, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция. Кроме того, был выполнен поиск по ссылкам из научных исследований, выбранных для включения в данный обзор.

Критерии включения и исключения. Критерии включения были определены до начала поиска литературы и предполагали отбор исследований на английском языке, включавших пациентов мужского пола, которым была проведена уретропластика. С учетом того, что техники уретропластики со временем развивались, и стандарты для определения эректильной функции приобрели общедоступный характер, мы рассматривали исследования за последние 15 лет.

Согласно критериям исключения, не рассматривались такие работы, как исследования «случай—контроль» с количеством пациентов менее 10, лечение первичной гипоспадии и промежностная уретростомия, а также работы, включавшие только пациентов <18 лет. Абстракты с неполной информацией о постоперационных результатах в отношении эректильной функции были исключены в связи с затруднительностью корректной интерпретации результатов (невозможностью сделать вывод о влиянии оперативного вмешательства на эректильную функцию).

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к средним значениям рассчитывали на основании критерия Стьюдента, для оценки гетерогенности данных использовали критерий χ^2 . Связи между средним исходным значением, средним значением после лечения, числом пациентов, средней протяженностью стриктуры и средней величиной изменения в результате лечения исследовали с помощью корреляционного анализа Пирсона.

В связи с отсутствием полных данных (на каждого больного) и относительно небольшим числом сравниваемых публикаций (менее 30) результаты корреляционного анализа, как и других параметрических методов, носят ориентировочный характер. Также ориентировочный характер носят представленные на графиках доверительные границы для публикаций A. Urkmez и соавт. (2020), D. Sachin и соавт. (2017), R.G. Omar и соавт. (2020), V. Beloborodov и соавт. (2021) ввиду небольшого числа пациентов в этих работах.

Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Процесс отбора исследований. При первоначальном поиске, предполагавшем отбор работ на английском языке, было найдено 113 публикаций. Дополнительно включено 12 научных работ из ссылок первоначально отобранных статей. Абстракты 125 публикаций были рассмотрены двумя независимыми авторами, в результате чего было выбрано 16 публикаций. Другие научные работы были исключены из исследования в связи с отсутствием необходимой информации по установленным критериям, а также из-за повторения работ.

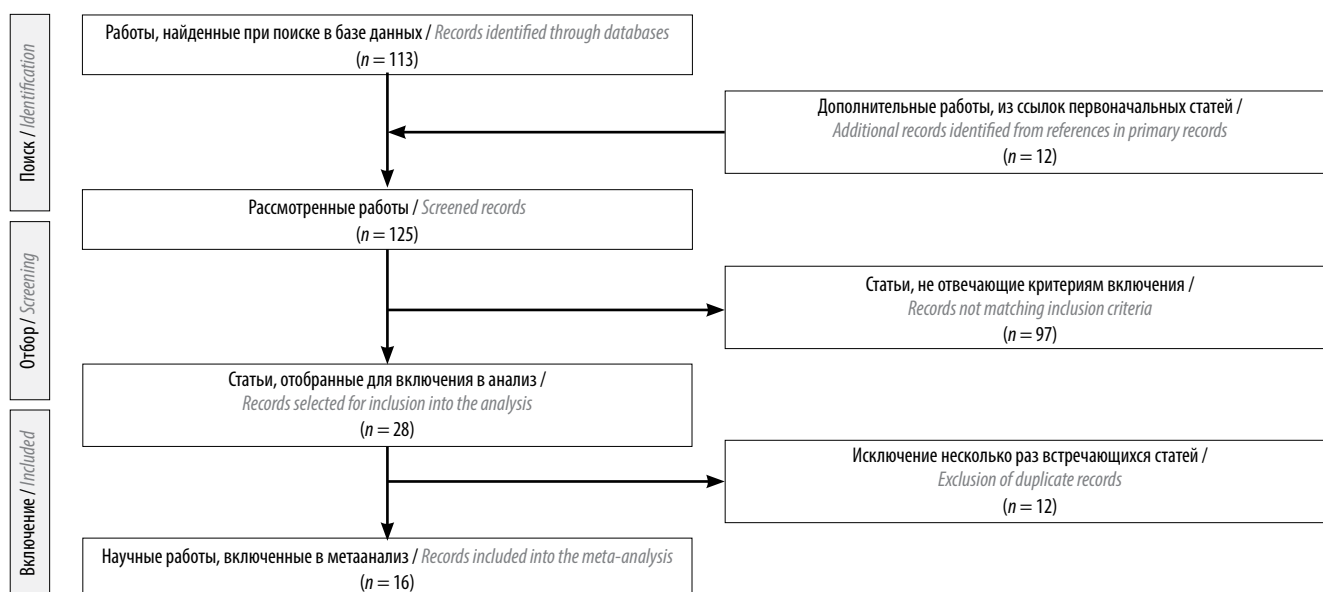


Рис. 1. Диаграмма потока PRISMA и схема включения данных в метаанализ. n — число работ

Fig. 1. Diagram of PRISMA workflow and data inclusion into meta-analysis. n — number of publications

При расхождении во мнениях между двумя авторами третий автор принимал решение о включении научной работы в данное исследование (рис. 1).

В конечном итоге 16 научных работ были включены в исследование. Анализируемая информация из отобранных научных работ включала:

- дату исследования;
- вид используемой шкалы для оценки степени выраженности ЭД;
- использование опросников до и после оперативного вмешательства;
- количество пациентов;
- локализацию стриктуры;
- вид уретропластики;
- период наблюдения;
- количество пациентов с ЭД *de novo* после уретропластики.

Результаты

Эректильная дисфункция. У пациентов после уретропластики могут быть затронуты несколько доменов сексуального здоровья, которые принято объединять в собирательный термин «сексуальная дисфункция», включающий ЭД, эякуляторную дисфункцию, искривление полового члена, укорочение полового члена, нарушение чувствительности. Наличие столь большого числа факторов для оценки сексуальной дисфункции в послеоперационном периоде приводит к расхождению в оценке и определении успешности оперативного лечения между пациентом и клиницистом. Клиницист оценивает успешность оперативного лечения по отсутствию рецидива стриктуры уретры. Пациента, помимо рецидива, может интересовать отсутствие ухудшения эректильной функции. В связи с этим в данной работе будет рассмотрено влияние оперативных методов лечения стриктур уретры на эректильную функцию.

В метаанализ были включены 16 научных работ [11–26] с общим числом пациентов 1476 (см. таблицу). Частота ЭД *de novo* после оперативного вмешательства, по данным литературы, колеблется в диапазоне от 0 до 40 %. В проанализированных работах, включенных в данный метаанализ, снижение эректильной функции в послеоперационном периоде составило до 3 %. В представленных работах пациенты, которые сначала отмечали снижение эректильной функции, через 12 мес наблюдения отметили ее восстановление до предоперационного уровня. Прогностическими факторами, которые предположительно могут влиять на нарушение эректильной функции после уретропластики, служат возраст пациента, расположение стриктуры и технические особенности операции [27].

A.R. Mundy и соавт. одними из первых описали в 1953 г. нарушение эректильной функции у 200 пациентов после уретропластики. В данной работе ЭД

была отмечена у 5 % пациентов после анастомотической уретропластики и у 0,9 % пациентов после заместительной уретропластики [28].

Частота эректильной дисфункции после оперативного вмешательства в метаанализе S.D. Blaschko и соавт. составила 1 %, однако включенные исследования имели гетерогенные показатели ЭД в диапазоне от 0 до 40 % [29]. Нельзя не отметить сложность описания данных результатов, учитывая, что оценка эрекции осуществлялась с использованием разных шкал для оценки степени нарушения эректильной функции.

Несмотря на то что опросников для определения степени сексуальной дисфункции довольно много, ни один из них не является специфичным для пациентов после уретропластики. Ниже представлены наиболее часто используемые опросники (шкалы):

- Международный индекс эректильной функции (МИЭФ): включает 15 вопросов по 4 доменам сексуальной функции, ответы по каждому из вопросов оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов (максимальный суммарный результат – 75 баллов);
- МИЭФ-5 или SHIM (Sexual Health Inventory for Men, опросник сексуального здоровья мужчин): модифицированная версия МИЭФ, состоящая из 5 вопросов, направленная на определение уровня ЭД на основании специфических критериев;
- MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire, опросник мужского сексуального здоровья): для определения функции эякуляции, эрекции и удовлетворенности;
- BMFSI (Brief Male Sexual Function Inventory, краткий опросник мужской сексуальной функции).

Возраст пациентов на момент проведения оперативного лечения. В работе A. Soave и соавт. наблюдали пациентов со стриктурами бульбарного, пенильного отделов и субтотальными стриктурами. По результатам исследования, при сравнении пред- и послеоперационной эректильной функции баллы по МИЭФ у пациентов моложе 60 лет были выше, чем у пациентов старше 60 лет [21].

Схожие результаты были получены и в исследовании, проведенном A. Urkmez и соавт. При сравнении результатов внутри групп до 65 и старше 65 лет статистически значимой разницы не получено, однако при сопоставлении результатов между возрастными группами у пациентов младше 65 лет показатели эректильной функции были статистически значимо выше ($p = 0,000$) [22]. Роль возраста пациентов также была отмечена в исследовании U.P. Singh и соавт. [17].

Другие авторы [30] не выявили в своих работах статистически значимой разницы между послеоперационными функциональными результатами и возрастом пациентов в случае сохранности эректильной функции перед оперативным вмешательством.



Данные научных работ, включенных в анализ
Data on scientific publications included in the analysis

Авторы, год публикации Authors, publication year	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Время наблюдения, мес Follow up duration, months	Опрос по ЭФ до/после операции EF questionnaire before/after surgery	Опросник Questionnaire	Результаты до/после операции Results before/after surgery	Тип пластики Plastic surgery type	Локализация стриктуры Stricture location	Комментарии Comments
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A. Mazzone и соавт., 2021 [11] A. Mazzone et al., 2021 [11]	92	41,7 (30–53,9)	5,6	Да/да Yes/yes	SHIM	10,7 ± 7/ 9,3 ± 6,5	–	Задняя уретра Posterior urethra	У 16 % пациентов ЭД <i>de novo</i> In 16 % of patients, <i>de novo</i> ED
B. Enganti и соавт., 2020 [12] B. Enganti et al., 2020 [12]	37	50 ± 11,7	36	Нет/да No/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	15,9 ± 7,3	Аугментационная уретропластика Augmentation urethroplasty	Булбарная уретра Bulbar urethra	ЭД у 16,2 % пациентов через 3 мес наблюдения, сохранилась у 5,4 % пациентов через 12 мес наблюдения ED in 16.2 % of patients after 3 month follow up, remained in 5.4 % of patients after 12 month follow up
P. D'hulst и соавт., 2019 [13] P. D'hulst et al., 2019 [13]	47	55,7	20,2	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	23,27/ 23,25	Анастомотическая уретропластика Anastomotic urethroplasty	Булбарная уретра Bulbar urethra	–
J.C. Angulo и соавт., 2021 [14] J.C. Angulo et al., 2021 [14]	107	69 ± 9,5	59,3 ± 45,1	Да/да Yes/yes	SHIM		Аугментационная уретропластика Augmentation urethroplasty	Мембранозная уретра Membranous urethra	У 9 % пациентов развилась ЭД в послеоперационном периоде ED in the postoperative period developed in 9 % of patients
L.A. Bertrand и соавт., 2016 [15] L.A. Bertrand et al., 2016 [15]	433	Группа I: Group I: 45,27 ± 15,87 Группа II: Group II: 48,36 ± 12,78	14	Нет/да No/yes	SHIM	Группа I: Group I: 19,2 Группа II: Group II: 16,1	–	–	–

Продолжение таблицы
Continuation of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
R.G. Omar и соавт., 2020 [16] R.G. Omar et al., 2020 [16]	34	Группа I: Group I: 33,2 ± 12,1 (21–60) Группа II: Group II: 47,8 ± 9,1 (30–65)	6	Да/да Yes/yes	МИЭФ-15 PIEF-15	Группа I: Group I: 27,6 ± 1,32 (26–30)/ 25,6 ± 5,3 Группа II: Group II: 27,2 ± 1,64 (26–30)/ 27,2 ± 1,64	Группа I: анастомо- тическая уретро- пластика (n = 21) Группа II: аугмен- тационная уретро- пластика (n = 13) Group I: anastomotic urethroplasty (n = 21) Group II: augmentation urethroplasty (n = 13)	Бульбарный отдел уретры Bulbar urethra	ЭД de novo у 14,3 % пациен- тов группы анастомоти- ческой уретропластики De novo ED in 14.3 % of patients after anastomotic urethroplasty
U.P. Singh и соавт., 2010 [17] U.P. Singh et al., 2010 [17]	150	40 (18–73)	33	Да/да Yes/yes	O'Leary BMFSI	9,1/8,8	Анастомотическая уретропластика (n = 59) Аугментационная уретропластика (n = 91) Anastomotic urethroplasty (n = 59) Augmentation urethroplasty (n = 91)	Пенильный отдел (n = 8) Бульбарный отдел (n = 95) Пенобульбарный отдел (n = 47) Penile urethra (n = 8) Bulbar urethra (n = 95) Penobulbar urethra (n = 47)	–
S. Tyagi и соавт., 2021 [18] S. Tyagi et al., 2021 [18]	80	40 (18–69)	48	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 PIEF-5	25,98 ± 6,14/ 25,14 ± 6,12	Аугментационная уретропластика Augmentation urethroplasty	Пенильный отдел Бульбарный отдел Пенобульбарный отдел Вся передняя уретра Penile urethra Bulbar urethra Penobulbar urethra Whole anterior urethra	–
D. Sachin и соавт., 2017 [19] D. Sachin et al., 2017 [19]	48	39,6 ± 17,3	12	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 PIEF-5	Группа I: Group I: 24,15 ± 0,8/ 23,70 ± 1,7 Группа II: Group II: 24,0 ± 1,2/ 22,0 ± 1,5	Аугментационная уретропластика Анастомотическая уретропластика Augmentation urethroplasty Anastomotic urethroplasty	Группа I: передняя уретра Группа II: задняя уретра Group I: anterior urethra Group II: posterior urethra	–


 Продолжение таблицы
 Continuation of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
А. Kaluzny и соавт., 2019 [20] A. Kaluzny et al., 2019 [20]	75	43 (19–86)	3	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	12,58 ± 9,01/ 10,88 ± 9,28	Анастомотическая уретропластика (n = 41) Аугментационная уретропластика (n = 34) Anastomotic urethroplasty (n = 41) Augmentation urethroplasty (n = 34)	Пенильный отдел (n = 19) Булбарный отдел (n = 31) Мембранозный отдел (n = 25) Penile urethra (n = 19) Bulbar urethra (n = 31) Membranous urethra (n = 25)	—
А. Soave и соавт., 2019 [21] A. Soave et al., 2019 [21]	83	61 (16; 77)	46 (36–54)	Нет/да No/yes	МИЭФ IIEF	22 (1–30)	Аугментационная уретропластика с использованием слизистой шейки Augmentation urethroplasty using buccal mucosa	Булбарный отдел уретры (n = 69) Пенильный отдел уретры (n = 13), Пануретральная стриктура (n = 1) Bulbar urethra (n = 69) Penile urethra (n = 13) Panurethral stricture (n = 1)	—
А. Urkmez и соавт., 2019 [22] A. Urkmez et al., 2019 [22]	60	54 ± 13	6	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	Группа I: Group I: 20,087 ± 6,07/ 20,51 ± 7,55 Группа II: Group II: 21,13 ± 4,93/ 18,47 ± 9,33	Аугментационная уретропластика Анастомотическая уретропластика Augmentation urethroplasty Anastomotic urethroplasty	Булбарный отдел уретры (n = 45), пенильный отдел уретры (n = 15) Bulbar urethra (n = 45), penile urethra (n = 15)	—
D. P Patel и соавт., 2015 [23] D. P Patel et al., 2015 [23]	33	45 ± 13	6,3	Нет/да No/yes	SHIM	20,3 ± 5,8	Двухэтапная уретропластика слизистой ротовой полости Two-stage urethroplasty with oral mucosa	—	—



Окончание таблицы
End of table

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V. Beloborodov и соавт., 2021 [24] V. Beloborodov et al., 2021 [24]	28	Группа I: Group I: 50,5 ± 17,9 Группа II: Group II: 61,3 ± 15,2	3	Да/Да Yes/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	Группа I: Group I: 11,6 ± 6,6/ 12,8 ± 6,9 Группа II: Group II: 10,2 ± 7,4/ 10,9 ± 8,4	Анастомотическая уретропластика (группа I, n = 15)/ анастомотическая уретропластика с сохранением сосудов (группа II, n = 13) Anastomotic urethroplasty (group I, n = 15)/ anastomotic urethroplasty with vas- cular preservation (group II, n = 13)	Булбомембраноз- ная часть уретры Bulbomembranous urethra	—
V. Vorobev и соавт., 2020 [25] V. Vorobev et al., 2020 [25]	63	Группа I: Group I: 55,5 ± 17,02 Группа II: Group II: 58,17 ± 12,2	24	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	Группа I: Group I: 12 (7; 14)/ 10,5 (6,5; 14) Группа II: Group II: 14 (8; 16)/ 16 (12; 18)	Группа I: анасто- мотическая уетро- пластика Группа II: буккаль- ная уетропластика Group I: anastomotic urethroplasty Group II: buccal urethroplasty	Булбомембраноз- ная часть уретры Bulbomembranous urethra	—
A. Kaluzny и соавт., 2021 [26] A. Kaluzny et al., 2021 [26]	106	49 (19–82)	9 (3–24)	Да/да Yes/yes	МИЭФ-5 IIEF-5	14,54 ± 7,69 / 15,23 ± 8,04	Анастомотическая уретропластика Аугментационная уретропластика Двухэтапная уре- тропластика Anastomotic urethroplasty Augmentation urethroplasty Two-stage urethroplasty	Булбарный отдел Пенильный отдел Пенобулбарный отдел Мембранозный отдел Bulbar urethra Penile urethra Penobulbar urethra Membranous urethra	4 % пациентов с ЭД <i>de novo</i> 4 % of patients with <i>de novo</i> ED

Примечание. SHIM — опросник для оценки сексуального здоровья мужчин (Sexual Health Inventory for Men); МИЭФ — международный индекс эректильной функции; BMFSI — краткий опросник для оценки мужской сексуальной функции (Brief Male Sexual Function Inventory); ЭД — эректильная дисфункция.
Note. SHIM — Sexual Health Inventory for Men; IIEF — International Index of Erectile Function; BMFSI — Brief Male Sexual Function Inventory; ED — erectile dysfunction.

Протяженность стриктуры. В работе P. D'hulst и соавт. [13] проводилась сравнительная оценка эректильной функции у пациентов со стриктурами уретры протяженностью <2 см в периодах наблюдения 2,2; 8,5 и 20,2 мес. Пациенты были распределены на группы сексуально активных (МИЭФ 17–25 баллов – группа I) и сексуально неактивных (МИЭФ 5–16 баллов – группа II). Авторы выявили, что у пациентов 1-й группы эректильная функция статистически значимо ухудшилась по сравнению с предоперационными показателями через 2,2 и 8,5 мес наблюдения с восстановлением до статистически незначимых показателей через 20,5 мес.

В другой работе при анализе данных пациентов со стриктурами протяженностью >2 см ЭД была выявлена у 16,2 % пациентов в послеоперационном периоде через 3 мес наблюдения и сохранилась у 5,4 % на 12-й месяц наблюдения [12].

В исследовании U.P. Singh и соавт. [17] было показано, что у пациентов, прооперированных по поводу стриктуры уретры протяженностью в среднем $4,34 \pm 2,9$ см, эректильная функция (по данным BMFSI) существенно не подверглась изменениям в послеоперационном периоде. Отсутствие статистически значимой связи между длиной поражения уретры стриктурой и оценкой пред- и послеоперационной эректильной функции отмечено и в работе A. Kałużny и соавт. [20], в которой пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от протяженности стриктуры уретры (<20 мм, 20–40 мм, >40 мм) ($p = 0,733$ и $p = 0,859$ соответственно). К аналогичным выводам пришли авторы и других исследований [14, 18, 21, 22, 29].

Локализация стриктуры. Передняя уретра. Для лечения стриктур пенильного отдела уретры можно применять хирургические методики аугментационной уретропластики с использованием лоскутов или графтов. В последние годы предпочтения отдают графтам. При этом ЭД колеблется в диапазоне 4–19 % [31, 32]. J.V. Coursey и соавт. в своей работе продемонстрировали, что у 40 % пациентов после оперативного лечения с использованием лоскутов эректильная функция ухудшилась [32].

В работе, представленной A. Urkmez и соавт., пациентов разделили на группы в зависимости от локализации стриктуры [22]. В группу со стриктурами бульбарного отдела уретры было включено 45 пациентов (группа I), а в группу со стриктурами пенильного отдела уретры – 15 пациентов (группа II). При сравнении предоперационных (группа I – $20,087 \pm 6,07$; группа II – $21,13 \pm 4,93$; $p = 0,878$) и послеоперационных (группа I – $20,51 \pm 7,55$; группа II – $18,47 \pm 9,33$; $p = 0,396$) показателей МИЭФ у пациентов из двух групп статистически значимых различий получено не было, однако отмечена тенденция к снижению баллов МИЭФ и к увеличению статистически значимой разницы между группами [17]. При сравнении пациентов с пенильной

($n = 8$), пенобульбарной ($n = 47$), бульбарной ($n = 95$) стриктурами было показано, что локализация стриктуры не влияла на изменение эректильной функции.

N.A. Shakir и соавт. по результатам исследования пришли к выводу о том, что анастомотическая уретропластика имеет хорошие показатели при лечении непротяженных стриктур пенильного отдела уретры, особенно травматического генеза. Все пациенты продемонстрировали стабильные послеоперационные показатели МИЭФ-5 со средним баллом 21 в течение 43 мес наблюдения [33].

При стриктурах бульбарного отдела уретры можно применить методики анастомотической или заместительной уретропластики, чаще всего с использованием буккального графта. Иссечение и последующее наложение анастомоза «конец в конец» характеризуется рассечением уретры и широкой мобилизацией бульбарного сегмента с целью достижения анастомоза без натяжения. Данный метод чаще используется при непротяженных стриктурах, однако некоторые авторы решили применить эту методику и при протяженных стриктурах. A.F. Morey и соавт. представили исследование, включавшее 22 пациента с непротяженными ($<2,5$ см) и протяженными ($>2,5$ см) стриктурами, которым было выполнено оперативное пособие в объеме анастомотической уретропластики. Опросник для определения эректильной функции был предоставлен пациентам через 6 мес наблюдения. Достоверной разницы в частоте рецидивов и результатах послеоперационной эректильной функции между группами пациентов получено не было [34].

G. Barbagli и соавт. отметили в своей работе послеоперационные результаты 60 пациентов после анастомотической уретропластики. У большинства пациентов (97,4 %) протяженность стриктуры уретры составляла <3 см. Ни у кого из пациентов не было выявлено жалоб на вновь возникшую ЭД [35].

Задняя уретра. При изучении результатов оперативного лечения у пациентов со стриктурами мембранозного отдела уретры [14] по данным опросника SHIM было отмечено увеличение среднего балла при сравнении пред- и послеоперационных показателей ($11,5 \pm 6,3$ и $11,7 \pm 7$; $p = 0,028$). Несмотря на это, из 22 пациентов с предоперационным показателем SHIM ≥ 17 баллов (ЭД средней степени выраженности или отсутствие ЭД) у 9 % в периоде наблюдения после хирургического лечения отмечено снижение показателей SHIM до ≤ 11 баллов (выраженная ЭД), 18,2 % показали результаты в диапазоне 12–16 баллов (умеренная ЭД). Однако 22 пациента с показателями до оперативного лечения ≤ 11 баллов по шкале SHIM продемонстрировали улучшение показателей до ≥ 17 баллов в послеоперационном периоде [14].

Учитывая то, что в генезе стриктур заднего отдела уретры играют роль переломы костей таза, A. Mazzone

и соавт. [11] провели исследование, в котором оценивали эректильную функцию у пациентов после переломов костей таза с последующей уретропластикой. При сравнении предоперационных и постоперационных показателей по данным опросника SHIM отмечено снижение среднего балла с 10,7 до 9,3 соответственно. Однако количество пациентов с выраженной ЭД (63 % в дооперационном периоде) статистически значимо не увеличилось в постоперационном периоде (68 %). При этом отмечено снижение показателя SHIM до >5 у 16 % пациентов с развитием у последних ЭД *de novo*.

D. Sachin и соавт. сравнили результаты оперативного лечения в виде уретропластики у пациентов со стриктурами переднего и заднего отделов уретры. После уретропластики переднего отдела уретры у 53,5 % пациентов выявлено нарушение эректильной функции в периоде наблюдения через 3 мес с дальнейшим разрешением данного функционального нарушения до 10 % через 12 мес. При сравнении предоперационных значений МИЭФ-5 ($24,15 \pm 0,8$ балла) с результатами через 3 мес ($20,1 \pm 4,2$ балла) отмечено статистически значимое снижение показателей. При последующем наблюдении отмечено статистически значимое улучшение в восстановлении эректильной функции по данным МИЭФ-5 до $23,7 \pm 1,7$ балла за 12 мес. У 62,5 % пациентов через 3 мес после пластики заднего отдела уретры отмечена ЭД с дальнейшим восстановлением до 11,1 % через 12 мес наблюдения. При сравнении вышеуказанных показателей авторы пришли к выводу о статистически незначимой разнице между уретропластикой переднего и заднего отделов уретры [19].

Метод хирургического лечения. При сравнении 3 методов оперативного лечения, а именно буккальной уретропластики (76,7 %), иссечения суженного участка с наложением анастомоза «конец в конец» (6,7 %) и заместительной уретропластики с использованием пенильного кожного лоскута (16,7 %) не было получено данных, подтверждающих статистически значимого различия между предоперационными и постоперационными показателями по МИЭФ [22]. В другой работе авторы использовали методику анастомотической уретропластики у 51,5 % пациентов, остальным была выполнена заместительная уретропластика трансплантатом слизистой щеки/языка или обоими трансплантатами. Авторы пришли к выводу, что из вышеуказанных оперативных методов заместительная уретропластика трансплантатом языка показала лучшие результаты, в то время как буккальная уретропластика продемонстрировала результат несколько хуже, однако отмеченные оперативные методы не оказали статистически значимого влияния на показатели МИЭФ ($p = 0,468$) [36]. R.G. Omar и соавт. [16] при сравнении хирургических техник анастомоза «конец в конец» (анастомотической уретропластики, АУ) и заместительной уретропластики (ЗУ) разделили

пациентов на 2 группы (21 и 13 пациентов соответственно). У пациентов группы АУ причиной уретральной стриктуры являлась травма, в то время как в группе ЗУ основным генезом заболевания послужил воспалительный процесс. В предоперационном периоде ни у одного пациента не наблюдалось ЭД. В постоперационном периоде через 3 мес наблюдения у 7 пациентов из группы АУ возникла ЭД (среди них выявлено 2 случая рецидива стриктуры уретры), в периоде наблюдения 6 мес у 4 пациентов отмечено самостоятельное разрешение ЭД, а у 3 пациентов ЭД сохранилась (включая 2 пациентов с рецидивом). У 2 пациентов из группы ЗУ в постоперационном периоде развилась ЭД. Через 6 мес наблюдения у пациентов восстановилась эректильная функция.

P. D'hulst и соавт. [13] использовали опросник МИЭФ-5 для определения эректильной функции у 23 сексуально активных пациентов перед выполнением анастомотической уретропластики. У 15 пациентов с оценкой по МИЭФ-5 >17 баллов в периоде наблюдения через 3 мес отмечено статистически значимое нарушение эректильной функции (МИЭФ-5: 23,27 балла против 13,91 балла; $p = 0,002$). Данное изменение сохранилось и через 6 мес после хирургического лечения, однако восстановилось через 18 мес наблюдения (МИЭФ-5: 23,25 балла). Пациенты с показателем МИЭФ-5 <16 баллов в предоперационном периоде не продемонстрировали значительных изменений за весь период наблюдения.

С целью избежать повреждения бульбарных сосудов во время хирургического лечения была предложена техника с сохранением последних. Изначально G.H. Jordan и соавт. в 2007 г. была предложена идея выполнения диссекции бульбарных артерий от уретры с целью их сохранения [37]. Позже D.E. Andrich и A.R. Mundy описали технику анастомотической уретропластики без пересечения артерий [38]. Техника заключалась в выполнении дорсальной стриктуротомии, иссечении стриктуры уретры с окружающим ее спонгиозом с сохранением интактной вентральной части пещеристого тела. После описания вышеуказанных методик некоторые авторы провели сравнение стандартной техники анастомоза «конец в конец» с данными модифицированными методиками. D.V. Chapman и соавт. [39] ретроспективно сравнили результаты 94 пациентов, которым выполнялась методика сохранения бульбарных артерий, с результатами 258 пациентами со стандартным пособием в виде анастомотической уретропластики. За период наблюдения 64,2 мес ЭД *de novo* чаще развивалась у пациентов после стандартного пособия (14,3 % против 4,3 %; $p = 0,008$). При мультивариативном анализе пересечение уретры было единственным фактором, ассоциированным с ЭД ($p = 0,01$). Однако в работах других авторов сравнение вышеописанных методик не продемонстрировало различий в постоперационном периоде [40, 24].

В работе Е. Palminteri и соавт. [5] сообщалось о влиянии вентральной буккальной уретропластики на сексуальную функцию у 52 пациентов. Оценка осуществлялась с использованием опросника MSHQ и невалидированного опросника PUSQ (Post-Urethroplasty Sexual Questionnaire) через 1 год после оперативного лечения. Никто из пациентов не предъявил жалоб на ухудшение эректильной функции, в то же время 18 пациентов (35 %) отметили улучшение эрекции. Авторы из этой группы [41] провели исследование и описали результаты после двусторонней бульбарной уретропластики с использованием дорсального и вентрального доступов с буккальным графтом. В исследование были включены 49 пациентов, по результатам не было получено данных об ухудшении эректильной функции при сравнении с предоперационной оценкой, и у 7 (14 %) пациентов наблюдалось улучшение эректильной функции.

J. Spencer и соавт. использовали в своей работе технику дорсальной onlay буккальной уретропластики (описанную S. Kulkarni et al.) у пациентов со стриктурами уретры протяженностью >8 см. При оценке с использованием SHIM ими не было получено статистически значимой разницы между предоперационными показателями и данными, полученными после хирургического лечения (19,7 против 18,1; $p = 0,17$). Однако авторы отметили, что у 21,4 % наблюдалось снижение показателя SHIM на ≥ 4 балла [42].

Обсуждение

Эректильная дисфункция является значимым осложнением как стриктур уретры, так и их оперативного лечения. По данным проведенного метаанализа, при сравнении предоперационных результатов (рис. 2) выявлены статистически значимые различия между показателями ($p < 0,001$). Это объясняется тем, что разные исследователи использовали сильно различающиеся критерии включения/исключения. Представленные результаты по послеоперационному периоду также имеют статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рис. 3), что можно связать с вышеуказанными факторами. При сравнении предоперационных и послеоперационных показателей можно сделать вывод о снижении эректильной функции на 3 % (рис. 4).

Стоит отметить, что данное нарушение может быть связано с генезом стриктуры, посттравматическим переломом костей таза, предыдущим хирургическим лечением стриктуры уретры в анамнезе, возрастом пациента и сопутствующими заболеваниями. Нельзя исключать и других факторов риска, способных повлиять на функциональный результат. При более тщательном изучении данных пациентов с послеоперационным ухудшением оценки МИЭФ-5 на более чем 1 балл авторы установили, что большинство пациентов имели избыточную массу тела, сахарный диабет или страдали от сердечно-сосудистых заболеваний либо являлись курильщиками [20].

Исследование подгрупп / Study of subgroups	M	SD	N
A. Kałużny и соавт., 2019 / A. Kałużny et al., 2019	12,58	9,01	75
A. Kałużny и соавт., 2021 / A. Kałużny et al., 2021	14,54	7,69	106
A. Urkmez и соавт., 2019 (I) / A. Urkmez et al., 2019 (I)	20,87	6,07	45
A. Urkmez и соавт., 2020 (II) / A. Urkmez et al., 2020 (II)	21,13	4,93	15
A. Mazzone и соавт., 2021 / A. Mazzone et al., 2021	10,7	7,0	92
D. Sachin и соавт., 2017 (I) / D. Sachin et al., 2017 (I)	24,15	0,8	40
D. Sachin и соавт., 2017 (II) / D. Sachin et al., 2017 (II)	24,0	1,2	8
J.C. Angulo и соавт., 2021 / J.C. Angulo et al., 2021	11,5	6,3	107
P. D'hulst и соавт., 2019 / P. D'hulst et al., 2019	23,2	2,6	47
R.G. Omar и соавт., 2020 (I) / R.G. Omar et al., 2020 (I)	27,6	1,32	21
R.G. Omar и соавт., 2020 (II) / R.G. Omar et al., 2020 (II)	27,2	1,64	13
S. Tyagi и соавт., 2021 / S. Tyagi et al., 2021	25,98	6,14	80
V. Beloborodov и соавт., 2021 (II) / V. Beloborodov et al., 2021 (II)	11,6	6,6	15
V. Beloborodov и соавт., 2021 (I) / V. Beloborodov et al., 2021 (I)	10,2	7,4	13
Всего / Total	17,02	8,87	677

Неоднородность / Heterogeneity: $\chi^2 = 1552,4$ $df = 11$ ($p < 0,001$)

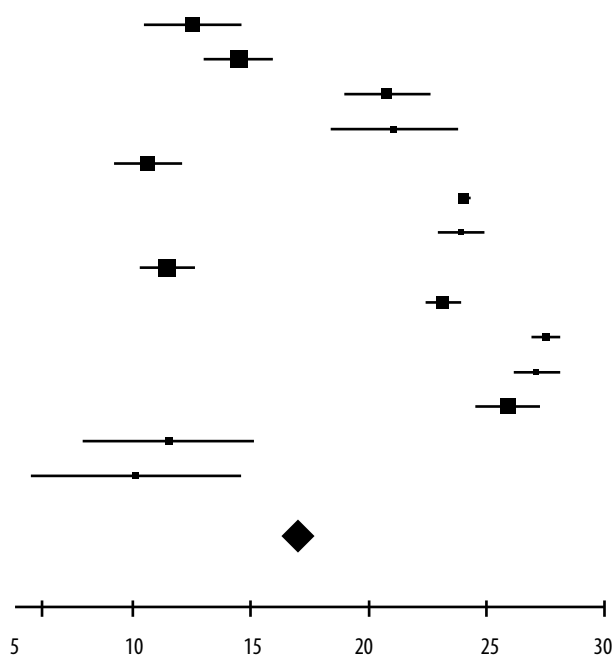


Рис. 2. Сравнения показателей эректильной функции в предоперационном периоде

Fig. 2. Comparison of erectile function in the preoperative period

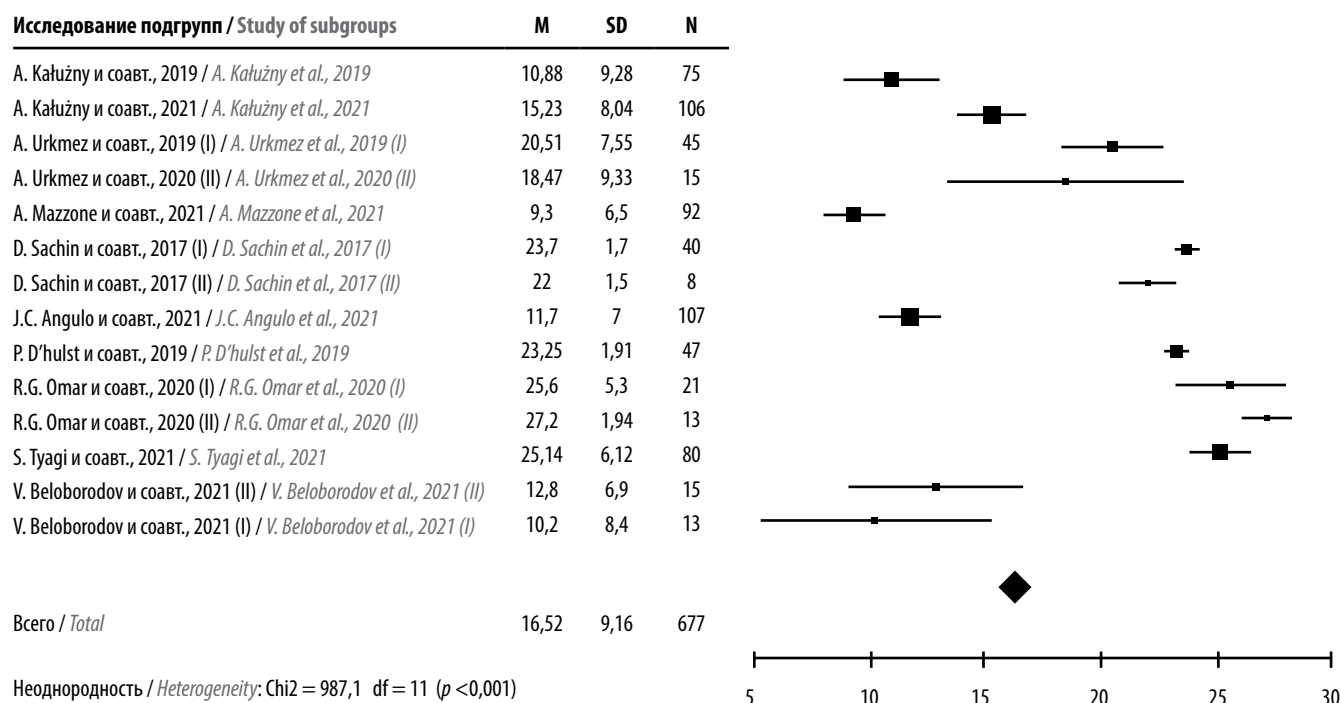


Рис. 3. Сравнение показателей эректильной функции в послеоперационном периоде

Fig. 3. Comparison of erectile function in the postoperative period

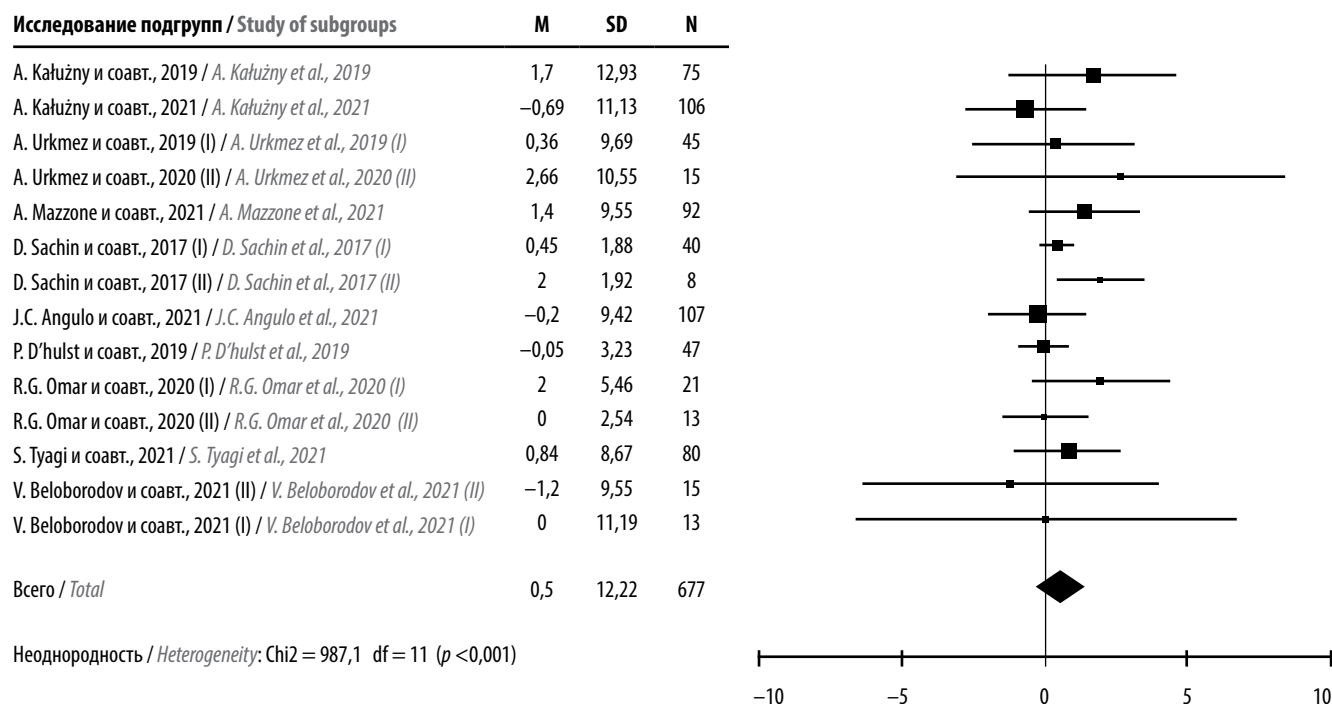


Рис. 4. Сравнение показателей эректильной функции в предоперационном и послеоперационном периодах

Fig. 4. Comparison of erectile function in the preoperative and postoperative periods

У большинства пациентов нарушение эректильной функции является временным и разрешается в течение года после оперативного вмешательства [28, 31, 43–46]. Некоторые авторы считают, что причиной этого служит уменьшение отека и воспалительного процесса, болезненности, улучшение чувствительности, а также психологический фактор [47]. Связь ЭД с качеством жизни и психологическими аспектами отражается в негативном воздействии в виде развития депрессивных симптомов у пациентов [48, 49]. Таким образом, постоперативное нарушение эректильной функции может снизить качество жизни пациента, несмотря на удачный результат лечения стриктуры уретры с точки зрения клинициста. Существует мнение, что временное нарушение эректильной функции связано с рядом краткосрочных и долгосрочных факторов. К долгосрочным факторам можно отнести повреждение сосудисто-нервных пучков в ходе оперативного вмешательства и последующее нарушение кровообращения в постоперационном периоде, что может способствовать проявлению в большей степени уже имеющегося васкулогенного генеза ЭД у возрастных пациентов. К краткосрочным факторам относят катетеризацию и нарушение кровообращения, которое нивелируется за счет реваскуляризации в периоде заживления. Постоперационная ЭД часто является предметом беспокойства для пациентов, и считается, что правильно выполненная уретропластика позволяет сохранить эректильную функцию на уровне предоперационных показателей [5, 50].

Для улучшения качества жизни пациентов с нарушением эрекции были проведены исследования, связанные с реабилитацией при ЭД [51], с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) с положительным эффектом, что подтолкнуло тех же авторов к назначению комбинированного лечения с использованием ингибиторов ФДЭ-5 в сочетании с вакуум-индуцированной эрекцией [52]. Пациенты были распределены в 2 группы, при этом статистически значимой разницы показателей МИЭФ перед исследованием не наблюдалось (группа I — с комбинированным лечением, группа II — с использованием

ингибиторов ФДЭ-5 в качестве монотерапии). При сравнении результатов 2 групп отмечен статистически значимый прирост баллов по МИЭФ в группе I ($p = 0,01$).

Заключение

Ограничениями в оценке результатов постоперационной ЭД служат: разные критерии включения и исключения пациентов, отсутствие единой валидированной системы оценки постоперационной эректильной функции, отсутствие данных об эректильной функции в предоперационном периоде, а также вариативность критериев успешно проведенного лечения. Достоверность результатов, представленных в литературе, также подвергается сомнению в связи с уменьшением числа пациентов в группе наблюдения с каждым последующим контрольным наблюдением. Описанные выше факторы несколько затрудняют оценку данных литературы и возможность прогнозирования риска развития ЭД у пациентов после оперативного лечения. Большинство авторов заявляют, что уретропластика не предполагает значительного влияния на эректильную функцию, однако признают, что появление данного осложнения отражается на оценке результатов лечения пациентами и оказывает дальнейшее воздействие на качество их жизни независимо от постоперационной функции мочеиспускания.

Мы предлагаем использовать в будущих работах валидированные опросники для оценки эректильной функции, а также стандартизированные периоды наблюдения для определения ЭД. Это позволит лучше систематизировать и сравнивать результаты различных исследований. Определение связи между уретропластикой и последующей ЭД позволит выявить возможные факторы, способствующие появлению данного осложнения, что поможет модифицировать технику уретропластики с учетом рисков развития ЭД в конкретных случаях. Более того, это позволит предоставлять пациенту более объективную информацию о возможных рисках в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* 2007;177(5):1667–74. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.041
- Palminteri E., Berdondini E., Verze P. et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology* 2013;81(1):191–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.062
- Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P. et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol* 2009;182(3):983–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.023
- Hampson L.A., McAninch J.W., Breyer B.N. Male urethral strictures and their management. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):43–50. DOI: 10.1038/nrurol.2013.275
- Palminteri E., Berdondini E., De Nunzio C. et al. The impact of ventral oral graft bulbar urethroplasty on sexual life. *Urology* 2013;81(4):891–8.
- Sangkum P., Levy J., Yafi F.A., Hellstrom W.J.G. Erectile dysfunction in urethral stricture and pelvic fracture urethral injury patients: diagnosis, treatment, and outcomes. *Andrology* 2015;3(3):443–9. DOI: 10.1111/andr.12015
- Chapple C., Andrich D., Atala A. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: the management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology* 2014;83(3 Suppl): S31–47. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.012
- Mundy A.R., Andrich D.E. Urethral strictures. *BJU Int* 2011;107(1):6–26. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09800.x
- Erickson B.A., Wysock J.S., McVary K.T. et al. Erectile function, sexual drive, and ejaculatory function after reconstructive surgery for anterior urethral stricture disease. *BJU Int* 2007;99(3):607–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06669.x
- Moher D., Shamseer L., Clarke M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
- Mazzone A., Anderson R., Voelzke B.B. et al. Sexual function following pelvic fracture urethral injury and posterior urethroplasty. *Transl Androl Urol* 2021;10(5):2043–50. DOI: 10.21037/tau-20-1287
- Enganti B., Reddy M.S., Chiruvella M. et al. Double-face augmentation urethroplasty for bulbar urethral strictures: analysis of short-term outcomes. *Turk J Urol* 2020;46(5):383–7. DOI: 10.5152/tud.2020.20106
- D'hulst P., Floyd M.S. Jr., Castiglione F. et al. Excision and primary anastomosis for bulbar urethral strictures improves functional outcomes and quality of life: a prospective analysis from a single centre. *Biomed Res Int* 2019;2019:7826085. DOI: 10.1155/2019/7826085
- Angulo J.C., Dorado J.F., Policastro C.G. et al. Multi-institutional study of dorsal onlay urethroplasty of the membranous urethra after endoscopic prostate procedures: operative results, continence, erectile function and patient reported outcomes. *J Clin Med* 2021;10(17):3969. DOI: 10.3390/jcm10173969
- Bertrand L.A., Voelzke B.B., Elliott S.P. et al. Measuring and predicting patient dissatisfaction after anterior urethroplasty using patient reported outcomes measures. *J Urol* 2016;196(2):453–61. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.117
- Omar R.G., Khalil M.M., Alezaby H. et al. Evaluation of erectile function after anastomotic vs substitutional urethroplasty for bulbar urethral stricture. *Arab J Urol* 2020;18(4):226–32. DOI: 10.1080/2090598X.2020.1805965
- Singh U.P., Maheshwari R., Kumar V. et al. Impact on sexual function after reconstructive surgery for anterior urethral stricture disease. *Indian J Urol* 2010;26(2):188–92. DOI: 10.4103/0970-1591.65384
- Tyagi S., Parmar K., Sharma A. et al. Dorsolateral inner preputial graft urethroplasty for anterior urethral strictures: long-term outcomes from a single tertiary care centre. *World J Urol* 2021;39(9):3549–54. DOI: 10.1007/s00345-021-03613-9
- Sachin D., Chikka Moga Siddaiah M., Vilvapathy Senguttuvan K. et al. Incidence of *de novo* erectile dysfunction after urethroplasty: a prospective observational study. *World J Mens Health* 2017;35(2):94–9. DOI: 10.5534/wjmh.2017.35.2.94
- Kałużny A., Krukowski J., Matuszewski M. Erectile dysfunction after urethroplasty. *Cent European J Urol* 2019;72(4):402–7. DOI: 10.5173/cej.2019.1737
- Soave A., Kluth L., Dahlem R. et al. Outcome of buccal mucosa graft urethroplasty: a detailed analysis of success, morbidity and quality of life in a contemporary patient cohort at a referral center. *BMC Urol* 2019;19(1):18. DOI: 10.1186/s12894-019-0449-5
- Urkmez A., Yuksel O.H., Ozsoy E. et al. The effect of urethroplasty surgery on erectile and orgasmic functions: a prospective study. *Int Braz J Urol* 2019;45(1):118–26. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0276
- Patel D.P., Elliott S.P., Voelzke B.B. et al. Patient-reported sexual function after staged penile urethroplasty. *Urology* 2015;86(2):395–400. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.055
- Beloborodov V., Vorobev V., Kalyagin A. et al. Comparison of efficiency of vascular-preserving urethroplastic methods of the bulbo-membranous part of the urethra. *Videosurg Other Miniinvasive Tech* 2021;16(1):151–62. DOI: 10.5114/witn.2020.94281
- Vorobev V., Beloborodov V., Seminskiy I. et al. Buccal mucosal graft urethroplasty of the bulbomembranous part of urethra. *Cent European J Urol* 2020;73(2):199–212. DOI: 10.5173/cej.2020.0021
- Kałużny A., Krukowski J., Frankiewicz M., Matuszewski M. The impact of post-urethroplasty erectile dysfunction on the quality of life and treatment satisfaction. *Cent European J Urol* 2021;74(1):116–20. DOI: 10.5173/cej.2021.0306.R1
- Calleja Hermosa P., Campos-Juanatey F., Varea Malo R. et al. Sexual function after anterior urethroplasty: a systematic review. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2554–73. DOI: 10.21037/tau-20-1307
- Mundy A.R. Results and complications of urethroplasty and its future. *Br J Urol* 1993;71(3):322–5. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb15951.x
- Blaschko S.D., Sanford M.T., Cinman N.M. et al. *De novo* erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2013;112(5):655–63. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11741.x
- Xie H., Xu Y.M., Fu Q. et al. The relationship between erectile function and complex panurethral stricture: a preliminary investigative and descriptive study. *Asian J Androl* 2015;17(2):315–8. DOI: 10.4103/1008-682X.143312
- Dogra P.N., Saini A.K., Seth A. Erectile dysfunction after anterior urethroplasty: A prospective analysis of incidence and probability of recovery – single-center experience. *Urology* 2011;78(1):78–81. DOI: 10.1016/j.urology.2011.01.019
- Coursey J.W., Morey A.F., McAninch J.W. et al. Erectile function after anterior urethroplasty. *J Urol* 2001;166(6):2273–6.
- Shakir N.A., Fuchs J.S., Haney N. et al. Excision and primary anastomosis reconstruction for traumatic strictures of the pendulous urethra. *Urology* 2019;125:234–8. DOI: 10.1016/j.urology.2018.05.043
- Morey A.F., Kizer W.S. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach – what are the limits? *J Urol* 2006;175(6):2145–9; discussion 9. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00259-X
- Barbagli G., De Angelis M., Romano G., Lazzeri M. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. *J Urol* 2007;178(6):2470–3. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.018
- Mondal S., Bandyopadhyay A., Mandal M.M., Pal D.K. Erectile dysfunction in anterior urethral strictures after urethroplasty

- with reference to vascular parameters. *Med J Armed Forces India* 2016;72(4):344–9. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.07.001
37. Jordan G.H., Eltahawy E.A., Virasoro R. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. *J Urol* 2007;177(5):1799–802. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.036
 38. Andrich D.E., Mundy A.R. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report. *BJU Int* 2012;109(7):1090–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10508.x
 39. Chapman D.W., Cotter K., Johnsen N.V. et al. Nontransecting techniques reduce sexual dysfunction after anastomotic bulbar urethroplasty: results of a multi-institutional comparative analysis. *J Urol* 2019;201(2):364–70. DOI: 10.1016/j.juro.2018.09.051
 40. Haines T., Rourke K.F. The effect of urethral transection on erectile function after anterior urethroplasty. *World J Urol* 2017;35(5):839–45. DOI: 10.1007/s00345-016-1926-z
 41. Palminteri E., Berdondini E., Shokeir A.A. et al. Two-sided bulbar urethroplasty using dorsal plus ventral oral graft: urinary and sexual outcomes of a new technique. *J Urol* 2011;185(5):1766–71. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.103
 42. Spencer J., Blakely S., Daugherty M. et al. Clinical and patient-reported outcomes of 1-sided anterior urethroplasty for long-segment or panurethral strictures. *Urology* 2018;111:208–13. DOI: 10.1016/j.urol.2017.08.029
 43. Maciejewski C.C., Haines T., Rourke K.F. Chordee and penile shortening rather than voiding function are associated with patient dissatisfaction after urethroplasty. *Urology* 2017;103:234–9. DOI: 10.1016/j.urol.2016.12.047
 44. Erickson B.A., Granieri M.A., Meeks J.J. et al. Prospective analysis of erectile dysfunction after anterior urethroplasty: incidence and recovery of function. *J Urol* 2010;183(2):657–61. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.017
 45. Kessler T.M., Fisch M., Heitz M. et al. Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture. *J Urol* 2002;167(6):2507–11.
 46. Carlton J., Patel M., Morey A.F. Erectile function after urethral reconstruction. *Asian J Androl* 2008;10(1):75–8. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00349.x
 47. Xie H., Xu Y.-M., Xu X.-L. et al. Evaluation of erectile function after urethral reconstruction: a prospective study. *Asian J Androl* 2009;11(2):209–14. DOI: 10.1038/aja.2008.1
 48. Shabsigh R., Klein L.T., Seidman S. et al. Increased incidence of depressive symptoms in men with erectile dysfunction. *Urology* 1998;52(5):848–52. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00292-1
 49. Araujo A.B., Durante R., Feldman H.A. et al. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1998;60(4):458–65. DOI: 10.1097/00006842-199807000-00011
 50. Anger J.T., Sherman N.D., Webster G.D. The effect of bulbar urethroplasty on erectile function. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):1009–11. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.053
 51. Fu Q., Sun X., Tang C. et al. An assessment of the efficacy and safety of sildenafil administered to patients with erectile dysfunction referred for posterior urethroplasty: a single-center experience. *J Sex Med* 2012;9(1):282–7. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02470.x
 52. Zhang D.L., Chen Z., Wang F.X. et al. Adding a vacuum erection device to regular use of Tadalafil improves penile rehabilitation after posterior urethroplasty. *Asian J Androl* 2019;21(6):582–6. DOI: 10.4103/aja.aja_50_19

Вклад авторов

Д.В. Чиненов, Е.В. Шпот, Л.М. Рапопорт, Д.О. Королев: научное редактирование, научное консультирование;
Х.М. Исмаилов, А.В. Проскура: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, получение данных для анализа;
Я.Н. Чернов: написание текста статьи, получение данных для анализа;
А.Н. Герасимов: статистический анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.V. Chinenov, E.V. Shpot, L.M. Rapoport, D.O. Korolev: scientific editing, scientific consulting;
H.M. Ismailov, A.V. Proskura: research design development, article writing, obtaining data for analysis;
Y.N. Chernov: article writing, obtaining data for analysis;
A.N. Gerasimov: statistical analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Чиненов / D.V. Chinenov: <https://orcid.org/0000-0001-9056-9791>
Е.В. Шпот / E.V. Shpot: <https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>
Х.М. Исмаилов / H.M. Ismailov: <https://orcid.org/0000-0003-0548-190X>
Я.Н. Чернов / Ya.N. Chernov: <https://orcid.org/0000-0001-8425-90173>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
Д.О. Королев / D.O. Korolev: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.10.2022. Принята к публикации: 27.12.2022.

Article submitted: 10.10.2022. Accepted for publication: 27.12.2022.

Генетическое и спермиологическое обследование пациентов с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола

М.И. Штаут¹, Т.М. Сорокина¹, Л.Ф. Курило¹, М.В. Андреева¹, Н.В. Опарина², А.В. Поляков¹, Н.В. Шилова¹, В.Б. Черных¹

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

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

Введение. Синдром «46,XX-мужчина», или 46,XX-тестикулярная форма нарушения формирования пола (НФП), – генетическое заболевание, характеризующееся XX-инверсией пола, первичным гипогонадизмом и мужским бесплодием вследствие тяжелого нарушения сперматогенеза. В большинстве случаев причиной XX-инверсии пола являются микроструктурные перестройки хромосом с транслокацией гена *SRY* Y-хромосомы на X-хромосому или аутосому. Генетическая гетерогенность и фенотипическая вариабельность, в том числе влияние генотипа на спермиологические показатели, у пациентов с синдромом «46,XX-мужчина» недостаточно изучены.

Цель исследования – генетическое и спермиологическое обследование пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП.

Материалы и методы. Обследованы 32 пациента с 46,XX-тестикулярной формой НФП и 2 мужчины с мозаицизмом 46,XX/46,XY. Выполняли цитогенетическое, молекулярно-генетическое и спермиологическое исследование, которое включало стандартный спермиологический анализ и количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята.

Результаты. Наличие гена *SRY* обнаружено у 23 (82,1 %) из 28 пациентов, которым выполнено молекулярно-генетическое исследование, у 5 пациентов выявлено его отсутствие. По данным стандартного спермиологического исследования у 24 (75 %) из 32 пациентов диагностирована азооспермия, у 8 (25 %) – олигозооспермия тяжелой степени. У 3 пациентов, у которых была первично диагностирована азооспермия, при повторных спермиологических исследованиях с помощью количественного кариологического анализа незрелых половых клеток обнаружена криптозооспермия. Олигозооспермия тяжелой степени и криптозооспермия отмечены как среди *SRY*-позитивных, так и среди *SRY*-негативных пациентов.

Заключение. 46,XX-тестикулярная форма НФП характеризуется выраженным нарушением сперматогенеза (азооспермией или экстремально тяжелой формой олигозооспермии). Небольшое количество половых клеток, обнаруженных в эякуляте у некоторых 46,XX-мужчин, в том числе *SRY*-негативных, свидетельствует о частичном сохранении сперматогенеза при данных генетических формах мужского бесплодия даже при отсутствии генов Y-хромосомы, генов локуса AZF.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, мужское бесплодие, азооспермия, олигозооспермия, сперматогенез, сперматозоиды, незрелые половые клетки, Y-хромосома, ген *SRY*

Для цитирования: Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Генетическое и спермиологическое обследование пациентов с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола. Андрология и генитальная хирургия 2022;24(1):115–29. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-115-129

Genetic and semen examination of patients with 46,XX testicular disorder of sex development

M.I. Shtaut¹, T.M. Sorokina¹, L.F. Kurilo¹, M.V. Andreeva¹, N.V. Oparina², A.V. Polyakov¹, N.V. Shilova¹, V.B. Chernykh¹

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

²M.F. Vladimirovsky Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

Background. 46,XX male syndrome (XX sex reversal) or 46,XX testicular disorder of sex development (DSD) – a genetic disorder that characterized by primary hypogonadism and male infertility because of severe spermatogenesis defects. 46,XX testicular DSD is resulted from unbalanced microstructural sex chromosome abnormalities, mostly X-Y translocations involving *SRY* gene. Genetic heterogeneity and phenotypic variability, particularly the effect of the genotype on semen parameters in XX sex reversed patients are not sufficiently studied.

Aim. Genetic and semen examination in patients with 46,XX testicular DSD.

Materials and methods. 32 patients with 46,XX testicular DSD and 2 men with mosaicism 46,XX/46,XY were examined. Cytogenetics, molecular genetics and spermatology examination (standard semen analysis and quantitative karyological analysis of immature germ cells) were performed.

Results. The presence of the *SRY* gene was detected in 23 (82.1 %) of 28 patients who underwent a molecular genetic study, and 5 patients were *SRY*-negative. Azoospermia and severe oligozoospermia were diagnosed in 24 (75 %) and 8 (25 %) patients, respectively. Quantitative karyological analysis of immature germ cells allowed to reveal cryptozoospermia in 3 patients with initially diagnosed azoospermia (according to a standard semen analysis). Severe oligozoospermia and cryptozoospermia were mentioned both in some of *SRY*-positive and *SRY*-negative patients.

Conclusion. 46,XX testicular DSD is characterized by severe degree of spermatogenesis defects (azoospermia and extremely severe oligozoospermia). Small number of germ cells detected in ejaculate in some patients with 46,XX testicular DSD, including *SRY*-negative individuals, indicates partial preservation of spermatogenesis in the absence of Y chromosome genes.

Keywords: 46,XX testicular disorders of sex development, male infertility, azoospermia, oligozoospermia, spermatogenesis, sperm, immature germ cells, Y chromosome, *SRY* gene

For citation: Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F. et al. Genetic and semen examination of patients with 46,XX testicular disorder of sex development. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):115–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-115-129

Введение

Нарушение фертильности у мужчин в большинстве случаев связано с дефектами сперматогенеза и/или патозооспермией. По крайней мере у 20–30 % мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени обнаруживают генетические причины бесплодия [1]. Среди них отмечают как синдромальные, так и несиндромальные формы, например синдром Клайнфельтера (кариотип 47,XXY и другие варианты), 46,XX-тестикулярную форму нарушения формирования пола (НФП), синдром тестикулярного дисгенеза, мозаицизм по половым хромосомам, микроделеции Y-хромосомы, робертсоновские и реципрокные транслокации и другие сбалансированные структурные аномалии хромосом, двустороннюю аплазию семявыносящих протоков, мутации генов, вовлеченных в формирование пола, дифференцировку гонад и развитие мужских половых органов, сперматогенез и мейоз [1–3].

XX-инверсия пола (точнее, ее полная форма), или синдром «46,XX-мужчина», впервые была описана доктором Альбертом де ла Шапелем в 1964 г. [4]. Популяционная частота данной формы НФП составляет 1 случай на 20 тыс. мужчин [5, 6]. Согласно принятому в 2006 г. Консенсусу по нарушениям формирования пола синдром «46,XX-мужчина» приято относить к группе 46,XX-НФП и называть 46,XX-тестикулярной формой НФП [7].

Синдром «46,XX-мужчина» — генетическое заболевание, характеризующееся XX-инверсией пола, гипергонадотропным гипогонадизмом и первичным

мужским бесплодием вследствие тяжелого нарушения сперматогенеза, как правило приводящего к азооспермии, и крайне редко — к олигозооспермии тяжелой степени [5, 6, 8–11]. Причинами данной формы НФП являются несбалансированные микроструктурные аномалии хромосом, в большинстве случаев с наличием гена *SRY* (*sex-determining region of Y*, детерминирующий пол регион Y-хромосомы). В 90 % случаев XX-инверсия пола вызвана микроструктурной хромосомной перестройкой с транслокацией фрагмента короткого плеча Y-хромосомы (локуса Yp11.3), содержащего ген *SRY*, на X-хромосому, реже — на какую-либо из аутосом с потерей или без потери ее материала [11–18]. Наличие гена *SRY* (ключевого Y-сцепленного гена, контролирующего дифференцировку пола по мужскому типу) даже при отсутствии остального материала Y-хромосомы может приводить к развитию тестикулярной ткани, формированию яичек и маскулинизации половых органов, в результате формируется мужской фенотип при женском наборе половых хромосом (XX-инверсия пола) [19].

У пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП имеются некоторые общие клинические признаки (гипергонадотропный гипогонадизм, гипоплазия тестикул, первичное бесплодие, связанное с необструктивной азооспермией) с пациентами с синдромом Клайнфельтера, но, в отличие от последних, 46,XX-мужчины, как правило, невысокого роста и не имеют евнухоидных пропорций тела [5, 6, 11, 12]. Пациенты с 46,XX-тестикулярным НФП имеют мужской фенотип с полной или неполной степенью маскулинизации [6, 20]. У *SRY*-позитивных па-



пациентов с XX-инверсией пола чаще отмечают нормальную маскулинизацию, а у *SRY*-негативных пациентов с XX-инверсией пола чаще обнаруживают признаки дефицита внутриутробной маскулинизации (гипоспадию, крипторхизм, двойственное строение половых органов), выраженный первичный гипогонадизм, при этом могут отмечаться как тестикулярная, так и овотестикулярная формы НФП [11, 12, 21]. В последнем случае это обусловлено неполной дифференцировкой гонад по мужскому типу, редко отмечаемой у *SRY*-позитивных 46,XX-мужчин.

Синдром Клайнфельтера и 46,XX-тестикулярная форма НФП имеют и некоторое генетическое сходство [22]. Оно обусловлено наличием дополнительной хромосомы X в кариотипе, поэтому ранее их относили к одной форме хромосомного заболевания, связанного с аномальным набором половых хромосом у мужчин. Однако важным генетическим отличием 46,XX-тестикулярной формы НФП является отсутствие у пациентов большинства генов Y-хромосомы, в частности генов локуса AZF (azoospermia factor, фактор азооспермии), играющих существенную роль в сперматогенезе у человека [11–14]. Поэтому при спермиологическом обследовании у большинства 46,XX-мужчин диагностируют необструктивную форму азооспермии, крайне редко – олигозооспермию тяжелой степени [23]. У пациентов с XX-инверсией пола не обнаруживают нетяжелые формы патозооспермии. В научной литературе не описаны случаи наступления беременности от 46,XX-мужчин естественным путем или с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО/ICSI), а также возможности получения сперматозоидов с помощью тестикулярной биопсии. У данных пациентов не исследованы возможности сохранения и восстановления сперматогенеза. Генетическая гетерогенность и фенотипическая вариабельность у пациентов с XX-инверсией пола, в том числе влияние генотипа на спермиологические показатели, недостаточно изучены.

Цель исследования – генетическое и спермиологическое обследование пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП.

Материалы и методы

Обследованная выборка пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП состояла из 32 неродственных русских мужчин, у которых по данным стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) была выявлена XX-инверсия пола (не обнаружено наличия Y-хромосомы или ее материала в кариотипе). Пациенты обратились для сперматологического и/или цитогенетического, либо молекулярно-генетического обследования и медико-генетического консультирования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Взрослые пациенты обращались в связи с бесплодием в браке или для репродук-

тологического обследования с уже поставленным диагнозом, подтвержденным результатами цитогенетического обследования, несовершеннолетние – в связи с задержкой пубертата, гипогонадизмом, подозрением на НФП. Возраст пациентов варьировал от 16 до 52 лет (средний возраст составил 29 ± 8 лет). Дополнительно обследованы 2 мужчины (21 и 36 лет) с мозаицизмом 46,XX/46,XY, имеющие схожий фенотип с 46,XX-тестикулярной формой НФП. Эти пациенты были описаны отдельно из-за особенностей кариотипа (наличие мозаицизма по Y-хромосоме).

Стандартное цитогенетическое исследование выполнено на метафазных пластинках хромосом, приготовленных из 72-часовой фитогемагглютинин-стимулированной культуры лимфоцитов периферической крови с последующим использованием GTG-окрашивания хромосом. У 2 пациентов с мозаицизмом 46,XX/46,XY (табл. 1), описанных дополнительно, мозаицизм по половым хромосомам выявлен по данным флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescent *in situ* hybridization, FISH) с ДНК-зондами из коммерчески доступных наборов реактивов AneuVysion® Multi-color 5 Probe Panel (Abbott Molecular Vysis Inc., США).

Наличие ДНК-последовательностей, специфичных для Y-хромосомы, детектировали с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с набором праймеров для следующих локусов/регионов Y-хромосомы: *SRY*, *ZFY* (Yp11.3), *AMELY* (Yp11.2); sY84, sY86, sY615 (Yq11.21, регион AZFa), sY127, sY134 (Yq11.22, регион AZFb), sY254, sY255 (Yq11.23, регион AZFc). В качестве внутреннего контроля реакции выполняли амплификацию X-гомологичных последовательностей для локусов *ZFX* и *AMELX*. Детально методика молекулярно-генетического исследования описана нами ранее [13]. Молекулярно-генетическое обследование проведено у 28 пациентов, а у 4 пациентов не было выполнено в связи с недоступностью биологического материала.

Пациентам выполняли стандартное спермиологическое исследование (ССИ) согласно рекомендациям Руководства по исследованию эякулята Всемирной организации здравоохранения (2010) [24]. У 6 пациентов спермиологическое исследование выполняли неоднократно (от 2 до 12 раз). Сперматологические показатели (объем, pH и вязкость эякулята, концентрация лейкоцитов, концентрация и общее количество сперматозоидов в эякуляте, количество сперматозоидов и незрелых половых клеток (НПК) в осадке эякулята, доля сперматоцитов II и сперматид от всего числа НПК, доля нераззошедшихся ядер в половых клетках от общего количества сперматоцитов II и сперматид) представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также минимальных и максимальных значений. У 13 пациентов выполнен количественный кариологический анализ незрелых половых клеток (ККА НПК)

из осадка эякулята (авторский метод проф. Л.Ф. Курило, патент на изобретение № 2328736/10.07.2008 «Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза», бюлл. № 19 от 10.07.2008, <http://www.freepatent.ru/patents/2328736>), позволяющий неинвазивно оценивать прохождение различных стадий сперматогенеза. Детально метод ККА НПК описан ранее [25]. У остальных пациентов данный анализ не был выполнен вследствие недоступности биологического материала или недостаточного объема эякулята.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы StatSoft Statistica, версия 8 (Dell Technologies, США).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Все пациенты или их родственники (законные представители) дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Результаты

По данным СЦИ кариотип 46,XX обнаружен у 29 (90,6 %) из 32 пациентов с XX-инверсией пола (см. табл. 1). У одного пациента с XX-инверсией пола отмечено носительство робертсоновской транслокации (13;14). Очевидно, что данная хромосомная аномалия не связана с НФП и не оказывает существенного влияния на фенотип. У 2 пациентов обнаружен мозаицизм по X-хромосоме, в том числе у одного пациента при СЦИ (кариотип 45,X/46,XX), у другого пациента — с помощью FISH-анализа. По результатам FISH-анализа на лимфоцитах периферической крови у последнего выявлен скрытый сложный мозаицизм $X^{SRY}/X^{SRY}X/X^{SRY}X^{SRY}X$ с наличием 3 клеточных линий, содержащих одну или две *SRY*-несущих X-хромосомы в клетке. У 2 пациентов с мозаицизмом по хромосоме Y, обследованных дополнительно к выборке 46,XX-мужчин, выявлен мозаицизм 46,XX/46,XY, в том числе в одном случае диагностированный по результатам FISH-анализа (см. табл. 1).

Молекулярный анализ последовательностей Y-хромосомы выполнен у 28 пациентов (см. табл. 1). У пациентов с XX-инверсией пола, которым выполнено молекулярно-генетическое исследование, отсутствовали все исследованные маркеры локуса AZF (локус Yq11.2). Наличие гена *SRY* обнаружено у 23 (82,1 %) из 28 пациентов, которым выполнено молекулярно-генетическое исследование, у 5 пациентов выявлено его отсутствие, т. е. диагностирован *SRY*-негативный вариант 46,XX-тестикулярной формы НФП. У одного из них выявлена азооспермия, у трех — олигозооспермия тяжелой степени с концентрацией сперматозоидов в эякуляте 0,05–0,15 млн/мл. У обоих пациентов с мозаицизмом 46,XX/46,XY обнаружено наличие всех исследованных Y-специфичных маркеров, в том числе

короткого (*SRY*, *ZFY*) и длинного плеча (локуса *AZF*) Y-хромосомы (см. табл. 1).

По результатам ССИ азооспермия выявлена в 75 % образцов эякулята, олигозооспермия тяжелой степени или криптозооспермия — в 25 % исследованных образцов. Концентрация сперматозоидов у пациентов с олигозооспермией составляла от 0,05 до 0,15 млн/мл (см. табл. 1).

Объем эякулята у пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП варьировал от 0,1 до 5,1 мл, в среднем составляя $2,2 \pm 1,2$ мл (табл. 2). Олигоспермия отмечена в 11 (31,4 %) из 35 образцов эякулята, при этом объем эякулята в случаях с олигоспермией составлял от 0,1 до 1,3 мл. Среднее значение показателя рН эякулята равнялось $7,7 \pm 0,5$ ед., вязкости эякулята — $19,6 \pm 15,2$ мм (см. табл. 2). Лейкоспермия не была обнаружена ни в одном из исследованных образцов эякулята.

У 13 пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП дополнительно к ССИ проведен ККА НПК из осадка эякулята (табл. 3). Из них у 6 пациентов по данным ССИ диагностированы олигозооспермия тяжелой степени или криптозооспермия, у 7 пациентов — азооспермия. У 3 из 7 пациентов с азооспермией (диагностированной по результатам ССИ) при проведении ККА НПК выявлена криптозооспермия. Сперматозоиды обнаружены в 14 из 18 образцов эякулята, исследованных с помощью ККА НПК, в том числе в 8 (67 %) из 12 образцов с азооспермией по данным ССИ. Выполнение комплексного спермиологического исследования (ССИ и ККА НПК) позволило обнаружить сперматозоиды в исследованных образцах эякулята у 9 из 13 пациентов, в том числе в 43 % образцов эякулята с диагнозом «азооспермия» по данным ССИ. Общее количество обнаруженных в осадке эякулята НПК в образцах существенно варьировало: от их полного отсутствия до нескольких сотен клеток, при этом обнаруженные НПК были представлены сперматоцитами II порядка и сперматидами разных стадий развития (см. табл. 3).

Все сперматозоиды, обнаруженные в осадке эякулята (как с помощью ССИ, так и ККА НПК), имели неспецифические структурные аномалии (дефекты головки, акросомы, жгутика), т. е. являлись морфологически атипичными. Количество нераззошедшихся ядер сперматоцитов II и сперматид составило $23,4 \pm 17,9$ % (условный контроль — $22,98 \pm 2,65$ % [17]). Таким образом, у 21 пациента с 46,XX-тестикулярной формой НФП диагностирована азооспермия, у 11 пациентов — олигозооспермия тяжелой степени или криптозооспермия. В этих группах пациентов проведен сравнительный анализ данных обследования (табл. 4).

Возраст пациентов с 46,XX-инверсией пола, у которых были диагностированы азооспермия и олигозооспермия или криптозооспермия, существенно



Таблица 1. Результаты генетического и спермиологического обследования 32 пациентов с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола и 2 мужчин с мозаицизмом 46,XX/46,XY

Table 1. Results of genetic and semen analysis in 32 patients with 46,XX testicular disorder of sex development and two male patients with 46,XX/46,XY mosaicism

Код пациента Patient code	Возраст, лет Age, year	Кариотип Karyotype	SRY	Сперматологический диагноз Spermatological diagnosis	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml
1	28	46,XX	+	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,05
2	25	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
3	35	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
4	23	46,XX	н. и. n. t.	Азооспермия Azoospermia	0
5	25	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
6	23	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
7	24	46,XX	—	Олигозооспермия Oligozoospermia	0,15
8	27	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
9	27	45,XX,der(13;14)(q10;q10)	+	Азооспермия Azoospermia	0
10	24	46,XX	н. и. n. t.	Азооспермия Azoospermia	0
11	27	46,XX	+	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,05
12	33	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
13	24	46,XX	—	Азооспермия Azoospermia	0
14	17	46,XX	—	Азооспермия Azoospermia	0
15	16	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
16	28	46,XX	—	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,05
17	36	46,XX	+	Азооспермия, криптозооспермия Azoospermia, cryptozoospermia	0
18	28	46,XX	+	Азооспермия, криптозооспермия Azoospermia, cryptozoospermia	0
19	25	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0



Окончание табл. 1

End of table 1

Код па- циента Patient code	Возраст, лет Age, year	Кариотип Karyotype	<i>SRY</i>	Сперматологический диагноз Spermatological diagnosis	Концентрация спер- матозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml
20	52	46,XX	+	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,05
21	16	46,XX	+	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,05
22	36	46,XX	+	Азооспермия, криптозооспермия Azoospermia, cryptozoospermia	0
23	40	46,XX	н. и. n. t.	Азооспермия Azoospermia	0
24	32	46,XX	—	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,1
25	36	46,XX (45,X/46,XX/47,XXX)*	+	Олигозооспермия Oligozoospermia	0,15
26	36	45,X/46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
27	35	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
28	26	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
29	29	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
30	30	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
31	29	46,XX	н. и. n. t.	Азооспермия Azoospermia	0
32	36	46,XX	+	Азооспермия Azoospermia	0
33	21	mos 46,XX[24]/46,XY[6]	+	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,15
34	36	mos 46,XY[190]/46,XX[10]**	+	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	0,1

*По результатам флуоресцентной гибридизации *in situ* на лимфоцитах периферической крови у пациента выявлен скрытый мозаицизм $X^{SRY}/X^{SRY}X/X^{SRY}X^{SRY}X$; **мозаицизм по половым хромосомам обнаружен по результатам анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на лимфоцитах периферической крови.

*Results of fluorescence in situ hybridization show hidden mosaicism $X^{SRY}/X^{SRY}X/X^{SRY}X^{SRY}X$ in the patient's peripheral lymphocytes; **sex chromosome mosaicism was detected by fluorescence in situ hybridization in peripheral lymphocytes.

Примечание. н. и. — не исследовано.

Note. n. t. — not tested.



Таблица 2. Результаты стандартного спермиологического анализа у пациентов с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола
Table 2. Results of a standard semen analysis in patients with 46,XX testicular disorder of sex development

Показатель Parameter	Объем эякулята, мл Sperm volume, ml	pH, ед. pH, units	Вязкость эякулята, мм Ejaculate viscosity, ml	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/mm	Общее количество сперматозоидов, млн/мл Total sperm count, million/ml	Концентрация лейкоцитов, млн/мл Leukocyte concentration, million/ml
Min—max	0,1—5,1	6,0—8,5	1,0—50,0	0,00—2,95	0,00—5,9	0,05—1,20
M ± SD	2,2 ± 1,2	7,7 ± 0,5	19,6 ± 15,2	0,09 ± 0,41	0,19 ± 0,85	0,43 ± 0,43

Примечание. Здесь и в табл. 3: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.
Note. Here and in table 3: M — mean value; SD — standard deviation.

Таблица 3. Результаты количественного кариологического анализа незрелых половых клеток (ККА НПК) у 13 пациентов с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола
Table 3. Results of quantitative karyological analysis of immature germ cells (QKA of IGCs) in 13 patients with 46,XX testicular disorder of sex development

Показатель Parameter	Количество сперматозоидов, обнаруженных в осадке эякулята, n Number of sperm cells in ejaculate sediment, n	Количество НПК, обнаруженных в осадке эякулята, n Number of IGCs in ejaculate sediment, n	Доля сперматозоидов II и сперматид от всех обнаруженных НПК, % Percentage of spermatocytes II and spermatids of all IGCs, %	Неразошедшиеся ядра в половых клетках от общего количества обнаруженных сперматозоидов II и сперматид, % Nondisjunction of nuclei in germ cells of all spermatocytes II and spermatids, %
Min—max	0—150	6—507	41—100	0—60
M ± SD	22 ± 43	202 ± 224	86 ± 17	23,4 ± 17,9

Примечание. НПК — незрелые половые клетки.
Note. IGCs — immature germ cells.

Таблица 4. Результаты генетического и сперматологического исследования у пациентов с 46,XX-инверсией пола в группах с азооспермией и олигозооспермией/криптозооспермией
Table 4. Results of genetic and semen analysis in azoospermic and severe oligozoospermic/cryptozoospermic patients with 46,XX-testicular disorder of sex development

Критерий сравнения Comparison criteria	Пациенты с азооспермией (n = 21) Azoospermic patients (n = 21)	Пациенты с олигозооспермией или криптозооспермией (n = 11) Severe oligozoospermic/ cryptozoospermic patients (n = 11)
Возраст, лет Age, year	28 ± 6 (16—40)	31 ± 9 (16—52)
Кариотип Karyotype	46,XX (n = 19) 45,XX,der(13;14)(q10;q10) (n = 1) 45,X/46,XX (n = 1)	46,XX (n = 10) 45,X/46,XX/47,XXX (n = 1)
Наличие гена SRY Presence of the SRY gene	присутствует (n = 15) present (n = 15) отсутствует (n = 2) absent (n = 2) не исследовано (n = 4) not tested (n = 4)	присутствует (n = 8) present (n = 8) отсутствует (n = 3) absent (n = 3)
Наличие локуса AZF Presence of the AZF locus	отсутствует (n = 15) absent (n = 15) не исследовано (n = 6) not tested (n = 6)	отсутствует (n = 11) absent (n = 11)

Окончание табл. 4

End of table 4

Критерий сравнения Comparison criteria	Пациенты с азооспермией (<i>n</i> = 21) Azoospermic patients (<i>n</i> = 21)	Пациенты с олигозооспермией или криптозооспермией (<i>n</i> = 11) Severe oligozoospermic/ cryptozoospermic patients (<i>n</i> = 11)
Объем эякулята, мл Sperm volume, ml	2,4 ± 1,6 (0,1–5,1)	2,0 ± 0,6 (0,6–3,0)
Частота олигоспермии, % Frequency of oligospermia, %	30	22
рН, ед. pH, units	7,7 ± 0,5 (6,0–8,3)	7,8 ± 0,4 (6,8–8,5)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	0	0,3 ± 0,7 (0,0–2,95)
Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	0	0,3 ± 0,5 (от единичных сперматозоидов до 2,95 млн) (from single spermatozoa to 2.95 mln)

не различался и варьировал в данных подгруппах от 16 до 40 и от 1 до 52 лет соответственно, в среднем составляя 31 ± 9 и 28 ± 6 лет соответственно (см. табл. 4). В обеих группах преобладал «классический» цитогенетический вариант XX-инверсии пола с наличием в кариотипе двух X-хромосом, однако отмечены единичные случаи мозаицизма по X-хромосоме. Ген *SRY* обнаружен у 87 и 73 % обследованных пациентов соответственно. Наличие последовательностей локуса *AZF* не отмечено ни у одного из пациентов в обеих подгруппах, которым выполнено молекулярно-генетическое исследование. Объем и pH эякулята существенно не различались, но частота олигоспермии была выше (30 %) в группе пациентов с азооспермией и меньше (22 %) у пациентов с олигозооспермией (см. табл. 4).

При сравнении данных обследования пациентов с *SRY*-позитивной и *SRY*-негативной формами XX-инверсии пола не отмечено статистически значимых различий по возрасту и сперматологическим параметрам, за исключением объема эякулята и частоты встречаемости олигоспермии. У *SRY*-негативных мужчин по сравнению с *SRY*-позитивными пациентами отмечены статистически значимо меньший средний объем эякулята ($0,8 \pm 1,0$ мл против $2,7 \pm 1,2$ мл; $p = 0,0212$; $U = 7,00$) и более частая встречаемость олигоспермии (табл. 5).

У 6 пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП ССИ выполнено в динамике неоднократно, а также имелись результаты предыдущих сперматологических анализов. Один клинический случай представляет особый интерес, поэтому он будет описан ниже отдельно.

Таблица 5. Результаты генетического и сперматологического исследования в группах пациентов с *SRY*-позитивной (*SRY*+) и *SRY*-негативной (*SRY*–) 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола

Table 5. The results of cytogenetic examination and semen analysis in groups of patients with *SRY*-positive (*SRY*+) and *SRY*-negative (*SRY*–) 46,XX-testicular disorder of sex development

Критерий сравнения Comparison criteria	Пациенты с <i>SRY</i> + XX-инверсией пола (<i>n</i> = 23) Patients with <i>SRY</i> + XX sex reversal (<i>n</i> = 23)	Пациенты с <i>SRY</i> – XX-инверсией пола (<i>n</i> = 5) Patients with <i>SRY</i> – XX sex reversal (<i>n</i> = 5)
Возраст, лет Age, year	30 ± 8 (16–52)	25 ± 6 (17–32)
Кариотип (по данным СЦИ) Karyotype (according to SCA)	46,XX (<i>n</i> = 21)* 45,XX,der(13;14)(q10;q10) (<i>n</i> = 1) 45,X/46,XX (<i>n</i> = 1)	46,XX (<i>n</i> = 5)
Наличие локуса <i>AZF</i> Presence of the <i>AZF</i> locus	Отсутствует Absence	Отсутствует Absence
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	2,7 ± 1,2 (0,1–5,1)	0,8 ± 1,0 (0,1–2,0)

Окончание табл. 5

End of table 5

Критерий сравнения Comparison criteria	Пациенты с $SRY+$ XX-инверсией пола ($n = 23$) Patients with $SRY+$ XX sex reversal ($n = 23$)	Пациенты с $SRY-$ XX-инверсией пола ($n = 5$) Patients with $SRY-$ XX sex reversal ($n = 5$)
Частота олигоспермии, % (n/N) Frequency of oligospermia, % (n/N)	8 (2/24)	67 (2/3)
pH, ед. pH, units	$7,7 \pm 0,4$ (6,8–8,5)	$7,5 \pm 1,0$ (6,0–8,1)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	$0,16 \pm 0,58$ (0–2,95)	$0,06 \pm 0,07$ (0–0,15)
Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	$0,27 \pm 1,03$ (0–5,9)	$0,03 \pm 0,06$ (0–0,1)

*У 1 пациента по данным исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* обнаружен 45,X/46,XX/47,XXX-мозаицизм.

*Results of fluorescence *in situ* hybridization show hidden mosaicism 45,X/46,XX/47,XXX in one patient.

Примечание. СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование.

Note. SCA – standard cytogenetic analysis.

Пациент П.В., 36 лет (код пациента 25, см. табл. 1), диагноз: SRY -позитивная 46,XX-тестикулярная форма НФП. В течение нескольких лет наблюдался и проходил лечение у андролога по поводу первичного бесплодия в браке, в том числе в течение 3 лет с использованием гормональной терапии для стимулирования сперматогенеза. Поскольку лечение было неэффективным, пациенту было рекомендовано выполнение медико-генетического обследования. В нашу лабораторию пациент обратился для повторного генетического обследования в связи с несоответствием данных цитогенетического (анализ кариотипа) и молекулярно-генетического исследований (анализ микроделений Y-хромосомы), выполненных по месту жительства (Украина). При первичном генетическом исследовании кариотип пациента определен как 46,XX, и каких-либо микроделений Y-хромосомы не обнаружено. При повторном генетическом обследовании было установлено, что по данным СЦИ кариотип пациента – 46,XX, однако последовательностей длинного плеча Y-хромосомы не было обнаружено, что свидетельствовало об ошибочности результатов (ложноотрицательные результаты) первичного анализа микроделений в локусе AZF. Кроме того, при молекулярно-цитогенетическом исследовании (FISH) лимфоцитов периферической крови у него выявлен сложный мозаицизм по X-хромосоме ($X^{SRY}/X^{SRY}X/X^{SRY}X^{SRY}X$), при этом все 3 клеточные линии содержали ген SRY .

Спермиологическое исследование пациенту выполняли многократно в динамике. По данным ССИ, сперматологические заключения были преимущественно представлены азооспермией и олигозооспермией (табл. 6). Концентрация сперматозоидов в случаях с олигозооспермией составляла от 0,05 до 2,95 млн/мл, общее

количество сперматозоидов в соответствующих случаях составило от 0,1 до 5,9 млн/мл. Результаты спермиологического исследования от 01.12.2006 (анализ выполнен не в нашей лаборатории) представляются нам крайне сомнительными. Олигоспермия отмечена в 2 исследованных образцах эякулята (объем эякулята – 1,0 и 1,3 мл). Показатели pH эякулята в норме. Лейкоспермии в исследованных образцах не обнаружено.

Дополнительно обследованы 2 мужчины (21 и 36 лет), у которых обнаружен мозаицизм XX/XY (также описаны отдельно). Фенотипические признаки у них близки к анализируемой нами группе 46,XX-мужчин. Пациенты обратились для обследования в связи с первичным мужским бесплодием. По данным цитогенетического исследования на лимфоцитах крови кариотипы пациентов определены как $mos\ 46,XX[24]/46,XY[6]$ (код пациента 33, возраст 21 год) и $mos\ 46,XY[190]/46,XX[10]$ (код пациента 34, возраст 36 лет). У обоих мужчин обнаружены клоны клеток 46,XX, при этом у одного из них (код пациента 33) доминировала клеточная линия с кариотипом 46,XX, у другого – линия с кариотипом 46,XY (код пациента 34). У пациента 36 лет отмечена гипоспадия, что свидетельствовало о недостаточной маскулинизации в фетальный период. У обоих мужчин с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции обнаружено наличие последовательностей гена SRY и всех исследованных маркеров локуса AZF. По результатам ССИ в образцах эякулята от данных пациентов отмечены нормальный объем (2,5 и 3 мл) и pH (7,9 и 8,1), вязкость составила 30 и 2 мм, концентрация сперматозоидов в эякуляте – 0,15 и 0,1 млн/мл соответственно. При этом у пациента 33 (см. табл. 1) в возрасте 21 года найдены единичные подвижные спермато-

Таблица 6. Результаты стандартного спермиологического исследования у пациента с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола (код пациента 25), обследованного в динамике

Table 6. Results of standard sperm analysis in patient with 46,XX testicular disorder of sex development (patient code 25), dynamic observation

Дата исследования Date of study	Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Живые/мертвые сперматозоиды, % Live/dead sperm, %	Подвижные/неподвижные сперматозоиды, % Motile/non-motile sperm, %	Нормальные/морфологически атипичные сперматозоиды, % Normal/morphologically atypical sperm, %
16.05.1995	2,0	0	0	—	—	—
14.08.1995	2,0	0	0	—	—	—
08.12.1995	2,0	0	0	—	—	—
21.05.1996	1,0	0	0	—	—	—
07.03.2006	2,0	0,05	0,1	н.о. n. a.	0/100	н.о. n. a.
15.03.2006	2,0	0,85	1,7	н.о. n. a.	Единичные подвижные Single motile spermatozoa	н.о. n. a.
22.03.2006	2,0	2,95	5,9	н.о. n. a.	0/100	н.о. n. a.
25.09.2006	2,6	0	0	—	—	—
01.12.2006	3,0	54	162	80/20	56/44	53/47
06.03.2007	2,0	0	0	—	—	—
27.06.2007	1,3	0	0	—	—	—
24.10.2007	2,5	0,15	0,3	30/70	0/100	0/100

Примечание. н. о. — не определено.

Note. n. a. — not available.

зоиды. Все обнаруженные сперматозоиды имели признаки морфологических аномалий. По результатам ККА НПК в осадке эякулята у пациентов обнаружены сперматозоиды и незрелые половые клетки, в большинстве представленные сперматидами, — 98 и 78 % всех обнаруженных НПК соответственно.

Обсуждение

Среди обследованных нами пациентов ген *SRY* обнаружен у 82 % 46,XX-мужчин, что примерно соответствует результатам, описанным другими авторами. Согласно данным литературы, ген *SRY* присутствует у 85–90 % пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП и 10 % 46,XX-пациентов с овотестикулярной формой НФП [14–18, 21]. У большинства из них обнаруживают транслокацию фрагмента короткого плеча Y-хромосомы (несущего ген *SRY*) на X-хромосому, реже на какую-либо аутосому [16, 23]. В последнем случае может иметь место несбалансированная Y-ауто-

сомная транслокация с потерей фрагмента аутосомы, что приведет к соответствующим фенотипическим нарушениям, например врожденным порокам развития, умственной отсталости.

Отсутствие гена *SRY* установлено у 18 % пациентов нашей выборки, которым выполнено молекулярно-генетическое исследование. Согласно данным литературы, у 10–15 % пациентов с XX-инверсией пола диагностируют *SRY*-негативную форму НФП, при этом не обнаруживают каких-либо Y-специфичных последовательностей ДНК [11]. В редких случаях *SRY*-позитивная XX-инверсия пола обусловлена скрытым низкоуровневым, межканальным или внутригональным мозаицизмом по Y-хромосоме, например 46,XX/46,XY или 46,XX/47,XXY [13]. Среди обследованных нами мужчин с XX-инверсией пола, которым выполнено молекулярно-цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое исследование, ни у одного из пациентов не обнаружено наличия последовательностей центро-

мерной области (Ycen) и длинного плеча (локуса AZF) Y-хромосомы, что косвенно свидетельствует об отсутствии мозаицизма по Y-хромосоме, по крайней мере в лимфоцитах периферической крови. У пациентов с *SRY*-негативной формой XX-инверсии пола обнаруживают генные мутации или изменение числа копий (CNV) генов или локусов, вовлеченных в процесс дифференцировки гонад — *DAX1* (Xp21.2), *FGF9* (13q11–q12), *FOXL2* (3q22.3), *NR2F2* (15q26.2), *NR5A1/SF-1* (9q33.3), *RSP01* (1p34.3), *SOX3* (Xq27.1), *SOX9* (17q24.3), *SOX10* (22q13.1), *WNT4* (1p36.12) и *WT1* (11p13) [11]. Таким образом, XX-инверсия пола представляет собой гетерогенную группу генетически обусловленных НФП, характеризующихся наличием мужского фенотипа (или отнесенного к мужскому полу) при отсутствии в кариотипе Y-хромосомы (по данным цитогенетического исследования).

У большинства пациентов с XX-инверсией пола по данным цитогенетического исследования обнаруживают кариотип 46,XX [5, 6, 11, 13, 14]. У 1 из обследованных нами пациентов обнаружено наличие робертсоновской транслокации с участием хромосом 13 и 14 — der(13;14)(q10;q10). Данный тип робертсоновских транслокаций является наиболее частым и составляет около 70–75 % всех типов робертсоновских транслокаций. Хотя ее происхождение (*de novo* или унаследованная от матери или отца) не было установлено, очевидно, что эта хромосомная аномалия являлась не связанным с XX-инверсией пола генетическим нарушением, которое не оказывало существенного влияния на фенотип.

У некоторых пациентов с XX-инверсией пола при СЦИ диагностируют мозаичный ее вариант, например 45,X/46,XX, 45,X/46,XX/47,XXX или 46,XX/47,XXX [13]. Также к 46,XX-тестикулярной форме НФП можно отнести кариотип пациентов мужского пола с кариотипом 45,X и 47,XXX [26, 27]. В первом случае все пациенты являются *SRY*-позитивными вследствие наличия Y-аутосомной или X-Y-транслокации (крайне редко), во втором — X-Y-транслокации в сочетании с X-X-нерасхождением. С помощью молекулярно-цитогенетического (FISH) исследования установлено, что некоторые *SRY*-позитивные пациенты с XX-инверсией пола, в том числе те, у которых по данным СЦИ не обнаружено мозаицизма, могут являться мозаиками по дериватной (*SRY*-несущей) X-хромосоме. Так, у одного из пациентов исследованной нами выборки, описанного нами ранее [23], обнаружен сложный мозаицизм 45,X^{SRY}/46,X^{SRY}X/47,X^{SRY}X^{SRY}X. Примечательно, что все 3 клеточные линии имели 1 или 2 дериватные X-хромосомы, содержащие фрагмент Y-хромосомы с локусом *SRY*, что, вероятно, обуславливало отсутствие дефицита маскулинизации у данного пациента. Вероятно, в данном случае, как и в других мозаичных вариантах Yr+ -XX-инверсии пола,

мозаицизм возник в результате постзиготических ошибок митотического расхождения дериватной (*SRY*-несущей) хромосомы на ранних стадиях эмбрионального развития. Очевидно, что наличие, тип и выраженность гоносомного мозаицизма, особенно в гонадах, являются одним из генетических факторов, влияющих на экспрессию генов, вовлеченных в половую дифференцировку и гаметогенез, и определяющих фенотип пациентов с XX-инверсией пола.

Фенотипические проявления у *SRY*-позитивных и *SRY*-негативных пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП зачастую не имеют существенных отличий. Однако признаки нарушения половой дифференцировки, двойственности развития половой системы, как правило, отсутствуют, при этом выраженность маскулинизации может вполне соответствовать здоровому мужчине (за исключением первичного мужского бесплодия, гипогонадизма и азооспермии). У *SRY*-негативных пациентов с XX-инверсией пола несколько чаще отмечают фенотипические признаки внутриутробного дефицита маскулинизации, такие как гипоспадия, расщепление мошонки, крипторхизм, тестикулярный дисгенез, выраженная гипоплазия тестикул, в некоторых случаях у пациентов диагностируют овотестикулярную форму НФП, пороки развития органов и систем (костной системы, почек, глаз и др.), не относящихся к мочеполовой системе [11]. Среди обследованных нами 46,XX-мужчин, в том числе *SRY*-негативных, нами не отмечено врожденных пороков развития органов, не относящихся к половой системе. Крипторхизм и/или гипоспадия присутствовали у 13,2 % пациентов с XX-инверсией пола [14]. В обследованной нами выборке XX-мужчин также отмечена гипоплазия тестикул, а у некоторых пациентов — гипоспадия и крипторхизм в анамнезе (данные не показаны).

У большинства (66 %) пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП в исследуемой выборке диагностирована азооспермия, у остальных мужчин выявлена олигозооспермия тяжелой степени или криптозооспермия. Согласно данным литературы, у пациентов с такой формой НФП сперматогенез практически отсутствует, почти у всех из них диагностируют необструктивную азооспермию [14], поэтому им рекомендуется использовать донорские гаметы в протоколах программ ЭКО [11].

Более частое выявление случаев криптозооспермии у пациентов с XX-инверсией пола можно объяснить использованием разработанных в нашей лаборатории методик исследования, в частности метода ККА НПК. Данный метод позволяет более детально исследовать количество и состав половых клеток в эякуляте, в том числе при низких и экстремально низких концентрациях половых клеток при выраженных нарушениях сперматогенеза [25]. Обнаружение половых клеток указывает на частичное сохранение сперматогенеза



вплоть до созревания небольшого количества сперматозоидов, а у части пациентов олигозооспермия выявлена при ССИ (в нативном препарате). Поскольку в эякуляте обнаружены половые клетки на разных стадиях, это косвенно доказывает возможность прохождения всех стадий мейоза некоторыми 46,XX-сперматоцитами. Вариабельность по количеству НПК и сперматозоидов, обнаруженных в эякуляте у обследованных нами 46,XX-мужчин, косвенно указывает на различия в степени тяжести нарушения сперматогенеза между пациентами.

Вероятно, на возможность и степень частичного сохранения сперматогенеза в некоторых извитых семенных канальцах у пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП может влиять множество генетических факторов, вовлеченных в регуляцию процессов развития НПК и сперматогенного эпителия, в первую очередь связанных с самим НФП. В исследованной нами выборке пациенты, имеющие и не имеющие ген *SRY*, существенно не отличались по сперматологическим показателям. Возможно, это связано с относительно небольшим размером группы пациентов с *SRY*-негативной формой 46,XX-инверсии пола (5 пациентов). Среди научных публикаций нами не обнаружено работ, в которых бы проводили сравнительный анализ сперматологических показателей у пациентов с XX-инверсией пола в зависимости от генотипа, в частности от наличия гена *SRY*. При обследовании наиболее крупной выборки из 144 пациентов мужского пола с кариотипом 46,XX спермиологическое исследование было выполнено у 128 мужчин, при этом во всех обследованных образцах эякулята обнаружена азооспермия, а средний объем эякулята составил $2,7 \pm 1,7$ мл (близко к показателю в исследованной нами выборке — $2,2 \pm 1,2$ мл), нормальная кислотность эякулята выявлена в 95,7 % образцов, сниженный показатель pH отмечен в 4,3 % образцов [14]. Авторы не проводили сравнительный анализ спермиологических параметров у *SRY*-позитивных и *SRY*-негативных пациентов. Примечательно, что в столь крупной выборке ни у одного 46,XX-мужчины не было обнаружено сперматозоидов. Наличие криптозооспермии и присутствие НПК в эякуляте не указано ни в одном из исследованных образцов, что, вероятно, свидетельствует о том, что осадок эякулята не был детально проанализирован. В исследовании также не указано, выполняли ли гистологическое исследование биоптата яичка или эпидидимиса. По данным гистологического исследования тестикулярной ткани у взрослых мужчин с XX-инверсией пола обнаруживают гиалинизацию семенных канальцев с аплазией герминативного эпителия, а у плодов, пациентов детского и подросткового возраста картина поражения герминативного эпителия в извитых семенных канальцах напоминает синдром «только клетки Сертоли» [5, 6]. Это свидетельствует о прогрессировании поражения тестикулярной ткани

у 46,XX-мужчин с возрастом. У одного из обследованных нами пациентов (код пациента 25) спермиологические исследования выполняли в динамике, отмечено снижение концентрации сперматозоидов с возрастом (с олигозооспермии до азооспермии/криптозооспермии).

Одним из наиболее значимых результатов представленного исследования являются сперматологические признаки, свидетельствующие о частичном сохранении сперматогенеза у некоторых мужчин с XX-инверсией пола, в том числе не имеющих гена *SRY*. Этот факт противоречит общепринятому научному мнению об отсутствии каких-либо возможностей сохранения сперматогенеза у пациентов с данной формой нарушения формирования пола и/или получения у них сперматозоидов, пригодных для процедуры ЭКО/ICSI. Поэтому 46,XX-мужчинам рекомендовано не проводить тестикулярную биопсию, а использовать донорские гаметы в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В отличие от 46,XX-мужчин, у некоторых мужчин с кариотипом 46,XX/46,XY обнаруживают олигозооспермию и/или удается получить сперматозоиды, пригодные для процедуры ЭКО/ICSI, в том числе описаны успешные программы [28]. Пациенты с мозаицизмом (или химеризмом) 46,XX/46,XY характеризуются выраженной фенотипической вариабельностью в отношении развития половой системы (от мужского с нормальной или недостаточной маскулинизацией, двойственного развития гениталий до женского), что обусловлено выраженностью XY-несущей клеточной линии в гонадах [29]. У некоторых 46,XX/46,XY-пациентов мужского пола, имеющих овотестикулярную форму НФП, удаление овариальной ткани позволяет существенно улучшить сперматогенез благодаря наличию в XY-несущем клоне генов локуса AZF. Мужчины с кариотипом 46,XX, являющиеся скрытыми мозаиками по Y-хромосоме, частично генетически и фенотипически (клинически) перекрываются с 46,XX/46,XY-пациентами и некоторыми цитогенетическими мозаичными вариантами синдрома Клайнфельтера (46,XX/47,XXY).

Частичное сохранение сперматогенеза при XX-инверсии пола свидетельствует о возможном прохождении всех стадий развития мужских половых клеток при отсутствии генов Y-хромосомы, в частности генов локуса AZF (Yq11.2), что неоднократно было показано нами ранее у мужчин с протяженными делециями длинного плеча Y-хромосомы. Гены Y-хромосомы играют важную роль в дифференцировке бипотенциальных гонад в тестикулы, развитии половых органов по мужскому типу, контролю и регуляции сперматогенеза. Однако следует отметить, что в эти процессы вовлечено множество генов, расположенных как на половых хромосомах, так и на аутосомах. Согласно современным представлениям, гены локуса AZF являются регуляторами процессов деления, дифференцировки



и развития мужских половых клеток, определяя количество созревающих гамет. Вероятно, на возможность и выраженность частичной сохранности сперматогенеза у пациентов с XX-инверсией пола влияют различные генетические (генотип) и фенотипические факторы (возраст, выраженность гипоплазии тестикул и гипогонадизма, наличие каких-либо других заболеваний и др.). В исследованной выборке нами не обнаружено значимого влияния наличия гена *SRY* на степень сперматологических нарушений у пациентов с XX-инверсией пола, однако частичная сохранность сперматогенеза чаще отмечена у *SRY*-позитивных мужчин, а также у XX/XУ-мозаиков. Возможно, это обусловлено относительно небольшим размером выборки и небольшой долей *SRY*-негативных пациентов. Кроме того, нами не отмечено существенного влияния возраста, что, вероятно, обусловлено тем, что сперматогенез первично нарушен, а с возрастом прекращает созревать то небольшое количество половых клеток, которое проходит мейотическое деление. Предполагают, что, помимо мозаицизма по Y-хромосоме, генетическими факторами частичного сохранения сперматогенеза у пациентов с XX-инверсией пола могут быть различные генные и эпигенетические факторы (варианты числа копий и генные мутации, характер инактивации X-хромосомы и др.) [22].

Помимо сперматологических признаков нарушения сперматогенеза, примерно у трети пациентов отмечен сниженный объем эякулята, в единичных случаях — в сочетании с низким pH, на что также указывают и другие авторы [14]. Сниженный объем эякулята отмечают у некоторых пациентов с НФП, в том числе с 46,XX-тестикулярной формой НФП. Основным объемом эякулята составляет секрет семенных пузырьков, которые являются производными семявыносящего протока и развиваются под действием андрогенов из вольфова (мезонефрального) протока. Выраженная олигоспермия в сочетании с азооспермией или криптозооспермией характерна для пациентов с аплазией и гипоплазией семенных пузырьков и обструкцией семявыносящих путей, например мужчин с муковисцидозом/двусторонней аплазией семявыносящих протоков [30]. У данных пациентов изменения

обусловлены двусторонней непроходимостью семявыносящих путей на уровне придатка яичка и/или семявыносящих протоков. Сперматологическими признаками, отличающими пациентов с обструктивной азооспермией, являются низкие показатели pH ($<7,0$), фруктозы и α -гликозидазы семенной жидкости и существенно меньший объем эякулята [30]. В отличие от них, у пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП средний объем эякулята, как правило, не ниже нормативных значений, а частота и выраженность олигоспермии существенно ниже. Следует отметить, что экстремально низкий объем эякулята (менее 0,2 мл) с выраженно сниженным показателем pH при наличии азооспермии может свидетельствовать о том, что представленный образец фактически представляет собой в основном секрет придаточных половых желез, в частности предстательной железы. Это требуется учитывать при оценке результатов спермиологического исследования.

Заключение

Пациенты с 46,XX-тестикулярной формой НФП характеризуются тяжелой формой мужского бесплодия вследствие выраженного нарушения сперматогенеза. Необструктивная азооспермия или экстремально тяжелая форма олигозооспермии у данных пациентов обусловлены отсутствием генов Y-хромосомы, в частности всех генов локуса AZF. Выявленная криптозооспермия и наличие НПК в осадке эякулята, а в единичных случаях и олигозооспермия тяжелой степени, указывают на частичную сохранность сперматогенеза при данных генетических заболеваниях, в том числе при *SRY*-негативном варианте 46,XX-тестикулярной формы НФП. Однако успешных случаев получения сперматозоидов, пригодных для ЭКО, и использования их в программах ЭКО/ICSI у пациентов с XX-инверсией пола, не являющихся мозаиками по хромосоме Y, не описано. Частичное сохранение сперматогенеза и мейоза при 46,XX-тестикулярной форме НФП требует дальнейшего изучения, что позволит разработать новые и оптимизировать имеющиеся подходы к возможному улучшению сперматогенеза и решению проблемы деторождения у пациентов с тяжелыми формами мужского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Krausz C., Escamilla A.R. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018;15(6):369–84. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3
- Курило Л.Ф. Хромосомные заболевания органов половой системы. Клиническая и экспериментальная морфология 2015;1:48–59.
Kurilo L.F. Chromosomal diseases of the organs of the sexual system. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* = Clinical and Experimental Morphology 2015;1:48–59. (In Russ.).
- Сорокина Т.М., Соловова О.А., Черных В.Б. Современные возможности генетической диагностики мужского бесплодия. Медицинская генетика 2019;18(12):3–15.
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.3-15
Sorokina T.M., Solovova O.A., Chernykh V.B. Modern opportunities and indications for genetic diagnosis of male infertility. *Meditinskaya genetika* = Medical genetics 2019;18(12):3–15. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.3-15
- De la Chapelle A., Horting H., Niemi M., Wennström J. XX sex chromosomes in a human male. First Case. *Acta Med Scand* 1964;175(suppl 412):25–8.
DOI: 10.1111/j.0954-6820.1964.tb04630.x
- De la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* 1972;24(1):71–105.
- De la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 1981;58(1):105–16. DOI: 10.1007/BF00284157
- Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118(2):e488–500. DOI: 10.1542/peds.2006-0738
- Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Асанов А.Ю. и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома де ля Шапелля (синдром XX-male): обзор литературы и описание одного случая заболевания. Проблемы репродукции 2003;9(5):58–65.
Kalinchenko S.Yu., Tishova Yu.A., Asanov A.Yu. et al. Clinical and molecular characteristics of De la Chapelle syndrome (XX male syndrome). *Problemy reprodukcii* = Reproduction Problems 2003;9(5):58–65. (In Russ.).
- Санникова Е.С., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н. и др. Синдром де ля Шапелля: клинико-лабораторная характеристика четырех пациентов. Проблемы эндокринологии 2017;63(2):124–6. DOI: 10.14341/probl2017632124-126
Sannikova E.S., Latyshev O.Yu., Samsonova L.N. et al. De la Chapelle syndrome: clinical and laboratory characteristics of 4 patients. *Problemy endokrinologii* = Problems of Endocrinology 2017;63(2):124–6. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl2017632124-126
- Boucekkine C., Toubanc J.E., Abbas N. et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(6):733–42. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02506.x
- Délot E.C., Vilain E.J. Nonsyndromic 46,XX testicular disorders of sex development. In: *GeneReviews®* [Internet]. Ed. by M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2022. [Initial Posting: October 30, 2003; Last Update: May 26, 2022.]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416/>
- Ergun-Longmire B., Vinci G., Alonso L. et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(8):739–48.
DOI: 10.1515/jpem.2005.18.8.739
- Черных В.Б., Чухрова А.Л., Вассерман Н.Н. и др. Молекулярный анализ Y-хромосомы у пациентов с XX-инверсией пола. Генетика 2008;44(2):236–41.
Chernykh V.B., Chukhrova A.L., Vasserman N.N. et al. Molecular analysis of the Y chromosome in XX sex-reversed patients. *Genetika* = Russian Journal of Genetics 2008;44(2):236–41. (In Russ.).
- Chen T., Tian L., Wu F. et al. Clinical and genetic analysis in males with 46,XX disorders of sex development: a reproductive centre experience of 144 cases. *Andrologia* 2019;51(4):e13232. DOI: 10.1111/and.13232
- Terribile M., Stizzo M., Manfredi C. et al. 46,XX testicular disorder of sex development (DSD): a case report and systematic review. *Medicina* 2019;55(7):371. DOI: 10.3390/medicina55070371
- Yue F., Zhang H., Xi Q. et al. Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling: a case report of eight 46,XX males and a literature review. *Mol Cytogenet* 2019;12:44. DOI: 10.1186/s13039-019-0456-y
- Grinspon R.P., Rey R.A. Molecular characterization of XX maleness. *Int Mol Sci* 2019;20(23):6089. DOI: 10.3390/ijms20236089
- Adrião M., Ferreira S., Santos Silva R. et al. 46,XX male disorder of sexual development. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020;29(1):43–5. DOI: 10.1297/cpe.29.43
- Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S. et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346(6281):240–4. DOI: 10.1038/346240a0
- Ferguson-Smith M.A., Cooke A., Affara N.A. et al. Genotype-phenotype correlations in XX males and their bearing on current theories of sex determination. *Hum Genet* 1990;84(2):198–202. DOI: 10.1007/BF00208942
- Queipo G., Zenteno J.C., Peña R. et al. Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX cases. *Hum Genet* 2002;111(3):278–83. DOI: 10.1007/s00439-002-0772-9
- Vorona E., Zitzmann Z., Gromoll J. et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3458–65. DOI: 10.1210/jc.2007-0447
- Chernykh V.B., Kurilo L.F., Shilova N.V. et al. Hidden X chromosomal mosaicism in a 46,XX male. *Sex Dev* 2009;3(4):183–7. DOI: 10.1159/000228718
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. Geneva: WHO, 2010. 287 p.
- Андреева М.В., Хаят С.Ш., Шилейко Л.В. и др. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята как часть протокола обследования мужчин с бесплодием в браке. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):62–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-62-69
Andreeva M.V., Khayat S.S., Shileiko L.V. et al. Quantitative karyological analysis of immature germ cells from ejaculate as part of examination of patients with infertility in marriage. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2017;18(1):62–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-62-69
- Ogata T., Matsuo M., Muroya K. et al. 47,XXX male: A clinical and molecular study. *Am J Med Genet* 2001;98(4):353–6. DOI: 10.1002/1096-8628(20010201)98:4<353::aid-ajmg1110>3.0.co;2-d
- Chernykh V.B., Vyatkina S.V., Antonenko V.G. et al. Unique mosaic X/Y translocation/insertion in infant 45,X male. *Am J Med Genet A* 2008;146A(24):3195–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32578
- Laursen R.J., Alsbjerg B., Vogel I. et al. Case of successful IVF treatment of an oligospermic male with 46,XX/46,XY chimerism. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(7):1325–8. DOI: 10.1007/s10815-018-1194-5
- Hercent A., Amar E., Valent A. et al. Various genital and reproductive phenotypes in 46,XX/46,XY chimeras. *Sex Dev* 2019;13(5–6):271–7. DOI: 10.1159/000510532
- Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. Андрология



и генитальная хирургия 2019;20(1):82–90.
DOI:10.17650/2070-9781-2019-20-1-82-90
Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F. et al. Comparative analysis
of the results semen evaluation in patients with azoospermia caused

by cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens
syndrome. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology
and Genital Surgery 2019;20(1):82–90. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-82-90

Вклад авторов

М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование), анализ полученных данных, написание текста статьи;
Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов;
Л.Ф. Курило: разработка метода количественного кариологического анализа незрелых половых клеток, редактирование текста статьи;
Н.В. Опарина, Н.В. Шилова: цитогенетическое обследование пациентов;
М.В. Андреева: анализ полученных данных;
А.В. Поляков: разработка и проведение молекулярно-генетического исследования;
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций
по теме статьи, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (semen analysis), analysis of the data obtained, article writing;
T.M. Sorokina: clinical examination of patients;
L.F. Kurilo: development of methods of quantitative karyological analysis of immature germ cells, editing of the article;
N.V. Oparina, N.V. Shilova: obtaining data for analysis (cytogenetic examination);
M.V. Andreeva: analysis of the data obtained;
A.V. Polyakov: development and implementation of methods of DNA analysis;
V.B. Chernykh: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination), analysis of the obtained data, reviewing of publications
on the topic of the article, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>
Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
Н.В. Опарина / N.V. Oparina: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>
М.В. Андреева / M.V. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0002-5048-5486>
А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>
Н.В. Шилова / N.V. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-0641-1084>
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 образования и науки России.

Funding. The study was performed within work of the state task of the Ministry of education and science of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Все пациенты или их родственники (законные представители) дали письменное информирование согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics. All patients or their relatives (legal representatives) have given written consent to participate in the study

Статья поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 27.12.2022.

Article submitted: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 27.12.2022.

Возрастная динамика морфологического строения кавернозных артерий у здоровых мужчин по данным комплексного морфометрического анализа

А.Н. Стрелков¹, А.Ф. Астраханцев², С.В. Снегур¹

¹ГБУ РО «Областная клиническая больница»; Россия, 390039 Рязань, ул. Интернациональная, 3а;

²ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы им. Д.И. Мастбаума»; Россия, 390047 Рязань, ул. Восточный промузел, 18

Контакты: Алексей Николаевич Стрелков anstrel11@yandex.ru

Введение. Эректильная дисфункция связана с системными сосудистыми заболеваниями и в большей степени с возрастом, при этом в литературе недостаточно данных о морфологическом состоянии кавернозных артерий (КА) у мужчин разного возраста в норме.

Цель исследования – детальная морфометрическая оценка КА мужчин разного возраста при отсутствии признаков атеросклероза и гипертонической болезни.

Материалы и методы. Материалом послужили поперечные фрагменты кавернозных тел с парными КА, полученные при аутопсии (58 наблюдений, всего исследовано 116 КА). Использовали окраску гематоксилином и эозином, фуксином и пикрофуксином, а также по Маллори. Детальный морфометрический анализ проводили по оригинальной методике путем измерения периметра и последующего расчета площади соответствующего компонента сосудистой стенки.

Результаты. В исследованном возрастном диапазоне (от 17 до 74 лет) отмечено увеличение общей площади КА с 0,76 мм² в возрастном периоде 17–21 год до 0,99 мм² в возрастном периоде 36–60 лет и снижение до 0,43 мм² в возрасте 61–74 лет. При этом выявлено аналогичное нарастание абсолютных показателей площади просвета КА со снижением в пожилом возрасте. Абсолютная площадь интимы и меди, увеличиваясь к возрасту 36–60 лет, также существенно снижается в возрастном интервале 61–74 года. В то же время относительная площадь интимы к просвету сосуда имеет незначимые колебания, оставаясь стабильной величиной во всех возрастных группах. Удельная площадь интимы относительно всей площади сосуда в целом имеет стабильный показатель, увеличиваясь в пожилом возрасте. Индекс Керногана имеет тенденцию к снижению на всем исследуемом возрастном интервале с 33 до 26 %, что свидетельствует о сохранении пропускной способности КА во всех исследованных группах, включая пожилой возраст. Об этом же свидетельствует динамика отношения диаметра просвета КА к толщине стенки сосуда (включающей интимы и меди), достигающего максимальных значений (4,15) к возрастному периоду 36–60 лет и остающегося на высоком уровне (3,53) и в наиболее старшей возрастной группе. В то же время удельная доля меди значимо снижается во всех группах исследованного возрастного диапазона 17–74 года с 62,1 до 50,5 %. Отношение максимальной площади просвета сосуда к минимальной как показатель потенциальной возможности увеличения просвета КА оказалось максимальным в возрасте 17–21 год и 22–35 лет, существенно снижаясь в более старших возрастных группах со 176 до 130 %.

Заключение. Возрастное ремоделирование КА заключается в достаточно стабильных морфометрических показателях КА в возрастном интервале от 17–21 до 36–60 лет со снижением в более старшем возрасте, когда выявляется уменьшение абсолютной площади просвета и всей КА. Показано достоверное прогрессирующее снижение удельной доли меди и увеличение доли интимы в структуре стенки сосуда. При этом до возраста 36–60 лет КА сохраняют на высоком уровне показатели своей пропускной способности. Дальнейшие исследования КА при сосудистой патологии могут быть полезными для понимания причин и механизмов связи эректильной дисфункции с возрастом мужчин.

Ключевые слова: кавернозные артерии, возраст, морфометрический анализ, эректильная дисфункция, половой член

Для цитирования: Стрелков А.Н., Астраханцев А.Ф., Снегур С.В. Возрастная динамика морфологического строения кавернозных артерий у здоровых мужчин по данным комплексного морфометрического анализа. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):130–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-130-137

Age dynamics of the morphological structure of the cavernous arteries in healthy men according to complex morphometric analysis

A.N. Strelkov¹, A.F. Astrakhantsev², S.V. Snegur¹

¹Ryazan Regional Clinical Hospital; 3a Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia;

²D.I. Mastbaum Bureau of Forensic Medical Examination; 18 Vostochniy promuzel St., Ryazan 390047, Russia

Contacts: Aleksey Nikolayevich Strelkov anstrel11@yandex.ru

Background. Erectile dysfunction is associated with systemic vascular diseases and, to a greater extent, with age, while there is insufficient data in the literature on the morphological state of the cavernous arteries (CA) in men of different ages in normal.

Aim. A detailed morphometric assessment of the CA of men of various ages in the absence of signs of atherosclerosis and hypertension.

Materials and methods. The material was transverse fragments of cavernous bodies with paired CA obtained during autopsy (58 observations, a total of 116 CA were examined). Hematoxylin and eosin, fuchsylin and picrofuxin, and Mallory staining were used. Detailed morphometric analysis was carried out according to the original method by measuring the perimeter and then calculating the area of the corresponding component of the vascular wall.

Results. In the studied age range from 17 to 74 years, there was an increase in the total area of the CA from 0.76 mm² in the age period of 17–21 years to 0.99 mm² in the period of 36–60 years and a decrease to 0.43 mm² at the age of 61–74 years. A similar increase in absolute indicators of the area of the lumen with a decrease in old age was revealed. The absolute area of intima and media, increasing by the age of 36–60 years, also significantly decreases in the age range of 61–74 years. At the same time, the relative area of intima to the vessel lumen has insignificant fluctuations, remaining a stable value in all age groups. The specific area of intima relative to the entire area of the vessel as a whole has a stable indicator, increasing in old age. The Kernogan Index tends to decrease throughout the studied age range from 33 to 26 %, which indicates the preservation of the spacecraft throughput in all the studied groups, including the elderly. This is also evidenced by the dynamics of the ratio of the diameter of the CA lumen to the thickness of the vessel wall, including intima and media, reaching maximum values of 4.15 by the period of 36–60 years, remaining at a high level of 3.53 and in the oldest age group. At the same time, the specific share of media significantly decreases in all groups of the studied age range of 17–74 years from 62.1 to 50.5 %. The ratio of the maximum lumen area of the vessel to the minimum as an indicator of the potential possibility of increasing the lumen of the spacecraft turned out to be maximum at the ages of 17–21 years and 22–35 years, significantly decreasing in older age groups from 176 to 130 %.

Conclusion. Age-related remodeling of the spacecraft consists in fairly stable morphometric parameters of the spacecraft in the age range from 17–21 years to a period of 36–60 years with a decrease at an older age, when a decrease in the absolute area of the lumen and the entire spacecraft is revealed. A significant progressive decrease in the specific proportion of media and an increase in the proportion of intima in the structure of the vessel wall are shown. At the same time, up to the age of 36–60 years, spacecraft maintain their throughput indicators at a high level. Further studies of CA in vascular pathology may be useful in understanding the causes and mechanisms of the association of erectile dysfunction with the age of men.

Keywords: cavernous arteries, age, morphometric analysis, erectile dysfunction, penis

For citation: Strelkov A.N., Astrakhantsev A.F., Snegur S.V. Age dynamics of the morphological structure of the cavernous arteries in healthy men according to complex morphometric analysis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):130–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-130-137

Введение

Сексуальная функция является важной составляющей жизни человека и рассматривается как маркер здоровья мужчины. При этом от 20 до 70 % мужчин в возрасте от 30 до 80 лет имеют нарушения эректильной функции той или иной степени выраженности. К доказанным факторам риска эректильной дисфункции (ЭД) относят дислипидемию, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, гипогонадизм, ожирение, курение, генетическую предрасположенность [1, 2]. В связи с глобальным старением населения планеты вопросы этиологии, лечения и профилактики ЭД у людей

старшей возрастной группы приобретают все большую актуальность. В последние десятилетия ведущими причинами смерти в мужской популяции старше 40 лет являются сердечно-сосудистые заболевания. Именно они влияют на изменения структуры и функции сосудов различной локализации, приводя к основным смертельным осложнениям: инфарктам миокарда и инсультам [3, 4]. При этом среди пациентов с наиболее тяжелыми нарушениями эрекции, подвергшихся протезированию полового члена, более трети имеют сосудистую причину ЭД [5]. Тем не менее самым значимым фактором ЭД, реализуемым различными путями, явля-

ется возраст [6]. В связи с этим возникает практический вопрос: какова динамика морфологического строения основных артериальных сосудов полового члена — кавернозных артерий (КА) — у мужчин различного возраста?

Цель исследования — детальная морфометрическая оценка КА мужчин различного возраста при отсутствии признаков атеросклероза и гипертонической болезни.

Материалы и методы

Материалом для изучения послужили небольшие поперечные фрагменты кавернозных тел полового члена мужчин в возрасте от 17 до 74 лет, полученные при аутопсии. Все наблюдения распределены по следующим возрастным группам: юношеский возраст — 17–21 год; 1-й период зрелого возраста — 22–35 лет; 2-й период зрелого возраста — 36–60 лет; пожилой возраст — 61–74 года. Материал получен в патолого-анатомическом отделении Областной клинической больницы г. Рязани и прозектуре Бюро судебно-медицинской экспертизы им. Д.И. Мастбаума г. Рязани. Строго поперечные фрагменты кавернозных тел извлекали из окружающих тканей в ходе проведения аутопсии в стандартном месте: в 1–2 см от подвешивающей связки, служившей ориентиром. Полученный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезжизняли в спиртах восходящей крепости, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, фуксином и пикрофуксином, а также по Маллори. Материал ориентировали таким образом, чтобы получить строго поперечные срезы кавернозных тел с проходящими в центральной зоне КА. В исследование включен трупный материал, полученный от мужчин, погибших внезапно вследствие травм или острых заболеваний и отравлений, без повреждения паховой области, а также при условии отсутствия видимых травм или операций на половом члене, органах малого таза и аорте в анамнезе. Из исследования исключали наблюдения при наличии признаков гипертонической болезни и атеросклероза. Критериями включения в исследование служили отсутствие гипертрофии миокарда, гломерулосклероза, а также поражение аорты атеросклерозом менее 7 % всей площади.

Гистологические препараты исследовали с различным увеличением на микроскопе Axio Imager A1 (Германия). Осуществляли фоторегистрацию и архивирование для последующего морфологического изучения и морфометрического анализа. С использованием измерительной видеопрограммы AsuViewer проводили морфометрическую оценку основных компонентов КА. Всего были проанализированы изображения 58 наблюдений. С учетом исследования в каждом случае правой и левой КА всего изучено 116 сосудов.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью стандартной программы Microsoft Excel 2010 и включала вычисление средних значений (μ) и стандартных отклонений (σ). Сравнение морфологических показателей проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Группой сравнения стала возрастная группа 22–35 лет, относящаяся к периоду наибольшей биологической стабильности в онтогенезе [7].

При различном увеличении оценивали КА, обращая внимание на состояние ее основных структурных компонентов: просвета сосуда, интимы, внутренней эластической мембраны, средней оболочки сосуда, адвентиции.

Кавернозные артерии относятся к внутриорганным сосудам мышечного типа и имеют геометрическую форму полого цилиндра, а на поперечном срезе — форму кольца. Стоит отметить, что в ряде случаев кавернозные артерии при гистологическом исследовании имели не идеально округлую или эллипсовидную формы, что ограничивало применение принятых линейных измерений толщины отдельных компонентов сосудистой стенки и диаметра просвета сосуда. В связи с этим комплексный морфометрический анализ осуществляли по разработанной нами оригинальной методике. Проводили кривую линию с определением ее длины (периметра L_{11}) по границе эндотелия; вторую линию (L_1), сглаживающую, аппроксимирующую, — по границе просвет сосуда—интима; третью линию (L_2) — по границе интима—средняя оболочка. Ориентиром в КА служит внутренняя эластическая мембрана. Четвертая линия — периметр L_3 — проходила по границе медиа—адвентиция (рис. 1).

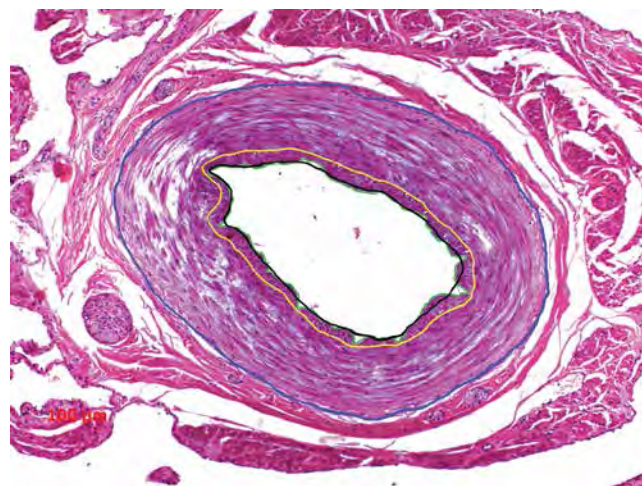


Рис. 1. Кавернозная артерия (поперечный срез). Иллюстрация проведения измерений и определения периметров: зеленая линия — L_{11} , черная линия — L_1 , желтая линия — L_2 , синяя линия — L_3 . Окраска гематоксилином и эозином. См. описание в тексте

Fig. 1. Cavernous artery (a cross-section). Illustration of measurements and determination of perimeters: green line — L_{11} , black line — L_1 , yellow line — L_2 , blue line — L_3 . Staining with hematoxylin and eosin. See description in the text

Дальнейшие расчеты осуществляли по формуле расчета площади круга соответствующего компонента КА:

$$S_x = L_x^2 / 4\pi,$$

где S_x — площадь соответствующего компонента сосудистой стенки; L_x — периметр, ограничивающий соответствующий компонент сосудистой стенки.

Площадь интимы рассчитывали по разнице площадей, ограниченных периметром L_3 и L_1 , площадь меди — по разнице площадей, ограниченных L_3 и L_2 , по формуле:

$$S_x = (L_x^2 - L_{x-1}^2) / 4\pi,$$

где S_x — площадь соответствующего компонента стенки сосуда; L_x и L_{x-1} — периметры соответствующего компонента сосудистой стенки.

Индекс Керногана — отношение толщины меди (M_1) к диаметру (D) просвета сосуда. Для вычисления диаметра просвета сосуда использовали формулу:

$$D = L_1 / \pi.$$

Для определения толщины средней оболочки стенки сосуда (M_1) использовали формулу:

$$M_1 = (L_3 - L_2) / \pi.$$

Для определения толщины стенки КА — средней оболочки и интимы (M_2) — применяли формулу:

$$M_2 = (L_3 - L_1) / \pi.$$

Использованный нами подход позволил определить следующие морфометрические показатели: площадь просвета кавернозной артерии (S_1), максимально возможную площадь просвета кавернозной артерии (S_{11}), площадь интимы (S_{int}), меди (S_{med}) и площадь всего сосуда (S_3). Вычисляли относительные величины: относительную долю интимы, меди и просвета сосуда путем деления соответствующего параметра на площадь всего сосуда. После умножения на 100 полученная величина выражалась в процентах. Определяли также относительную долю интимы к просвету сосуда.

Результаты морфометрического анализа кавернозных артерий (КА) в разных возрастных группах условно здоровых мужчин в возрасте от 17 до 74 лет (58 наблюдений / 116 КА), $\mu \pm \sigma$

Results of morphometric analysis of cavernous arteries (CA) in different age groups of conditionally healthy men from 17 to 74 years (58 observations / 116 CA), $\mu \pm \sigma$

Показатель Parameter	17–21 год 17–21 y.o.	22–35 лет 22–35 y.o.	36–60 лет 36–60 y.o.	61–74 года 61–74 y.o.
Средний возраст, лет Average age, years	19,0 ± 2,0	29,1 ± 3,4	46,3 ± 7,8	70,0 ± 3,7
Число наблюдений/число КА Number of observations/number of CA	8/16	29/58	18/36	3/6
Общая площадь КА (S_3), мм ² Total area of CA (S_3), mm ²	0,764 ± 0,334	0,771 ± 0,315	0,986 ± 0,392* ²	0,429 ± 0,327* ¹
Площадь просвета КА (S_1), мм ² Clearance area of CA (S_1), mm ²	0,189 ± 0,131	0,21 ± 0,144	0,267 ± 0,156	0,126 ± 0,117* ¹
Площадь интимы (S_{int}), мм ² Intimacy area (S_{int}), mm ²	0,119 ± 0,073	0,109 ± 0,06	0,183 ± 0,105* ³	0,087 ± 0,069
Площадь меди (S_{med}), мм ² Media area (S_{med}), mm ²	0,455 ± 0,166	0,452 ± 0,167	0,536 ± 0,208* ¹	0,217 ± 0,154* ¹
Индекс Керногана (M_1/D), % Kernogan Index (M_1/D), %	33 ± 7	31 ± 10	28 ± 9	26 ± 8
D/M_2	3,24 ± 0,94* ¹	4,15 ± 2,04	3,58 ± 1,35	3,53 ± 1,47
S_{int}/S_1	0,77 ± 0,41	0,68 ± 0,47	0,87 ± 0,49* ¹	0,78 ± 0,49* ¹
S_1/S_3 , %	22,9 ± 7,9	25,8 ± 9,5	26,1 ± 9,3	30,5 ± 11,1
S_{int}/S_3 , %	15,0 ± 4,3	14,0 ± 5,2	18,5 ± 5,9* ³	19,0 ± 4,4* ¹
S_{med}/S_3 , %	62,1 ± 7,3	60,2 ± 8,3	55,3 ± 7,5* ²	50,5 ± 7,9* ¹
S_{11}/S_1 , %	176 ± 53	174 ± 43	158 ± 49	130 ± 14* ³

*Уровень значимости различий с группой сравнения (22–35 лет): ¹ $p \leq 0,05$; ² $p \leq 0,01$; ³ $p \leq 0,001$.

*Significance level of differences with the comparison group (22–35 years old): ¹ $p \leq 0,05$; ² $p \leq 0,01$; ³ $p \leq 0,001$.

Примечание. D — диаметр просвета сосуда; M_1 — толщина меди; M_2 — толщина стенки сосуда, включая интиму и медию; S_{11} — площадь просвета сосуда.

Note. D — diameter of the vessel lumen; M_1 — thickness of the media; M_2 — thickness of the vessel wall, including intima and media; S_{11} — area of the vessel lumen.

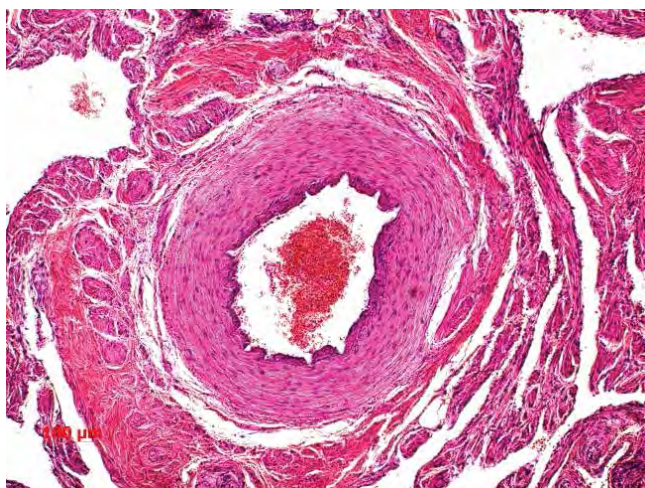


Рис. 2. Кавернозная артерия 35-летнего мужчины (аутопсийный материал, поперечный срез). Отмечается сохранность всех элементов стенки. Артерия имеет широкий просвет. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Cavernous artery of 35-year-old man (autopsy material, a cross-section). The safety of all wall elements is noted. The artery has a wide lumen. Staining with hematoxylin and eosin

Результаты

Полученные нами данные отражены в таблице. В исследованном возрастном диапазоне от 17 до 74 лет отмечено увеличение общей площади КА от юношеского возраста до 2-го периода зрелого возраста и снижение в пожилом возрасте. При этом параллельно отмечено аналогичное нарастание абсолютных показателей площади просвета КА со снижением в пожилом возрасте.

Абсолютные площади интимы и меди, увеличиваясь ко 2-му периоду зрелого возраста, существенно снижаются в пожилом возрасте. В то же время относительная площадь интимы к просвету сосуда имеет незначимые колебания, оставаясь стабильной величиной во всех возрастных группах. При этом удельная площадь интимы относительно всей площади сосуда в целом имеет стабильный показатель, несколько увеличиваясь в пожилом возрасте. Эти данные свидетельствуют об увеличении удельной доли интимы в сосуде в наиболее старшей возрастной группе.

Индекс Керногана имеет тенденцию к снижению на всем исследуемом возрастном интервале, что свидетельствует о сохранении пропускной способности КА во всех исследованных группах, включая пожилой возраст.

Отношение диаметра просвета КА (D) к толщине стенки сосуда (M_2), включающей интиму и медию, достигает максимальных значений к 1-му периоду зрелого возраста, оставаясь на стабильно высоком уровне и в наиболее старшей возрастной группе.

В то же время удельная доля меди значимо снижается во всех группах исследованного возрастного диапазона.



Рис. 3. Кавернозная артерия 74-летнего мужчины (аутопсийный материал, поперечный срез). Отмечаются участки повреждения внутренней эластической мембраны. Просвет сосуда сохранен. Площадь сосуда, площадь его просвета не уменьшены, относительная доля меди уменьшена, относительная доля интимы увеличена. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Cavernous artery of 74-year-old man (autopsy material, a cross-section). There are areas of damage to the internal elastic membrane. The lumen of the vessel is preserved. The area of the vessel and the area of its lumen are not reduced, the relative share of media is reduced, the relative share of intima is increased. Staining with hematoxylin and eosin

Отношение максимальной площади просвета сосуда к минимальной как показатель потенциальной возможности увеличения просвета КА оказалось максимальным в подростковом возрасте и 1-м периоде зрелого возраста, существенно снижаясь в более старших возрастных группах (рис. 2, 3).

Обсуждение

Кавернозная артерия относится к сосудам мышечного типа, фактически являясь внутриорганным сосудом, и имеет 3 сложно устроенных слоя. Внутренний (*tunica intima*) — слой специализированных эндотелиальных клеток с базальной мембраной, за которым находится субэндотелиальное пространство, состоящее из гликозаминогликанов и тонких эластических и коллагеновых волокон. Кнаружи от подэндотелиального слоя располагается изящная, отчетливо визуализируемая внутренняя эластическая мембрана. За счет многочисленных механизмов регуляции интима играет важную роль в местной и общей гемодинамике. Возрастные и патологические изменения, приводящие к эндотелиальной дисфункции, считаются важным звеном в патологии сосудистой системы. Средняя оболочка (медиа, *tunica media*) состоит из гладкомышечных клеток, находящихся в окружении соединительнотканного матрикса, состоящего из коллагеновых и эластических волокон. Последние синтезируются только во внутриутробном периоде и детском возрасте. Их постепенное необратимое повреждение — одна из причин

повышения жесткости сосудов [8]. Изменение коллагеновых волокон, кальцификация гладкомышечных клеток также способствуют повышению жесткости артериальных сосудов [3, 9]. На границе между средней и наружной оболочками располагается наружная эластическая мембрана. Наружная оболочка (*tunica adventitia*) состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, жировой ткани. В ней проходят питающие сосуды и нервы, оказывающие регулируемую функцию. С возрастом также происходит увеличение ее жесткости. Однако обычно исследователи акцентируют внимание на изменениях интимы и медики в силу их большего влияния на функцию сосуда [10, 11].

Процесс старения артериальных сосудов в целом заключается в снижении репаративных возможностей, увеличении жесткости со снижением функциональных возможностей сосудов, в первую очередь — перфузии соответствующих органов [12]. Экспериментальные прямые измерения показали существенное снижение упругости КА с увеличением возраста [13]. Также выявлены возрастные изменения в строении коллагеновых и эластических волокон КА [14]. Среди исследуемых механизмов старения сосудов рассматривают уменьшение длины теломеров хромосом и активности теломераз [15, 16].

Процесс постепенного старения сосудов, сопровождающийся изменением их структуры и физических свойств, называют ремоделированием [11]. Наличие таких заболеваний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, и экзогенных факторов ускоряет процесс старения сосудов, приводя к патологическому ремоделированию. Экзотрофическая, эндотрофическая и эутрофическая формы ремоделирования характеризуют увеличение или уменьшение диаметра сосуда. Гипер-, эу- или гипотрофический варианты отражают степень сужения просвета сосуда и изменение толщины стенки сосуда как за счет изменений медики, так и интимы. Наиболее ярко такие изменения выражены при гипертонической болезни и атеросклерозе — типичных примерах патологического ремоделирования сосудов. Выявляемое в различных клинических группах наблюдений значительное несоответствие между состоянием сосудов и хронологическим возрастом пациентов привело к появлению концепции раннего сосудистого старения (синдром EVA (early vascular aging)) [9].

Среди параметров морфологической характеристики сосудов чаще всего оценивают толщину интимы, медики, диаметр просвета сосуда и диаметр всего сосуда. Отношение толщины медики к диаметру просвета — индекс Керногана — отражает пропускную способность сосуда. Принятые линейные измерения ограничены, так как возможны лишь при типично округлой или эллипсоидной форме сосуда [17]. При изменении формы или асимметричном изменении сосуда требуется более уни-

версальный метод. Использованный нами подход к определению площадей соответствующих компонентов сосудистой стенки через измерение периметра позволил не только нивелировать ошибку линейных измерений, но и определять площади различных компонентов сосудистой стенки, и, кроме того, расширил диапазон измеряемых показателей. Например, измерение периметра по границе интимы—просвет (L_{11}) и реальной площади, определяемой по периметру L_1 , демонстрирует потенциальные возможности сосуда к увеличению просвета. Выявленное в настоящей работе снижение данного показателя с возрастом наряду с увеличением удельной доли интимы представляется закономерным.

Исследования возрастных изменений аорты, коронарных артерий и артерий желудка свидетельствуют об увеличении с возрастом диаметра сосудов при сохранении их пропускной способности [18–20]. Нами отмечено уменьшение площади КА в пожилом возрасте и, как следствие, уменьшение просвета сосуда. Следует отметить, что состояние сосуда тесно связано с функцией кровоснабжаемой зоны, в данном случае — кавернозных тел. Полагаем, что уменьшение диаметра КА в старшей возрастной группе связано со снижением эректильной функции в целом и отражает эти изменения. Кроме того, из-за небольшого количества наблюдений в старшей возрастной группе требуется уточнение выявленного существенного уменьшения диаметра КА и ее просвета в пожилом возрасте.

Обращает на себя внимание достоверное и существенное прогрессирующее уменьшение удельной доли медики с 62,1 % в подростковом возрасте до 50,15 % в группе пожилого возраста. Как уже отмечалось, медиа представлена преимущественно гладкомышечными клетками, играющими важную роль в изменении структуры и функции сосудистой стенки как с возрастом, так и при различной патологии [4, 10, 20]. Структура сосуда зависит от типа кровоснабжаемой ткани и ее функциональной нагрузки [11]. Для аорты, сосудов сердца и желудка характерно утолщение средней оболочки с увеличением возраста [11, 18, 19]. Зафиксированное нами уменьшение объемной доли медики может быть отражением снижения функциональной нагрузки. Физиологический уровень андрогенов, реактивная его динамика при стрессе [16], уровень экспрессии андрогенового рецептора эндотелиоцитов, индивидуальная особенность влияния дигидротестостерона через андрогеннезависимые механизмы [21], а также прогрессирующее возрастное снижение уровня андрогенов [9] могут быть причинами выявленной в нашем исследовании тенденции к уменьшению удельного объема медики с возрастом.

Индекс Керногана рассматривается как универсальный показатель пропускной способности сосудов и определяет соотношение толщины медики к просвету

сосуда [19]. Рассчитанный нами обратный коэффициент, включавший также интиму, — отношение диаметра просвета сосуда к толщине его стенки без адвентиции (D/M_2) — демонстрировал стабильность во всех группах.

Исследование в данной работе КА без значимых проявлений системного атеросклероза и гипертонической болезни связано с попыткой оценки изменения сосуда при «нормальном», а не патологическом его старении на фоне грубой сосудистой патологии. Последующие исследования динамики состояния КА при вышеуказанных состояниях и детальная морфологическая оценка могут позволить получить новые данные о старении сосудов полового члена при патологии для их клинического применения в работе с пациентами с сосудистыми формами ЭД. В целом полученные в исследовании данные свидетельствуют о сохранении функциональной способности КА к обеспечению кровотока кавернозных

тел и поддержанию эректильной функции у мужчин старших возрастных групп при отсутствии атеросклероза и гипертонической болезни.

Заключение

Проведенный морфометрический анализ структуры КА свидетельствует о возрастзависимом ремоделировании сосуда. Отмечаются достаточно стабильные морфометрические показатели КА в возрастном интервале от подросткового до 2-го периода зрелого возраста со снижением в пожилом возрасте, когда наблюдается уменьшение абсолютной площади просвета и всей КА. Выявлены достоверное прогрессирующее снижение удельной доли меди и увеличение доли интимы в структуре стенки сосуда. При этом до 2-го периода зрелого возраста КА сохраняют на высоком уровне показатели своей пропускной способности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meller S.M., Stilp E., Walker C.N., Mena-Hurtado C. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease, and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. *J Invasive Cardiol* 2013;25(6):313–9. PMID: 23735361.
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Шатылко Т.В. Факторы риска развития эректильной дисфункции: известные и неожиданные факты (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(4):13–21. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-13-21 Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Shatylko T.V. Risk factors for erectile dysfunction: known and unexpected facts (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):13–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-13-21.
- Lee H.Y., Oh B.H. Aging and arterial stiffness. *Circ J* 2010;74(11):2257–62. DOI: 10.1253/circj.cj-10-0910
- Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J. et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res* 2018;114(4):529–39. DOI: 10.1093/cvr/cvy023
- Saavedra-Belaunde J.A., Clavell-Hernandez J., Wang R. Epidemiology regarding penile prosthetic surgery. *Asian J Androl* 2020;22(1):2–7. DOI: 10.4103/aja.aja_124_19
- Gökçe M.İ., Yaman Ö. Erectile dysfunction in the elderly male. *Turk J Urol* 2017;43(3):247–51. DOI: 10.5152/tud.2017.70482
- Belsky D.W., Caspi A., Houts R. et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(30):E4104–10. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
- Jadidi M., Habibnezhad M., Anttila E. et al. Mechanical and structural changes in human thoracic aortas with age. *Acta Biomater* 2020;103:172–88. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.024
- Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(4):93–100. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-93-100 Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascularnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(4):93–100. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-93-100.
- Ni Y.Q., Lin X., Zhan J.K., Liu Y.S. Roles and functions of exosomal non-coding RNAs in vascular aging. *Aging Dis* 2020;11(1):164–78. DOI: 10.14336/AD.2019.0402
- Xu X., Wang B., Ren C. et al. Age-related impairment of vascular structure and functions. *Aging Dis* 2017;8(5):590–610. DOI: 10.14336/AD.2017.0430
- Fhayli W., Boëté Q., Harki O. et al. Rise and fall of elastic fibers from development to aging. Consequences on arterial structure-function and therapeutic perspectives. *Matrix Biol* 2019;84:41–56. DOI: 10.1016/j.matbio.2019.08.005
- Улитенко А.И., Стрелков А.Н. Возрастные изменения упругости кавернозных артерий. *Биомедицинская радиоэлектроника* 2016;6:65–9.
- Улитенко А.И., Стрелков А.Н. Age-related changes of the cavernous artery flexibility. *Biomedicinskaya radioelektronika = Biomedical Radioelectronics* 2016;6:65–9. (In Russ.).
- Стрелков А.Н., Астраханцев А.Ф., Улитенко А.И. Возрастные морфофункциональные изменения белочной оболочки и сосудов полового члена человека. *Технологии живых систем* 2019;3:38–46. DOI: 10.18127/j20700997-201903-03. Strelkov A.N., Astrakhansev A.F., Ulitenko A.I. Age-related morpho-functional changes of the tunica albuginea and blood vessels of the penis of a man. *Tekhnologii zhivikh system = Technologies of Living Systems* 2019;3:38–46. (In Russ.). DOI: 10.18127/j20700997-201903-03
- Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Камышова Е.С., Горелова И.А. Роль механизмов репликативного клеточного старения в структурно-функциональных изменениях сосудистой стенки при хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2017;89(6):102–9. DOI: 10.17116/terarkh2017896102-109 Rudenko T.E., Bobkova I.N., Kamysheva E.S., Gorelova I.A. Role of the mechanisms of replicative cellular senescence in structural and functional changes of the vascular wall in chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(6):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017896102-109
- Drury S.S., Shirtcliff E.A., Shachet A. et al. Growing up or growing old? Cellular aging linked with testosterone reactivity to stress in youth. *Am J Med Sci* 2014;348(2):92–100. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000299

17. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow: Meditsina, 1990. 384 p. (In Russ.).
18. Никель В.В., Ефремова В.П. Возрастные особенности морфо-функциональных показателей кровеносных сосудов желудка. Сибирское медицинское обозрение 2018;6:58–62.
DOI: 10.20333/2500136-2018-6-58-62
Nikel V.V., Efremova V.P. Age features of morpho-functional indicators of stomach blood vessels. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2018;6:58–62. (In Russ.).
DOI: 10.20333/2500136-2018-6-58-62.
19. Никель В.В. Показатели индекса Керногана артерий сердца мужчин на этапах постнатального онтогенеза. Академический журнал Западной Сибири 2014;10(3(52)):88.
Nikel V.V. Indicators of the Kernogan index of the arteries of the heart of men at the stages of postnatal ontogenesis. Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia 2014;10(3(52)):88. (In Russ.).
20. Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes. Int J Mol Sci 2019;20(22):5694.
DOI: 10.3390/ijms20225694
21. Torres-Estay V., Carreño D.V., Fuenzalida P. et al. Androgens modulate male-derived endothelial cell homeostasis using androgen receptor-dependent and receptor-independent mechanisms. Angiogenesis 2017;20(1):25–38.
DOI: 10.1007/s10456-016-9525-6

Вклад авторов

А.Н. Стрелков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи;

А.Ф. Астраханцев: анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи;

С.В. Снегур: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

A.N. Strelkov: development of the concept and design of the study, collection and processing of materials, statistical processing, analysis and interpretation of data, article writing and editing;

A.F. Astrakhansev: data analysis and interpretation, article writing and editing;

S.V. Snegur: collection and processing of materials.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Стрелков / A.N. Strelkov: <https://orcid.org/0000-0003-1761-0529>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУ РО «Областная клиническая больница» (протокол № 2 от 04.03.2013).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Ryazan Regional Clinical Hospital (protocol No. 2 dated 04.03.2013).

Статья поступила: 13.08.2022. **Принята к публикации:** 27.12.2022.

Article submitted: 13.08.2022. **Accepted for publication:** 27.12.2022.

Совершенствование выбора хирургической тактики у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

И.Г. Лещенко^{1, 2}, О.И. Братчиков³, А.И. Акимов², Ю.А. Жилиева⁴

¹Кафедра хирургических болезней с курсом урологии ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227;

²Первый научно-исследовательский институт клинической геронтологии и реабилитации ветеранов войн Медицинского университета «Реавиз»; Россия, 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227;

³кафедра урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

⁴кафедра внутренних болезней ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3

Контакты: Игорь Георгиевич Лещенко moli51@mail.ru

Введение. Анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что, если перечень показаний к плановой операции у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) отвечает требованиям урологической практики, то противопоказания к этой операции явно им не соответствуют.

Цель исследования – на основании современного перечня противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ разработать рациональную хирургическую тактику, направленную на снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 295 гериатрических пациентов с ДГПЖ II стадии (основная группа А), которым выполнили плановую трансуретральную резекцию предстательной железы или чреспузырную аденомэктомию в период с 2007 по 2015 г. в Самарском областном клиническом госпитале ветеранов войн (клиническая база Первого НИИ клинической геронтологии и реабилитации ветеранов войн Медицинского университета «Реавиз»). В этот период 116 гериатрическим пациентам с ДГПЖ II стадии (основная группа Б) на основании авторского перечня противопоказаний плановая операция была противопоказана. Им проведено консервативное лечение. Контрольную группу составили 344 гериатрических пациента с ДГПЖ II стадии, которым выполнили плановую трансуретральную резекцию предстательной железы или чреспузырную аденомэктомию в том же госпитале в период с 2000 по 2006 г. с учетом существующих на тот момент противопоказаний к этим операциям. Возраст пациентов всех групп – от 60 до 89 лет.

Результаты. Применение данного перечня позволило установить среди 116 пациентов (основная группа Б) абсолютные противопоказания к операции у 48,3 % пациентов, относительные противопоказания – у 33,6 %, временные противопоказания – у 13,8 %, специальное противопоказание к трансуретральной резекции предстательной железы – у 1,7 %, специальные противопоказания к чреспузырной аденомэктомии – у 2,6 % пациентов, что способствовало профилактике у них возможных послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Заключение. Клиническая целесообразность использования авторского подхода к выбору хирургической тактики с учетом противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов основной группы А состояла в снижении по сравнению с пациентами контрольной группы числа послеоперационных осложнений и летальных исходов и в увеличении частоты хороших непосредственных результатов лечения.

Ключевые слова: гериатрические пациенты, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, противопоказания к плановым операциям

Для цитирования: Лещенко И.Г., Братчиков О.И., Акимов А.И., Жилиева Ю.А. Совершенствование выбора хирургической тактики у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):138–49. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-138-149

Improving the choice of surgical tactics in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia

I.G. Leshchenko^{1, 2}, O.I. Bratchikov³, A.I. Akimov², Yu.A. Zhilyaeva⁴

¹Department of Surgical Diseases with a Course of Urology, Medical University "Reaviz"; 227 Chapaevskaya St., Samara 443001, Russia;

²First Research Institute of Clinical Gerontology and Rehabilitation of War Veterans, Medical University "Reaviz"; 227 Chapaevskaya St., Samara 443001, Russia;

³The Department of Urology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 3 Karla Marksa St., Kursk 305041, Russia;

⁴Department of Internal Diseases, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 3 Karla Marksa St., Kursk 305041, Russia

Contacts: Igor Georgievich Leshchenko moli51@mail.ru

Background. The analysis of modern scientific literature indicates that if the list of indications for elective surgery in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) meets the requirements of urological practice, then the contraindications for this operation clearly do not correspond to them.

Aim. Based on the current list of contraindications to elective surgery in geriatric patients with BPH, to develop rational surgical tactics aimed at reducing the frequency and severity of postoperative complications and deaths.

Materials and methods. Examination and treatment of 295 geriatric patients with stage 2 BPH (main group A) who underwent planned transurethral resection of the prostate or transpositional adenectomy in the period from 2007 to 2015 at the Samara Regional Clinical Hospital of War Veterans (the clinical base of the First Research Institute of Clinical Gerontology and Rehabilitation of War Veterans of the Medical University "Reaviz"). During this period, 116 geriatric patients with stage 2 BPH (main group B) using the author's list of contraindications, elective surgery was contraindicated. They underwent conservative treatment. The control group consisted of 344 geriatric patients with stage 2 BPH who underwent elective transurethral resection of the prostate or transpositional adenectomy in the same Hospital from 2000 to 2006, taking into account the contraindications to these operations that existed at that time. The age of patients in all groups was from 60 to 89 years.

Results. The use of this list made it possible to establish among 116 patients (main group B) excretory absolute contraindications to surgery were performed in 48.3 % of patients, relative present contraindications of the second – in 33.6 %, temporary contraindications of rendering – in 13.8 %, a special contraindication to transurethral resection of the prostate – in 1.7 %, special contraindications to transvesical adenectomy – in 2.6 %, which contributed to the prevention of possible postoperative complications and deaths among them.

Conclusion. The clinical expediency of using the author's approach to the choice of surgical tactics, taking into account contraindications to elective surgery in geriatric patients of the main group A, compared with patients of the control group, consisted in reducing of postoperative complications and deaths and increasing of good immediate treatment results among them.

Keywords: geriatric patients, benign prostatic hyperplasia, contraindications to elective surgery

For citation: Leshchenko I.G., Bratchikov O.I., Akimov A.I., Zhilyaeva Yu.A. Improving the choice of surgical tactics in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):138–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-138-149

Введение

Актуальность проблемы выбора хирургической тактики у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) обусловлена тем, что высокая заболеваемость ДГПЖ связана с ростом частоты этой патологии и увеличением продолжительности жизни мужчин. На сегодняшний день такие виды плановых операций, как трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) и чреспузырная аденомэктомия (ЧПАЭ) обеспечивают самую большую вероятность уменьшения симптоматики и уродинамических нарушений у гериатрических пациентов с ДГПЖ. Помимо этого, они остаются наилучшими плановыми оперативными вмеша-

тельствами для гериатрических пациентов, у которых имеются серьезные осложнения ДГПЖ [1–4].

Анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что, если перечень показаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ отвечает требованиям урологической практики, то противопоказания к этой операции явно им не соответствуют [1, 4, 5].

Цель исследования — на основании современного подхода к определению противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ разработать рациональную хирургическую тактику, направленную на снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 295 гериатрических пациентов с ДГПЖ II стадии (основная группа А), которым в период с 2007 по 2015 г. были выполнены плановые ТУРП с использованием однополярного резектоскопа Шторца или ЧПАЭ в Самарском областном клиническом госпитале ветеранов войн (научная и клиническая база Первого НИИ клинической геронтологии и реабилитации ветеранов войн Медицинского университета «Ревиз»). В этот период 116 гериатрическим пациентам (основная группа Б) плановая операция была противопоказана на основании авторского перечня противопоказаний. Этим пациентам проведено консервативное лечение. Контрольную группу составили 344 гериатрических пациента с ДГПЖ II стадии, которым выполнили плановую ТУРП или ЧПАЭ в том же госпитале в период с 2000 по 2006 г. с учетом существующих в то время противопоказаний к этим плановым операциям. Возраст пациентов всех групп варьировал от 60 до 89 лет.

В зависимости от выявленных сопутствующих заболеваний пациентам проводили тщательную предоперационную подготовку с применением всего арсенала медикаментозной и немедикаментозной терапии.

В работе использован метод решения проблемы многокритериальности, когда разрозненные качественные показатели (сопутствующие заболевания — противопо-

казания к плановым операциям) можно объединить в один обобщенный количественный показатель — прогностический коэффициент (ПК), выраженный в баллах и отражающий 2 варианта в выборе хирургической тактики: пациенту можно выполнить плановую операцию или она противопоказана [6, 7].

Клиническую эффективность авторского подхода к выбору хирургической тактики с учетом нового перечня противопоказаний оценивали путем сравнения числа общих и местных послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также непосредственных результатов лечения у пациентов основной группы А и контрольной группы с использованием статистических методов на основе расчета критерия Стьюдента. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Для сравнения долей применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

Перечень противопоказаний к плановой операции и их балльная оценка, определяющая выбор лечебной тактики у гериатрических пациентов с ДГПЖ, представлены в табл. 1. Методика определения хирургической тактики при плановых операциях у данной категории пациентов на основании учета ПК представлена в табл. 2.

Таблица 1. Перечень противопоказаний к плановой операции и их балльная оценка, определяющая выбор лечебной тактики у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Table 1. List of contraindications for planned surgery and their scoring determining selection of treatment tactics in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia

Категория противопоказаний Counterindication category	Структура и тяжесть заболеваний Structure and severity of disorders	Баллы Score	Лечебная тактика Treatment tactics
Абсолютные противопоказания (заболевания в стадии декомпенсации) Absolute contraindications (decompensated diseases)	Перенесенный инфаркт миокарда в первые 6 мес Myocardial infarction in the first 6 months	–2	Плановая операция противопоказана Planned surgery is contraindicated
	Нестабильная стенокардия Unstable angina	–2	
	Гипертоническая болезнь III степени Grade III hypertensive disease	–2	
	Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular disease	–2	
	Выраженные последствия острого нарушения мозгового кровообращения Severe consequences of acute cerebrovascular disease	–2	
	Интеллектуально-мнестические нарушения Cognitive impairment	–2	
	Сенильное слабоумие Senile dementia	–2	



Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Категория противопоказаний Counterindication category	Структура и тяжесть заболеваний Structure and severity of disorders	Баллы Score	Лечебная тактика Treatment tactics
Абсолютные противопоказания (заболевания в стадии декомпенсации) Absolute counterindications (decompensated diseases)	Дисциркуляторная энцефалопатия III степени Grade III dyscirculatory encephalopathy	–2	Плановая операция противопоказана Planned surgery is contraindicated
	Деменция Dementia	–2	
	Психоорганический синдром Psychoorganic syndrome	–2	
	Хроническая обструктивная болезнь легких IV стадии Stage IV chronic obstructive pulmonary disease	–2	
	Бронхиальная астма тяжелого течения Severe bronchial asthma	–2	
	Хроническая дыхательная недостаточность III степени Grade III chronic pulmonary failure	–2	
	Декомпенсированный сахарный диабет Decompensated diabetes mellitus	–2	
	Хроническая болезнь почек IV–V стадии Stage IV–V chronic kidney disease	–2	
	Гиперацидный гастрит Hyperacidic gastritis	–2	
	Язва желудка в стадии обострения Acute gastric ulcer	–2	
	Язва двенадцатиперстной кишки в стадии обострения Acute duodenal ulcer	–2	
	Некорригируемые нарушения свертываемости крови Uncorrectable blood clotting disorders	–2	
	Циррозы печени с явлениями портальной гипертензии Liver cirrhosis with portal hypertension	–2	
	Хронический пиелонефрит в активной фазе Active chronic pyelonephritis	–2	
Относительные противопоказания (заболевания в стадии субкомпенсации) Relative counterindications (partially compensated diseases)	Дисциркуляторная энцефалопатия II степени Grade II dyscirculatory encephalopathy	–1	При переводе заболеваний в стадию компенсации выполняют плановую операцию. При отсутствии положительного эффекта от предоперационной подготовки плановая операция противопоказана Planned surgery is performed after disease is compensated. In the absence of positive effect of preoperative preparation, planned surgery is contraindicated
	Гипертоническая болезнь II степени Grade II hypertensive disease	–1	
	Бронхиальная астма средней тяжести Intermediate severity bronchial asthma	–1	
	Обострение хронического бронхита Aggravated chronic bronchitis	–1	
	Хроническая дыхательная недостаточность II степени Grade II chronic pulmonary failure	–1	

Окончание табл. 1

End of table 1

Категория противопоказаний Counterindication category	Структура и тяжесть заболеваний Structure and severity of disorders	Баллы Score	Лечебная тактика Treatment tactics
Относительные противопоказания (заболевания в стадии субкомпенсации) Relative counterindications (partially compensated diseases)	Хроническая обструктивная болезнь легких II–III стадии Stage II–III chronic obstructive pulmonary disease	–1	При переводе заболеваний в стадию компенсации выполняют плановую операцию. При отсутствии положительного эффекта от предоперационной подготовки плановая операция противопоказана Planned surgery is performed after disease is compensated. In the absence of positive effect of preoperative preparation, planned surgery is contraindicated
	Повышенная желудочная кислотность Elevated gastric acidity	–1	
	Эрозивный эзофагит Erosive esophagitis	–1	
	Эрозивный гастрит Erosive gastritis	–1	
	Эрозивный дуоденит Erosive duodenitis	–1	
	Хроническая болезнь почек IIIБ стадии Stage IIIБ chronic kidney disease	–1	
Временные противопоказания Temporary counterindications	Острые гнойно-воспалительные процессы кожи и подкожной жировой клетчатки (фурункул, фурункулез, карбункул, флегмона, абсцесс) Acute purulent inflammatory processes of the skin and subcutaneous tissue (furunculus, furunculosis, carbuncles, phlegmon, abscess)	–0,5	При излечении этих заболеваний выполняют плановую операцию. При отсутствии выздоровления плановая операция противопоказана If the diseases are cured, planned surgery is performed. In the absence of healing, surgery is contraindicated
	Острая инфекционная пневмония Acute infectious pneumonia	–0,5	
	Внутрибольничная пневмония Hospital pneumonia	–0,5	
	Вирусная респираторная инфекция Viral respiratory infection	–0,5	
	Инфицированные раны мягких тканей Infected wounds of the soft tissues	–0,5	
	Острые тромбозы вен конечностей Acute thrombophlebitis of the veins in the limbs	–0,5	
Специальное противопоказание к ТУРП Special counterindication for TURP	Невозможность помещения пациента в урологическое кресло из-за анкилоза тазобедренных суставов Impossibility of patient placement in the urological chair due to ankylosis of the hip joints	–1	Выполняют ЧПАЭ TVAE is performed
Специальные противопоказания к ЧПАЭ Special counterindications for TVAE	Калькулезный простатит Calculus prostatitis	–1	Выполняют ТУРП TURP is performed
	Склероз предстательной железы Prostatic sclerosis	–1	
	Преобладание стромального компонента в ткани аденомы предстательной железы Predominance of stromal component in prostate adenoma tissue	–1	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5: ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы; ЧПАЭ – чреспузырная аденомэктомия.

Note. Here and in table 2, 3, 5: TURP – transurethral resection of the prostate; TVAE – transvesical adenomectomy.

Таблица 2. Методика определения хирургической тактики при плановых операциях у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основании учета прогностического коэффициента (ПК)

Table 2. Determination of surgical tactics for planned surgeries in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia based on prognostic coefficient (PC)

Категория противопоказаний Counterindication category	Результат первичного обследования Result of primary examination		Результат после предоперацион- ной подготовки Result after preoperative preparation		Лечебная тактика Treatment tactics
	Описание Description	ПК, баллы PC, points	Описание Description	ПК, баллы PC, points	
Абсолютные противопоказания (1 и более сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации) Absolute counterindications (1 or more concomitant decompensated diseases)	Выявлены 1 и более сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации 1 or more concomitant decompensated diseases are diagnosed	–2 и меньше –2 or less	Без клинического эффекта No clinical effect	–2 и меньше –2 or less	Плановая операция противопоказана Planned surgery is contraindicated
Относительные противопоказания (1 и более сопутствующих заболеваний в стадии субкомпенсации) Relative counterindications (1 or more concomitant partially compensated diseases)	Выявлены 1 и более сопутствующих заболеваний в стадии субкомпенсации 1 or more concomitant partially compensated diseases are diagnosed	–1 и меньше –1 or less	Без клинического эффекта No clinical effect	–1 и меньше –1 or less	Плановая операция противопоказана Planned surgery is contraindicated
			Заболевания перешли в стадию компенсации Diseases are compensated	0	Выполняют плановую операцию Planned surgery is performed
Временные противопоказания (1 и более сопутствующих заболеваний) Temporary counterindications (1 or more concomitant diseases)	Выявлены 1 и более сопутствующих заболеваний 1 or more concomitant disorders are diagnosed	–0,5 и меньше –0,5 or less	Заболевания не вылечены Diseases not cured	–0,5 и меньше –0,5 or less	Плановая операция противопоказана Planned surgery is contraindicated
			Заболевания вылечены Diseases cured	0	Выполняют плановую операцию Planned surgery is performed
Специальное противопоказание к ТУРП Special counterindication for TURP	Выявлено специальное противопоказание к ТУРП Special counterindication to TURP is diagnosed	–1	–	–	Выполняют ЧПАЭ TVAE is performed
Специальные противопоказания к ЧПАЭ Special counterindications for TVAE	Выявлены 1 и более специальных противопоказаний к ЧПАЭ 1 or more special counterindications for TVAE are diagnosed	–1 и меньше –1 or less	–	–	Выполняют ТУРП TURP is performed

В табл. 3 отражены сведения о 116 гериатрических пациентах с ДГПЖ (основная группа Б), которым плановая операция была противопоказана или изменена методика ее выполнения с учетом авторского перечня противопоказаний.

Предложенный способ определения лечебной тактики при плановых операциях у гериатрических пациентов с ДГПЖ на основании учета ПК поясняется примерами из практики.

Таблица 3. Сведения о гериатрических пациентах с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (основная группа Б), которым плановая операция была противопоказана или изменена ее методика с учетом авторского перечня противопоказаний ($n = 116$)

Table 3. Data on geriatric patients with benign prostatic hyperplasia (treatment group B) who had counterindications for planned surgery or for whom the technique of planned surgery was modified taking into account the authors' list of counterindications ($n = 116$)

Категория противопоказаний Counterindication category	Структура и тяжесть заболеваний Structure and severity of the disorders	Число пациентов Number of patients
Абсолютные противопоказания к плановой операции Absolute counterindications for planned surgery	Бронхиальная астма тяжелого течения Severe bronchial asthma	13
	Перенесенный инфаркт миокарда в первые 6 мес Myocardial infarction in the first 6 months	5
	Гипертоническая болезнь III степени Grade III hypertensive disease	15
	Хронический пиелонефрит в активной фазе Active chronic pyelonephritis	12
	Язва двенадцатиперстной кишки в стадии обострения Acute duodenal ulcer	11
	Всего пациентов Total number of patients	56 (48,3 %)
Относительные противопоказания к плановой операции Relative counterindications for planned surgery	Бронхиальная астма средней тяжести Intermediate severity bronchial asthma	3
	Обострение хронического бронхита Aggravated chronic bronchitis	4
	Повышенная желудочная кислотность Elevated gastric acidity	3
	Гипертоническая болезнь II степени Grade II hypertensive disease	9
	Хроническая дыхательная недостаточность II степени Grade II chronic pulmonary failure	8
	Эрозии пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки Erosions of the esophagus, stomach, duodenum	7
Временные противопоказания к плановой операции Temporary counterindications for planned surgery	Хроническая болезнь почек IIIБ стадии Stage IIIB chronic kidney disease	5
	Всего пациентов Total number of patients	39 (33,6 %)
	Флегмона подкожной жировой клетчатки Phlegmon of the subcutaneous tissue	3
	Карбункул шеи Neck carbuncles	1
	Вирусная респираторная инфекция Viral respiratory infection	7
	Инфицированные раны мягких тканей Infected wounds of the soft tissues	4
Специальное противопоказание к ТУРП Special counterindication for TURP	Острый тромбоз вен нижних конечностей Acute thrombophlebitis of the leg vein	1
	Всего пациентов Total number of patients	16 (13,8 %)
Специальное противопоказание к ЧПАЭ Special counterindications for TVAE	Невозможность помещения пациента в урологическое кресло из-за анкилоза тазобедренных суставов Impossibility of patient placement in the urological chair due to ankylosis of the hip joints	2 (1,7 %)
	Преобладание стромального компонента в ткани аденомы предстательной железы Predominance of stromal component in prostate adenoma tissue	3 (2,6 %)

Клинический пример 1. Пациент К., 83 лет (основная группа А), поступил в урологическое отделение с жалобами на учащенное ночное мочеиспускание (до 4 раз), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. После проведенного обследования установлен диагноз: ДГПЖ II стадии, послеоперационная вправимая вентральная грыжа среднего размера, вторичный хронический латентный пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность стадии 0. Хроническая болезнь почек ПББ стадии (ПК = -1 балл). Атеросклероз мозговых артерий. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии (ПК = -1 балл). Гипертоническая болезнь II стадии (ПК = -1 балл). Эрозивный гастрит (ПК = -1 балл). Двусторонний анкилоз тазобедренных суставов, нарушение функции суставов III стадии (специальное противопоказание к ТУРП (ПК = -1 балл)).

Суммарный ПК при поступлении равен -5 баллов. Пациенту на момент поступления плановая операция противопоказана, рекомендовано провести комплексную предоперационную подготовку.

Консультирован урологом, хирургом, травматологом, терапевтом, неврологом.

В течение 10 дней проведено предоперационное медикаментозное лечение, включающее кардиотропную, гипотензивную, ноотропную и антисекреторную терапию (таблетированный омепразол по 20 мг утром и вечером).

После проведенного лечения хроническую болезнь почек ПББ стадии, дисциркуляторную энцефалопатию II стадии, гипертоническую болезнь II стадии из стадии декомпенсации удалось перевести в стадию компенсации (соответственно, ПК = 0 баллов).

При повторной эзофагогастродуоденоскопии установлено, что геморрагии в желудке эпителизировались. Хромогастроскопия: гипохлоргидрия (ПК = 0 баллов).

В итоге после предоперационной подготовки ПК составил -1 балл за счет специального противопоказания к ТУРП — невозможности помещения пациента в урологическое кресло из-за анкилоза тазобедренных суставов III стадии. Определено, что пациенту можно выполнить ЧПАЭ.

Выполнена симультанная операция: двусторонняя вазорезекция, ЧПАЭ, пластика послеоперационной вентральной грыжи. Послеоперационный период протекал без осложнений.

На фоне проведенного лечения мочеиспускание самостоятельное, дизурических явлений нет. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример 2. Пациент Р., 87 лет (основная группа Б), поступил в урологическое отделение с жалобами на учащенное ночное мочеиспускание (до 6 раз), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. После проведенного обследования установлен диагноз: ДГПЖ II стадии, перенесенный инфаркт миокарда 5-месячной давности (ПК = -2 балла). Гипертоническая болезнь III стадии (ПК = -2 балла). Обострение хронического бронхита (ПК = -1 балл). Атеросклероз сосудов головного мозга.

Дисциркуляторная энцефалопатия II степени (ПК = -1 балл). Распространенный остеохондроз, вертеброгенный болевой синдром.

Суммарный ПК при поступлении равен -6 баллов. Пациенту противопоказана плановая операция, рекомендовано комплексное консервативное лечение.

Консультирован урологом, терапевтом, неврологом.

В течение 11 дней получал лечение: диета, фурагин, эналаприл, кардиаск, кардикет, бромгексин, карболен, амброксол, витаминные капли в глаза, никотиновая кислота, кетонал, супрастин, отвар травы термопсиса, цефтриаксон, физиотерапевтическое лечение.

После проведенного лечения обострение хронического бронхита и дисциркуляторную энцефалопатию II степени из стадии декомпенсации удалось перевести в стадию компенсации (соответственно, ПК = 0 баллов). Однако перенесенный инфаркт миокарда 5-месячной давности (ПК = -2 балла) и по-прежнему сохраняющаяся гипертоническая болезнь III стадии (ПК = -2 балла) с суммарным ПК -4 балла были противопоказанием к плановой операции.

Выписан в относительно удовлетворительном состоянии. Лечебные рекомендации: наблюдение и лечение у уролога, невролога и терапевта по месту жительства.

В табл. 4 отражены данные о послеоперационных осложнениях (общих и местных) и летальных исходах у гериатрических пациентов с ДГПЖ основной А и контрольной группы.

Представленные в табл. 4 показатели говорят о том, что по сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов основной группы А отмечается статистически значимая разница как по общим и местным послеоперационным осложнениям ($p_{1,2} < 0,01$), так и по летальным исходам ($p_{1,2} < 0,05$).

Непосредственные результаты лечения гериатрических пациентов изучены исходя из следующих критериев: к хорошим отнесены результаты, при которых лечение проведено без осложнений; к удовлетворительным — когда возникли осложнения, которые удалось достаточно быстро купировать, выписав пациента в удовлетворительном состоянии; к плохим результатам отнесены летальные исходы и тяжелые послеоперационные осложнения (инфаркт миокарда, послеоперационная пневмония и др.).

Анализ непосредственных результатов лечения пациентов основной группы А и контрольной группы приведен в табл. 5.

Как видно из табл. 5, хорошие непосредственные результаты лечения пациентов основной группы А как после ЧПАЭ, так и после ТУРП были статистически значимо лучше, чем у пациентов контрольной группы ($p_{1,3} < 0,001$, $\chi^2 = 33,9$ и $p_{2,4} < 0,001$, $\chi^2 = 21,7$ соответственно).

Удовлетворительных непосредственных результатов было статистически значимо больше как после ЧПАЭ,

Таблица 4. Послеоперационные осложнения (общие и местные) и летальность у гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы основной А и контрольной групп (n = 639)

Table 4. Postoperative complications (general and local) and mortality in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia in the treatment group A and control group (n = 639)

№	Группа пациентов Patient group	Результат лечения Treatment outcome	
		Послеоперационные осложнения, n (%) Postoperative complications, n (%)	Летальные исходы, n (%) Patient death, n (%)
1	Контрольная (n = 344) Control (n = 344)	123 (35,7)	14 (4,06)
2	Основная А (n = 295) Treatment A (n = 295)	34 (11,5)	6 (2,03)
Значимость различий Significance level		$p_{1,2} < 0,01$	$p_{1,2} < 0,05$

Таблица 5. Непосредственные результаты лечения гериатрических пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (n = 639)

Table 5. Short-term treatment outcomes in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia (n = 639)

№	Группа пациентов Patient group	Результат лечения Treatment outcome		
		Хороший, n (%) Good, n (%)	Удовлетворительный, n (%) Satisfactory, n (%)	Плохой, n (%) Poor, n (%)
1	Контрольная после ЧПАЭ (n = 279) Control after TVAE (n = 279)	169 (60,6)	67 (24,0)	43 (15,4)
2	Контрольная после ТУРП (n = 65) Control after TURP (n = 65)	35 (53,8)	25 (38,5)	5 (7,7)
3	Основная А после ЧПАЭ (n = 173) Treatment A after TVAE (n = 173)	150 (86,7)	19 (11,0)	4 (2,3)
4	Основная А после ТУРП (n = 122) Treatment A after TURP (n = 122)	105 (86,1)	10 (8,2)	7 (5,7)
Сопоставимость Compatibility		$p_{1,3} < 0,001$ $\chi^2 = 33,9$ $p_{2,4} < 0,001$ $\chi^2 = 21,7$	$p_{1,3} = 0,001$ $\chi^2 = 10,9$ $p_{2,4} < 0,001$ $\chi^2 = 23,6$	$p_{1,3} < 0,001$ $\chi^2 = 18,3$ $p_{2,4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,042$

так и после ТУРП у пациентов контрольной группы по сравнению с пациентами основной группы А ($p_{1,3} = 0,001$, $\chi^2 = 10,9$ и $p_{2,4} < 0,001$, $\chi^2 = 23,6$ соответственно).

Плохих непосредственных результатов лечения после ЧПАЭ было больше среди пациентов контрольной группы по сравнению с пациентами основной группы А ($p_{1,3} < 0,001$, $\chi^2 = 18,3$), а после ТУРП статистически значимой разницы между пациентами обеих групп не отмечено ($p_{2,4} > 0,05$, $\chi^2 = 0,042$).

Обсуждение

В настоящее время отечественные урологи используют в клинической практике противопоказания к операциям у пациентов с ДГПЖ, изложенные в национальном руководстве Н.А. Лопаткина и соавт. [1]. Применение на практике этих рекомендаций позволило повысить эффективность лечения пациентов с ДГПЖ. Однако перечень этих противопоказаний нуждается в определенной коррекции, что обусловлено следующими обстоятельствами: в этих рекомендациях

представлен неполный перечень абсолютных и относительных противопоказаний к плановой операции; отсутствуют временные и специальные противопоказания; не выделена группа гериатрических пациентов; не приведены статистические данные об эффективности использованных противопоказаний среди прооперированных пациентов.

В другой работе, посвященной плановым операциям у гериатрических пациентов с ДГПЖ, на наш взгляд, отражена неверная трактовка абсолютных противопоказаний, к которым относятся сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации (например, эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит), и относительных противопоказаний, к которым относятся сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (например, бронхиальная астма тяжелого течения). Кроме того, цитируемые авторы не учитывают такие группы противопоказаний, как временные и специальные противопоказания к ТУРП и ЧПАЭ. Не проведен статистический анализ, отражающий эффективность использованных в урологической практике противопоказаний у прооперированных пациентов [4].

Анализ еще одной публикации в сопоставлении с настоящей показал, что к недостаткам ее относится неполный перечень абсолютных и относительных противопоказаний у гериатрических пациентов с ДГПЖ. Соответственно, не обозначена определяющая роль предоперационного выявления этих признаков в улучшении результатов хирургического лечения пожилых пациентов. Помимо этого, отсутствуют временные и специальные противопоказания к выполнению ЧПАЭ, а также данные об этих противопоказаниях при применении широко используемой ТУРП. Не представлен статистический анализ данных об эффективности использованных в клинической практике противопоказаний у прооперированных пациентов [5].

Таким образом, становится очевидным, что в настоящее время существующие критерии противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ не могут в полной мере удовлетворять запросам урологической практики. В связи с этим мы провели собственное системное междисциплинарное исследование для определения противопоказаний к плановым операциям у гериатрических пациентов с ДГПЖ, поскольку у них чаще встречается полиморбидность в урологической и других системах организма [2, 3, 8–11]. Следует отметить, что на сегодняшний день такие виды плановых операций, как ТУРП и ЧПАЭ, обеспечивают самую большую вероятность уменьшения симптоматики и уродинамических нарушений у пациентов с ДГПЖ [2, 3, 8, 10, 12–14].

Для решения этой проблемы нам представлялось необходимым на основе междисциплинарного подхода повысить достоверность и информативность

современного перечня противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ; создать возможность более четкого выявления пациентов, которым эта операция противопоказана в связи с высоким риском развития послеоперационных осложнений и летальных исходов; своевременно назначать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и снижение частоты развития этих осложнений; разработать доступный каждому урологу алгоритм выбора лечебной тактики с учетом ПК (выраженного в баллах, выведенных эмпирическим путем на основе метода решения проблемы многокритериальности), позволяющего сделать заключение по 2 вариантам хирургической тактики: пациенту можно выполнить плановую операцию либо она противопоказана.

Существенные отличия нашего подхода к выбору хирургической тактики у гериатрических пациентов с ДГПЖ от более ранних разработок [1, 4, 5] состоят в том, что в нем использованы новые критерии абсолютных и относительных противопоказаний, впервые выделены временные и специальные противопоказания и с учетом ПК можно выбрать адекватную индивидуальную хирургическую тактику в отношении выполнения плановой операции.

Реализация на практике вышеизложенного подхода позволила нам добиться высокого клинического эффекта у 295 прооперированных гериатрических пациентов и выявить обоснованные противопоказания к плановой операции у 116 гериатрических пациентов, что способствовало профилактике среди них возможных послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Выводы

1. Хирургическая тактика, основанная на авторском перечне противопоказаний, состоит в том, что пациентам с абсолютными противопоказаниями плановая операция противопоказана; пациентам с относительными противопоказаниями при переводе сопутствующих заболеваний из стадии субкомпенсации в стадию компенсации или с временными противопоказаниями при излечении соответствующих заболеваний выполняют плановую операцию; пациентам со специальными противопоказаниями к ЧПАЭ выполняют ТУРП, а со специальным противопоказанием к ТУРП выполняют ЧПАЭ.

2. Применение данного перечня среди 116 гериатрических пациентов с ДГПЖ позволило установить абсолютные противопоказания к плановой операции у 48,3 % пациентов, относительные противопоказания — у 33,6 %, временные — у 13,8 %, специальное противопоказание к ТУРП — у 1,7 %, специальные противопоказания к ЧПАЭ — у 2,6 %, что способствовало профилактике у этих пациентов возможных послеоперационных осложнений и летальных исходов.

3. Клиническая целесообразность использования авторского подхода к выбору хирургической тактики с учетом противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ обусловлена тем, что по сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов основной группы А определялась статистически значимая разница как по общим и местным послеоперационным осложнениям ($p_{1,2} < 0,01$), так и по летальным исходам ($p_{1,2} < 0,05$); кроме того, хоро-

шие непосредственные результаты лечения были статистически значимо лучше (соответственно, $p_{1,3} < 0,001$, $\chi^2 = 33,9$ и $p_{2,4} < 0,001$, $\chi^2 = 21,7$).

4. Новый перечень противопоказаний к плановой операции у гериатрических пациентов с ДГПЖ можно рекомендовать для более широкого внедрения в урологическую практику, что будет способствовать улучшению качества лечения этой категории пациентов.

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

1. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
Urology. National Guide. Ed. by N.A. Lopatkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1024 p. (In Russ.).
2. Практическая урология. Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432 с.
Practical urology. Ed. by P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 432 p. (In Russ.).
3. Rendon R.A., Mason R.J., Marzouk K. et al. Canadian Urological Association guidelines for prostate screening and early diagnosis. *Can Urol Assoc J* 2017;11:298–309.
4. Яковлев О.Г., Лещенко И.Г., Сливкин В.В. Симультантные урологические операции у ветеранов войн. Монография. Самара: Азимут, 2012. 216 с.
Yakovlev O.G., Leshchenko I.G., Slivkin V.V. Simultaneous urological operations in war veterans. Monograph. Samara: Azimut, 2012. 216 p. (In Russ.).
5. Шатохина И.В. Симультантные операции у больных пожилого и старческого возраста с аденомой предстательной железы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов: 2013. 21 с.
Shatokhina I.V. Simultaneous operations in elderly and senile patients with prostate adenoma. Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Saratov: 2013, 21 p. (In Russ.).
6. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука; 1976. 279 с.
Adler Yu.P., Markova E.V., Granovsky Yu.V. Experiment planning in the search for optimal conditions. Moscow: Nauka, 1976. 279 p. (In Russ.).
7. Саркисян С.А. Многокритериальные задачи принятия решения. В кн.: Теория прогнозирования и принятия решения. Под ред. С.А. Саркисяна. М., 1977. С. 327–345.
Sarkisyan S.A. Multicriteria decision-making problems. In: Theory of forecasting and decision-making. Ed. by S.A. Sarkisyan. Moscow, 1977. P. 327–345. (In Russ.).
8. Интегративная урология. Руководство для врачей. Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: Медфорум, 2014. 432 с.
Integrative urology. A guide for doctors. Ed. by P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev. Moscow: Medforum, 2014. 432 p. (In Russ.).
9. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптоматические нарушения мочевого пузыря и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Урология 2017;3(Suppl):4–18.
DOI: 10.18565/urol.2017.3-supplement.4-18
10. Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Ходырева Л.А. и др. Качество жизни пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей после перенесенной ТУРП по поводу ДГПЖ. Урология 2018;1:53–61. DOI: 10.18565/urology.2018.1.53-61
Pushkar D.Yu., Bernikov A.N., Khodyreva L.A. et al. Quality of life of patients with lower urinary tract symptoms after undergoing TURP for BPH. *Urologiya* 2018;1:53–61. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.1.53-61
11. Брискин Б.С. Гериатрические аспекты хирургии. В кн.: Клиническая хирургия: нац. руководство. Под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 467–477.
Briskin B.S. Geriatric aspects of surgery. In: Clinical surgery: national manual. Ed. by V.S. Savelyev, A.I. Kiriyenko. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. P. 467–477. (In Russ.).
12. Камалов А.А., Сорокин Н.И., Дзитиев В.К. и др. Ближайшие результаты эндоскопической энуклеации гиперплазии простаты. Материалы XIX Конгресса Российского общества урологов. Ростов-на-Дону, 2019. С. 113–114.
Kamalov A.A., Sorokin N.I., Dzitiev V.K. et al. Immediate results of endoscopic enucleation of prostate hyperplasia. Proceedings of the XIX Congress of the Russian Society of Urologists. Rostov-on-Don, 2019. P. 113–114. (In Russ.).
13. Симбердеев Р.Р., Цариченко Д.Г., Давыдов Д.С. и др. Монополярная энуклеация гиперплазии предстательной железы. Наш опыт. Материалы XIX Конгресса Российского общества урологов. Ростов-на-Дону, 2019. С. 111–112.
Simberdeev R.R., Tsarichenko D.G., Davydov D.S. et al. Monopolar enucleation of prostatic hyperplasia. Our experience. Proceedings of the XIX Congress of the Russian Society of Urologists. Rostov-on-Don, 2019. P. 111–112. (In Russ.).
14. Зимичев А.А., Пикалов С.М., Гусев Д.О. и др. Стратегия выбора объема хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Медико-фармацевтический журнал «Пuls» 2020;22(5):115–20.
DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-115-120
Zimichev A.A., Pikalov S.M., Gusev D.O. et al. The strategy of choosing the volume of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Medico-farmatsevticheskiy zhurnal "Puls"* = Medical & Pharmaceutical Journal "Puls" 2020;22(5):115–20. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-115-120



Вклад авторов

И.Г. Лещенко: разработка дизайна исследования, анализ данных, обзор публикаций по теме работы, написание текста статьи;

О.И. Братчиков: анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

А.И. Акимов: обследование пациентов, анализ полученных данных;

Ю.А. Жилыева: обзор публикаций по теме работы, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.G. Leshchenko: research design development, data analysis, review of publications on the topic of the work, article writing;

O.I. Bratchikov: analysis of the data obtained, scientific editing of the article;

A.I. Akimov: examination of patients, analysis of the data obtained;

Y. A. Zhilyaeva: review of publications on the topic of the work, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Г. Лещенко / I.G. Leshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-2877-2219>

О.И. Братчиков / O.I. Bratchikov: <https://orcid.org/0000-0002-0906-9851>

А.И. Акимов / A.I. Akimov: <https://orcid.org/0000-0001-8699-9561>

Ю.А. Жилыева / Y.A. Zhilyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3844-6062>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. В работе с пациентами соблюдали этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последний пересмотр: Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике при ЧУОО ВО медицинский университет «Реавиз».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. In working with patients, the ethical principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association were observed (last revision: Fortaleza, Brazil, October 2013). All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The protocol of the study was approved by the Committee on biomedical ethics at the Medical University "Reaviz".

Связь между уровнем цитокинов семенной плазмы и астенозооспермией у бесплодных мужчин

А.А. Мурадян¹, С.И. Гамидов^{1,2}, А.Ю. Попова², Р.И. Овчинников³, Т.В. Шатылко²

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

²отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³Российско-финский центр репродуктивной медицины «СкайФерт»; Россия, 119192 Москва, Мичуринский пр-кт, 7

Контакты: Артем Арутюнович Мурадян artemmuradian777@gmail.com

Введение. Нарушение мужской фертильности может иметь различные причины, одной из которых является снижение подвижности сперматозоидов. В патогенезе астенозооспермии могут быть задействованы некоторые биоактивные вещества, в частности цитокины.

Цель исследования – оценить количество наиболее изученных на сегодняшний день цитокинов в эякуляте бесплодных мужчин с нормозооспермией и пациентов с астенозооспермией.

Материалы и методы. Мы обследовали 38 бесплодных пациентов с нормозооспермией и 10 мужчин с астенозооспермией, сопоставимых по возрасту. Всем участникам исследования были выполнены спермограмма и анализ на определение количества цитокинов в семенной плазме: интерлейкинов 1β, 2, 4–8, 10, 12, 13, 17, G-CSF, GM-CSF, интерферона γ, MCP-1, MIP-1β и фактора некроза опухоли α. Затем методами непараметрической статистики проанализировали связь между уровнем вышеуказанных цитокинов и наличием астенозооспермии.

Результаты. Нам удалось выяснить, что существует связь между концентрацией интерлейкинов 6, 8 и MIP-1β и подвижностью сперматозоидов.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, имеют ли данные биоактивные медиаторы воспаления потенциальную значимость для использования в качестве мишеней при лечении мужского бесплодия.

Ключевые слова: цитокины, медиаторы воспаления, астенозооспермия, спермограмма, мужское бесплодие, интерлейкин 6, интерлейкин 8, MIP-1β

Для цитирования: Мурадян А.А., Гамидов С.И., Попова А.Ю. и др. Связь между уровнем цитокинов семенной плазмы и астенозооспермией у бесплодных мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):150–6. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-150-156

Relationship between seminal plasma cytokine levels and asthenozoospermia in infertile men

A.A. Muradian¹, S.I. Gamidov^{1,2}, A.U. Popova², R.I. Ovchinnikov³, T.V. Shatylo²

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

²Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

³Russian-Finnish Center for Reproductive Medicine “SkyFert”; 7 Michurinskiy Ave., Moscow 119192, Russia

Contacts: Artem Arutunovich Muradian artemmuradian777@gmail.com

Background. Violation of male fertility can have various causes, one of which is a decrease in sperm motility. In the pathogenesis of asthenozoospermia, some bioactive substances, in particular cytokines, may be involved.

Aim. To estimate the number of the most studied cytokines to date in the ejaculate of infertile men with normozoospermia and patients with asthenozoospermia.

Materials and methods. We examined 38 infertile patients with normozoospermia and 10 men with asthenozoospermia, comparable in age. All participants in the study were performed a spermogram and an analysis to determine the amount of the cytokines in seminal plasma, such as interleukins 1 β , 2, 4–8, 10, 12, 13, 17, G-CSF, GM-CSF, interferon γ , MCP-1, MIP-1 β and tumor necrosis factor α . Then, using nonparametric statistics, the relationship between the level of the above cytokines and the presence of asthenozoospermia was analyzed.

Results. As a result, we were able to find out that there is a relationship between the concentration of interleukin 6, interleukin 8 and MIP-1 β and sperm motility.

Conclusion. Further research is needed to assess whether these bioactive inflammatory mediators have potential relevance for use as targets in the treatment of male infertility.

Keywords: cytokines, inflammatory mediators, asthenozoospermia, spermogram, male infertility, interleukin 6, interleukin 8, MIP-1 β

For citation: Muradian A.A., Gamidov S.I., Popova A.U. et al. Relationship between seminal plasma cytokine levels and asthenozoospermia in infertile men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):150–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-150-156

Введение

Нарушение мужской фертильности может иметь различные причины, одной из которых является снижение подвижности сперматозоидов — астенозооспермия [1]. К астенозооспермии могут приводить различные заболевания и факторы образа жизни, такие как варикоцеле, генетические сбои и хромосомные аномалии, длительное воздержание, курение и употребление алкоголя, а также наличие воспалительного процесса в органах репродуктивной системы. На сегодняшний день появляется все больше данных, подтверждающих важную роль активных форм кислорода и окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия [2, 3]. В частности, недавно было высказано предположение о том, что активные формы кислорода могут отправлять внутриклеточные сигналы, запускающие биологические эффекты цитокинов. Следовательно, эти биоактивные вещества могут играть важную связующую роль между воспалением и мужским бесплодием [4].

Цель исследования — оценить количество наиболее изученных на сегодняшний день цитокинов в эякуляте бесплодных мужчин с нормозооспермией и пациентов с астенозооспермией.

Материалы и методы

Мы обследовали 10 бесплодных мужчин с астенозооспермией и 38 бесплодных пациентов с нормозооспермией, сопоставимых по возрасту (средний возраст в обеих группах — 35 лет) и индексу массы тела (среднее значение в обеих группах — 26 кг/м²). Средняя продолжительность бесплодного брака в обеих группах составила около 3 лет. В группе мужчин с астенозооспермией у 1 пациента обнаружены лейкоциты в микроскопии секрета предстательной железы, у 2 других пациентов — наличие роста микрофлоры в посеве секрета предста-

тельной железы. В группе мужчин с нормозооспермией: 3 пациента с лейкоцитами в микроскопии секрета предстательной железы, 18 пациентов — с наличием роста микрофлоры в посеве секрета предстательной железы. В обеих группах были пациенты с лейкоцитоспермией (5 из 10 в 1-й группе, 11 из 38 во 2-й). При исследовании мазков из уретры методом полимеразной цепной реакции заболеваний, передающихся половым путем, обнаружено не было.

Критерии включения в исследование: гетеросексуальные отношения и регулярная половая жизнь, возраст более 18 лет. Критерии невключения: азооспермия, хромосомные aberrации, аномалии органов мошонки, варикоцеле, гипогонадизм, перенесенные операции на органах мошонки, онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, аутоиммунные заболевания, сифилис, синдром приобретенного иммунодефицита, гепатиты В и С, тяжелые интеркуррентные заболевания, прием лекарственных препаратов, влияющих на качество спермограммы.

Нами была проведена оценка количества наиболее изученных на сегодняшний день цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 1 β , 2–8, 10, 12, 13, 17, G-CSF, GM-CSF, интерферон γ , MCP-1, MIP-1 β , фактор некроза опухоли α (ФНО- α), в семенной плазме.

Набор пациентов для исследования проводился с 2020 по 2021 г., были использованы критерии астенозооспермии, рекомендованные руководством Всемирной организации здравоохранения по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание): минимальное референсное значение для показателя общей подвижности определено как 40 % прогрессивно подвижных и непрогрессивно подвижных сперматозоидов, минимальное референсное значение прогрессивной подвижности — 32 %.



Всем участникам исследования были выполнены спермограмма и определение количества вышеперечисленных цитокинов в семенной плазме иммуноферментным мультиплексным методом с использованием стандартной 17-плексной тест-системы Bio-Plex (США) на проточном лазерном иммуноанализаторе Bio-Plex 200 (США) с последующей обработкой полученных результатов с помощью приложения Bio-Plex Manager (США). Затем методами непараметрической статистики проанализировали связь между уровнем вышеуказанных цитокинов и наличием астенозооспермии.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В данном случае

нормальное распределение отсутствовало, и количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3) с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты

При оценке количества ИЛ были получены данные о том, что концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациентов зависит от подвижности сперматозоидов (в обоих случаях $p = 0,037$). У мужчин с нормальными показателями спермограммы концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 были следующими: 7,330 и 457,435 пг/мл соответственно; у пациентов с астенозооспермией они составили 17,730 и 637,69 пг/мл соответственно. Таким образом, были установлены статистически значимые различия (в обоих случаях $p = 0,037$) (табл. 1).

Таблица 1. Анализ уровня интерлейкинов (ИЛ) в зависимости от наличия астенозооспермии, пг/мл
Table 1. Analysis of the interleukins (IL) level depending on the presence of asthenozoospermia, pg/ml

Показатель Parameter	Подвижность сперматозоидов Sperm motility	Me	Q_1 – Q_3	p
Уровень ИЛ-1β IL-1β level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	0,515	0,250–1,483	0,423
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	0,800	0,285–5,378	
Уровень ИЛ-2 IL-2 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	0,500	0,130–0,770	0,635
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	0,550	0,340–0,887	
Уровень ИЛ-4 IL-4 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	0,033	0,033–0,037	0,108
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	0,038	0,036–0,040	
Уровень ИЛ-5 IL-5 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	33,320	14,182–47,602	0,939
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	35,620	23,475–38,305	
Уровень ИЛ-6 IL-6 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	7,330	2,400–15,078	0,037*
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	17,730	9,348–39,925	
Уровень ИЛ-7 IL-7 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	257,200	197,188–375,540	0,374
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	217,610	182,972–319,205	
Уровень ИЛ-8 IL-8 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	457,435	187,722–614,565	0,037*
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	637,695	503,053–1007,970	



Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Подвижность сперматозоидов Sperm motility	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Уровень ИЛ-10 IL-10 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	1,460	1,140–2,585	0,087
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	3,235	1,540–24,650	
Уровень ИЛ-12 IL-12 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	3,030	1,950–6,450	0,700
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	3,030	2,617–6,753	
Уровень ИЛ-13 IL-3 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	0,270	0,170–0,380	0,441
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	0,270	0,270–0,330	
Уровень ИЛ-17 IL-17 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	1,725	0,810–2,328	0,293
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	1,810	1,222–23,693	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

При оценке количества других цитокинов мы пришли к выводу о том, что концентрация МІР-1β (макрофагального воспалительного белка) статистически достоверно зависит от наличия астенозооспермии ($p = 0,035$). Концентрация МІР-1β у мужчин с нормальными показателями спермограммы составила

31,845 пг/мл, тогда как у пациентов с астенозооспермией – 61,945 пг/мл. Таким образом, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,035$) (табл. 2).

Полученные нами результаты также представлены графически в виде столбчатых диаграмм (рис. 1–3).

Таблица 2. Анализ уровня цитокинов в зависимости от наличия астенозооспермии, пг/мл

Table 1. Analysis of the cytokines level depending on the presence of asthenozoospermia, pg/ml

Показатель Parameter	Подвижность сперматозоидов Sperm motility	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Уровень G-CSF G-CSF level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	22,660	18,317–55,328	0,315
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	29,540	20,830–312,805	
Уровень GM-CSF GM-CSF level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	0,900	0,054–2,487	0,525
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	0,455	0,057–0,927	
Уровень интерферона γ Interferon γ level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	1,875	1,110–5,630	0,141
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	4,440	2,495–9,030	
Уровень MCP-1 MCP-1 level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	832,355	491,370–1766,820	0,134
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	1668,010	814,337–3135,528	

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Подвижность сперматозоидов Sperm motility	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Уровень МІР-1β MIP-1β level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	31,845	21,795–41,970	0,035*
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	61,945	40,073–229,840	
Уровень ФНО-α TNF-α level	Нормальная подвижность Normal sperm motility	5,560	4,500–7,140	0,150
	Астенозооспермия Asthenozoospermia	8,040	5,162–13,030	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание. G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; MIP-1β – макрофагальный воспалительный белок 1β; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Note. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1β – macrophage inflammatory protein-1β; TNF-α – tumor necrosis factor α.

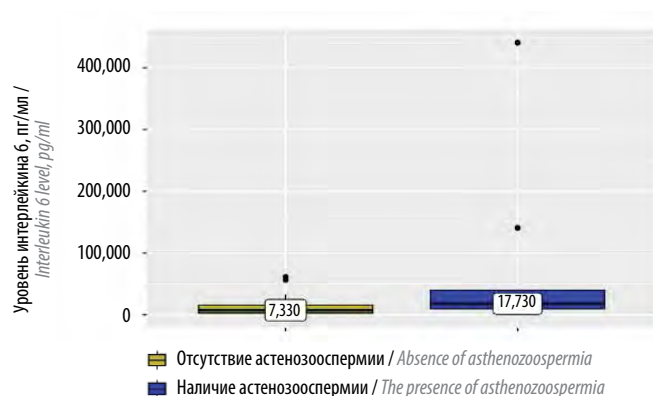


Рис. 1. Анализ уровня интерлейкина 6 в зависимости от наличия астенозооспермии

Fig. 1. Analysis of the interleukin 6 level depending on the presence of asthenozoospermia

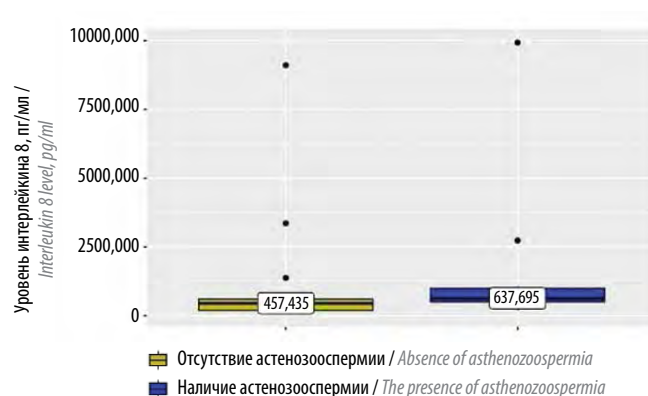


Рис. 2. Анализ уровня интерлейкина 8 в зависимости от наличия астенозооспермии

Fig. 2. Analysis of the interleukin 8 level depending on the presence of asthenozoospermia

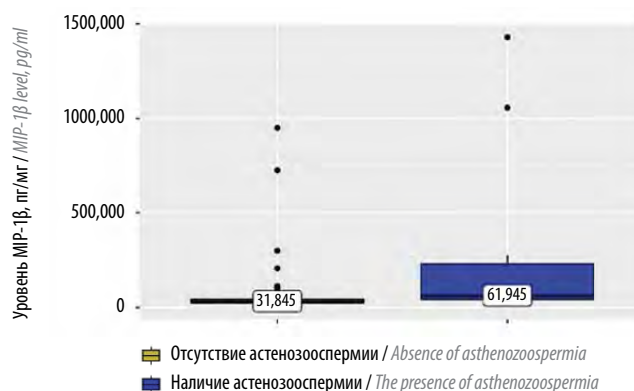


Рис. 3. Анализ уровня МІР-1β в зависимости от наличия астенозооспермии

Fig. 3. Analysis of the MIP-1β level depending on the presence of asthenozoospermia

Обсуждение

Связь подвижности сперматозоидов и уровня цитокинов была подтверждена в нескольких исследованиях. В одном из исследований было выполнено сравнение параметров эякулята и уровня цитокинов семенной плазмы среди 24 фертильных и 55 бесплодных мужчин. В результате обнаружено, что существует выраженная корреляция между снижением подвижности сперматозоидов и повышением уровня ИЛ-6 и ФНО- α [5].

В другом исследовании изучили данные спермограммы 14 бесплодных и 8 здоровых мужчин. Уровни ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в семенной плазме измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Уровни изучаемых цитокинов в семенной плазме отрицательно коррелировали с подвижностью сперматозоидов, но не было никакой корреляции с количеством сперматозоидов, жизнеспособностью, pH, морфологическими изменениями, типом аномалии и показателями гормонов. В результате авторы сделали вывод о том, что ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α могут резко снижать подвижность сперматозоидов [6].

Также в недавнем исследовании была обнаружена значимая корреляция между концентрацией ИЛ-6 в эякуляте и прогрессивной подвижностью сперматозоидов [7], а другими авторами была доказана взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и ИЛ-8 и астенозооспермией [8].

Описано исследование, в котором оценивался уровень ИЛ-6, 8, 10, 11, 12, ФНО- α и интерферона γ у 73 бесплодных мужчин. В результате была определена значительно более высокая концентрация ИЛ-6 в группе с легкой и тяжелой олигоспермией, а ИЛ-8 и ИЛ-10 —

в астеноспермической группе [9]. Однако в данном исследовании не была использована контрольная группа нормоспермических пациентов, в связи с чем количественная оценка концентрации цитокинов в исследуемых группах может вызывать вопросы.

Во всех исследованиях, указанных выше, количество цитокинов, используемых для анализа, не превышает 6, в отличие от нашего исследования, где оценивается концентрация 17 этих биоактивных молекул. Также нам не удалось найти работы коллег, в которых было бы изучено влияние хемокина MIP-1 β на подвижность сперматозоидов. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, имеют ли эти биоактивные медиаторы потенциальную значимость в качестве мишеней в будущих тактиках лечения мужского бесплодия.

Заключение

Таким образом, нами было доказано, что существует статистически значимая зависимость между показателями уровня некоторых цитокинов в семенной плазме у пациентов с нормозооспермией и мужчин с наличием астенозооспермии. При этом все цитокины, концентрация которых коррелирует с подвижностью сперматозоидов, являются провоспалительными, что может говорить о роли воспаления в патогенезе астенозооспермии. Также мы не исключаем, что повышенная экспрессия вышеуказанных цитокинов может отрицательным образом влиять на подвижность сперматозоидов, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, имеют ли эти биоактивные медиаторы потенциальную значимость в качестве мишеней при лечении мужского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aitken R.J., Best F.S.M., Richardson D.W. et al. An analysis of sperm function in cases of unexplained infertility: conventional criteria, movement characteristics, and fertilizing capacity. *Fertil Steril* 1982;38(2):212–21. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)46462-9
2. Agarwal A., Saleh R.A. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;29(4):817–27. DOI: 10.1016/S0094-0143(02)00081-2
3. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48(6):835–50. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00313-5
4. Sanocka D., Jedrzejczak P., Szumala-Kaekol A. et al. Male genital tract inflammation: the role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J Androl* 2003;24(3):448–55. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02693.x
5. Koçak I., Yenisey C., Dündar M. et al. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with semen parameters in fertile and infertile men. *Urol Res* 2002;30(4):263–7. DOI: 10.1007/s00240-002-0269-y
6. Gruschwitz M.S., Brezinschek R., Brezinschek H.P. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J Androl* 1996;17(2):158–63.
7. Elfassy Y., Bongrani A., Levy P. et al. Relationships between metabolic status, seminal adipokines, and reproductive functions in men from infertile couples. *Eur J Endocrinol* 2020;182(1):67–7. DOI: 10.1530/EJE-19-0615
8. Grande G., Milardi D., Baroni S. et al. Identification of seminal markers of male accessory gland inflammation: from molecules to proteome. *Am J Reprod Immunol* 2018;80(2):e12992. DOI: 10.1111/aji.12992
9. Seshadri S., Bates M., Vince G., Jones D.I.L. The role of cytokine expression in different subgroups of subfertile men. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(5):275–82. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00736.x



Вклад авторов

A.A. Мурадян: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

C.I. Гамидов: разработка дизайна исследования, научное консультирование;

A.Y. Попова, R.I. Овчинников: научное консультирование;

T.V. Шатылко: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contributions

A.A. Muradian: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;

S.I. Gamidov: research design development, scientific consulting;

A.Y. Popova, R.I. Ovchinnikov: scientific consulting;

T.V. Shatylo: scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Мурадян / A.A. Muradian: <https://orcid.org/0000-0003-3462-8229>

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

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

R.I. Овчинников / R.I. Ovchinnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов 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.

Изолированное варикоцеле справа у пациента с *situs inversus totalis*: клинический случай

А.С. Комаров¹, Н.П. Наумов², П.А. Щеплев³, Я.А. Столетов², А.В. Коньшев², Д.С. Базунов², С.А. Бунак², К.В. Гагай⁴, М.В. Фаниев⁵, С.И. Сулейманов⁵

¹ООО «Медина»; Россия, 144009 Электросталь, ул. Комсомольская, 3;

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

³Профессиональная ассоциация андрологов России; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский пр-кт, 8;

⁵кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН); Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Александр Сергеевич Комаров spardo2012@mail.ru

Изолированное варикоцеле справа – достаточно редкое заболевание, которое может быть ассоциировано с неопластическими процессами, затрагивающими систему семенной вены. По современным данным, нет четкой связи между варикоцеле справа и новообразованиями. Таким образом, этиология обоснованно связана с другими состояниями. Зеркальная транспозиция внутренних органов – одно из них. *Situs inversus totalis* (SIT) – редкая аутосомно-рецессивная врожденная аномалия с частотой выявляемости 1 случай на 10 тыс. новорожденных. Этиологию варикоцеле справа при SIT, учитывая строение правой семенной вены, впадающей в почечную, при исключении других причин можно считать аналогичной этиологии варикоцеле слева у обычных мужчин, включая недостаточность венозных клапанов и разницу венозного давления. Показания к операции и выбор оперативной техники также не отличаются. Факт редкости опубликованных материалов по лечению варикоцеле справа на фоне SIT побудил нас поделиться данным клиническим случаем.

Ключевые слова: *situs inversus totalis*, транспозиция внутренних органов, варикоцеле справа, хирургическое лечение варикоцеле, урология, андрология, микрохирургия

Для цитирования: Комаров А.С., Наумов Н.П., Щеплев П.А. и др. Изолированное варикоцеле справа у пациента с *situs inversus totalis*: клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):157–61. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-157-161

Right-sided scrotal varicocele in a patient with *situs inversus totalis*: case report

A.S. Komarov¹, N.P. Naumov², P.A. Shcheplev³, Ya.A. Stoletov², A.V. Konyshev², D.S. Bazunov², S.A. Bunak², K.V. Gagai⁴, M.V. Faniev⁵, S.I. Suleymanov⁵

¹“Medina” LLC; 3 Komsomolskaya St., Elektrostal 144009, Russia;

²Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13 Baryshnikova St., Moscow region, Orekhovo-Zuevo 142611, Russia;

³Professional Association of Andrologists of Russia; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia;

⁵Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostic, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maclaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Aleksandr Sergeevich Komarov spardo2012@mail.ru

Isolated varicocele on the right is a fairly rare disease, often associated with neoplastic processes affecting the spermatic vein system. According to new data, there is no clear relationship between varicocele on the right and neoplasms. Thus, the etiology is justifiably related to other conditions. Mirror transposition of internal organs is one of them. *Situs inversus totalis* (SIT) is a rare autosomal recessive congenital anomaly with an incidence of 1 in 10,000 newborns. The etiology of right varicocele in SIT, given the structure of the right spermatic vein that flows into the renal, with the exclusion of other causes, can be considered similar to left varicocele in normal men, including venous valve insufficiency and venous

pressure difference. Indications for surgery and the choice of surgical technique also do not differ. The fact of the rarity of published materials on the treatment of varicocele on the right side against the background of SIT prompted us to share this clinical case.

Key words: *situs inversus totalis*, transposition of internal organs, right varicocele, varicocele surgery, urology, andrology, microsurgery

For citation: Komarov A.S., Naumov N.P., Shcheplev P.A. et al. Right-sided scrotal varicocele in a patient with *situs inversus totalis*: case report. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):157–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-157-161

Введение

Изолированное варикоцеле справа — достаточно редкое заболевание, зачастую ассоциированное с неопластическими процессами, затрагивающими систему семенной вены. Клинически компрессию семенной вены можно заподозрить, если в положении лежа вены семенного канатика не спадаются [1]. По последним данным, нет четкой связи между варикоцеле справа и новообразованиями. Согласно выводам авторов одного из исследований, когорты новообразований, вызывающих варикоцеле справа, не превышает 3,6 % [2]. В другом исследовании было ретроспективно изучено 210 пациентов с изолированным варикоцеле справа, всем было проведено полное сонографическое исследование и 118 из 210 пациентов — компьютерная или магнитно-резонансная томография брюшной полости и малого таза. Ни у одного из пациентов не было выявлено злокачественного новообразования, которое могло бы вызвать варикоцеле справа [3]. Таким образом, этиология заболевания обоснованно связана с другими состояниями. Зеркальная транспозиция внутренних органов — одно из них. *Situs inversus totalis* (SIT) — редкая аутомомно-рецессивная врожденная аномалия с частотой выявляемости 1 случай на 10 тыс. новорожденных [4]. Значительная часть детей с SIT имеют сопутствующие заболевания, затрагивающие несколько систем, особенно сердечно-сосудистую и респираторную [5]. Этиологию варикоцеле справа при SIT, учитывая строение правой семенной вены, впадающей в почечную под прямым углом, при исключении других причин можно считать аналогичной этиологии варикоцеле слева у обычных мужчин, включая недостаточность венозных клапанов [6] и разницу венозного давления.

Варикоцеле нередко является случайной находкой при пальпации мошонки во время осмотров у подростков и взрослых мужчин. Физикальное обследование остается базисным началом диагностики варикоцеле [7]. Часто варикоцеле впервые выявляется у субфертильных мужчин, обратившихся на первичный андрологический прием по поводу отсутствия беременности в браке и/или с патологическими изменениями в спермограмме при бессимптомном течении, но также может обнаруживаться и у здоровых мужчин с нормальной спермограммой.

Согласно полученным данным, микрохирургическая варикоцелэктомия увеличивает эффективность лечения мужчин с бесплодием [8].

Ультразвуковое исследование при диагностике патологии пахового канала и мошонки, в том числе варикоцеле, имеет точность до 75 %. Данный метод позволяет выявить наличие расширенных вен, разницу в их диаметре в клино- и ортостазе и при проведении пробы Вальсальвы [9], наличие венозного сброса с его типами и характеристиками, тестикулярную атрофию и другие параметры [10–12].

Компьютерная томография с контрастным усилением имеет высокую специфичность и чувствительность при диагностике варикоцеле [13], позволяет исключить компрессию семенной вены новообразованиями [3], сосудистые аномалии и, как в нашем случае, подтвердить анатомическое строение правой семенной вены, впадающей в почечную аналогично левой семенной вене у мужчин без SIT.

При поиске литературы в базе PubMed по запросу “*situs inversus and varicocele*” найдено всего 6 опубликованных случаев изолированного варикоцеле справа на фоне зеркальной транспозиции органов.

Клинический случай

Пациент, 31 года, согласно имеющейся документации, впервые обратился за помощью в стороннюю медицинскую организацию через неделю от начала заболевания с жалобами на боли в правой половине мошонки и посинение кожи правой половины мошонки. Со слов пациента, вышеописанные симптомы появились после активного полового акта, что, скорее всего, говорит о факте травматизации. Пациент также сообщил о наличии аномалии в виде SIT. В сторонней организации урологом был выставлен диагноз: варикоцеле справа; посттравматический тромбоз лозовидного сплетения правого яичка. К сожалению, не было выполнено никаких подтверждающих наличие тромбоза исследований, например цветной доплерографии или компьютерной томографии, что позволило бы дифференцировать его от кожной гематомы. Если бы факт тромбоза варикоцеле справа был подтвержден, как, например, в исследовании коллег [14], то это был бы 3-й задокументированный случай тромбоза изолированного варикоцеле справа.



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием: а – фронтальная проекция; б – горизонтальная проекция, нативное исследование; в – горизонтальная проекция, контрастное исследование. Стрелками отмечено отхождение правой семенной вены от почечной

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography of the abdominal organs: а – frontal projection; б – horizontal projection, native imaging; в – horizontal projection, contrast-enhanced. Arrows show branching of the right testicular vein from the renal vein

Пациенту было назначено консервативное лечение: антибактериальная терапия (антибиотики) и ангиопротекторы местно. Терапия антикоагулянтами не назначалась.

Через 6 нед от начала заболевания пациент обратился на прием в нашу клинику с жалобами на сохраняющиеся боли в правой половине мошонки.

При осмотре: кожные покровы мошонки без видимых изменений. При пальпации правой половины мошонки по ходу семенного канатика и несколько ниже верхнего полюса яичка было отмечено наличие конгломерата расширенных вен в ортостазе, спадающих в клиностазе. Проба Вальсальвы была положительной в обоих положениях тела.

При выполнении ультразвукового исследования органов мошонки в правой половине было обнаружено расширение вен семенного канатика в положении стоя при натуживании до

3,5 мм, наличие обратного сброса крови продолжительностью до 3 с. Объем правого яичка – 13,4 см³, левого – 15,6 см³. Признаков тромбоза лозовидного сплетения на момент осмотра сонографически не выявлено.

С целью подтверждения транспозиции органов, изучения строения правой семенной вены и исключения возможного новообразования пациенту была выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, по результатам которой подтверждена транспозиция внутренних органов; установлено, что правая семенная вена отходит от правой почечной, внутренние органы без структурных изменений; данных, указывающих на наличие новообразования, не выявлено (рис. 1).

Выполненная операция. Учитывая, что строение правой семенной вены у нашего пациента аналогично варикоцеле слева в общей популяции, а также в связи

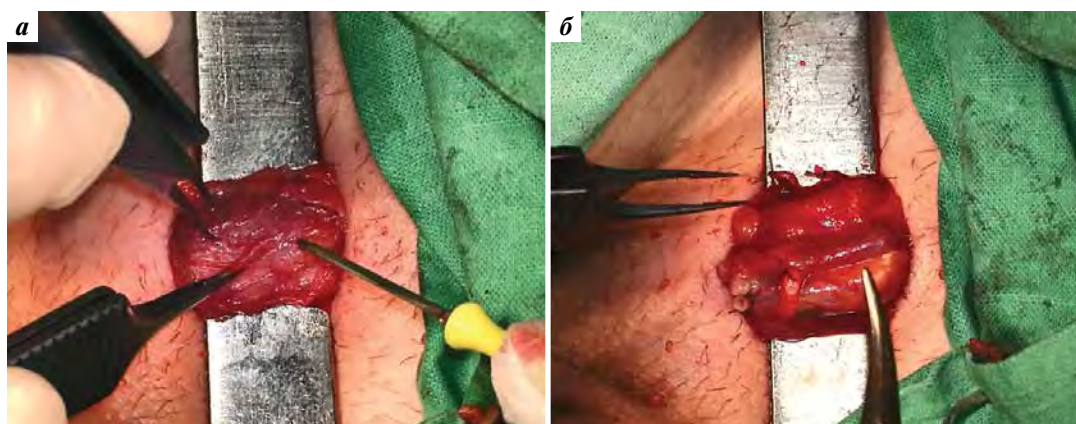


Рис. 2. Микрохирургическая субингинальная варикоцелэктомия: а – выделенный правый семенной канатик; б – перевязанные и пересеченные вены правого семенного канатика

Fig. 2. Microsurgical subinguinal varicocelectomy: а – isolated tight spermatic cord; б – ligated and transected veins of the right spermatic cord

с наличием в оснащении клиники операционного микроскопа ZEISS, было избрано оперативное пособие в виде микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии. По данным литературы, этот метод остается экономически более выгодным и отличается меньшим числом послеоперационных осложнений и рецидивов. С разрешения пациента проводилась фото- и видеосъемка операции.

Под спинальной анестезией через подпаховый доступ выделен правый семенной канатик и вскрыты его оболочки. При осмотре визуализированы варикозно-измененные вены, семявыносящий проток и семенная артерия. Экстернальных вен не обнаружено. Расширенные вены изолированно выделены, пересечены и перевязаны (рис. 2).

Вены семявыносящего протока были без патологических изменений. Семенную артерию удалось сохранить. В завершение операции было выполнено восстановление оболочек семенного канатика и послойное ушивание раны наглухо.

По результатам гистологического исследования препараты представлены венозными сосудами.

Пациент взят нами под контроль, планируется наблюдение и осмотр 1 раз в 3 мес в течение первого года для оценки протекания послеоперационного периода и выявления возможного рецидива.

Заключение

Можно сделать определенные выводы относительно пациентов с изолированным варикоцеле справа на фоне SIT. Во-первых, данное заболевание действительно встречается чрезвычайно редко, и на сегодняшний день информативных и полезных с клинической точки зрения исследований немного, что влечет за собой отсутствие понимания такого нозологического проявления, и соответственно, стандартизированных подходов в клинической практике. Во-вторых, при отсутствии исходных анамнестических данных о наличии транспозиции органов варикоцеле справа может быть ошибочно ассоциировано с неопластическими процессами или другими заболеваниями, что может стать причиной гипердиагностики. Напротив, SIT следует всегда рассматривать как причину при выявлении изолированного варикоцеле справа или двустороннего варикоцеле, более выраженного на правой стороне. В-третьих, выбор метода хирургического лечения данного вида варикоцеле не отличается от общепринятых подходов. На наш взгляд, микрохирургическая операция субингвинальным доступом является оптимальной. Для лучшего понимания этих вопросов необходимо дальнейшее накопление мирового опыта по данной тематике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Masson P., Brannigan R.E. The Varicocele. Urol Clin North Am 2014;41(1):129–44. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.08.001
2. Gleason A., Bishop K., Xi Y., Fetzter D.T. Isolated right-sided varicocele: Is further workup necessary? Am J Roentgenol 2019;212(40):802–7. DOI: 10.2214/AJR.18.20077
3. Itani M., Kipper B., Corwin M.T. et al. Right-sided scrotal varicocele and its association with malignancy: a multi-institutional study. Abdom Radiol 2021;46(5):2140–5. DOI: 10.1007/s00261-020-02840-9
4. Funari M.P., Ribeiro I.B., Hirsch B.S. et al. ERCP maneuvers for *situs inversus totalis*. Arq Gastroenterol 2021;58(2):264–5. DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-45
5. Chen W., Guo Z., Qian L., Wang L. Comorbidities in *situs inversus totalis*: A hospital-based study. Birth Defects Res 2020;112(5):418–26. DOI: 10.1002/bdr2.1652
6. Yasim A., Resim S., Sahinkanat T. et al. Clinical and subclinical varicocele incidence in patients with primary varicose veins requiring surgery. Ann Vasc Surg 2013;27(6):758–61. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.07.031
7. Esteves S.C., Miyaoka R., Roque M., Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. Asian J Androl 2016;18(2):246–53. DOI: 10.4103/1008-682X.169562
8. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. и др. Варикоцеле и необструктивная азооспермия — с чего начать? Андрология и генитальная хирургия 2017;18(4):77–80. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80
9. Popova A.Y., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. et al. Varicocele and non-obstructive azoospermia — where to start? Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(4):77–80. (In Russ.) DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-77-80
10. Khera M., Lipshultz L.I. Evolving approach to the varicocele. Urol Clin North Am 2008;35(2):183–9. DOI: 10.1016/j.ucl.2008.02.001
11. Chen S.-S., Chen L.-K. Risk factors for progressive deterioration of semen quality in patients with varicocele. Urology 2012;79(1):128–32. DOI: 10.1016/j.urol.2011.08.063
12. Donkol R.H., Salem T. Paternity after varicocelectomy: preoperative sonographic parameters of success. J Ultrasound Med 2007;26(5):593–9. DOI: 10.7863/jum.2007.26.5.593
13. Hussein A.F. The role of color Doppler ultrasound in prediction of the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy. J Urol 2006;176(5):2141–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.009
14. Lund L., Hahn-Pedersen J., Hljius J., Bojsen-Miller F. Varicocele testis evaluated by CT-Scanning. Scand J Urol Nephrol 1997;31(2):179–82. DOI: 10.3109/00365599709070326
15. Hamdouni W., Bchir S., Abidi M. et al. Right-sided varicocele thrombosis complicating an acute epididymo-orchitis: A case report and review of the literature. Urol Case Rep 2021;39:101710 DOI: 10.1016/j.eucr.2021.101710



Вклад авторов

А.С. Комаров: консультирование и хирургическое лечение пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, разработка дизайна статьи;

Н.П. Наумов: консультирование и хирургическое лечение пациента, написание текста статьи, разработка дизайна статьи;

П.А. Щеплев: консультирование пациента, разработка дизайна статьи;

Я.А. Столетов, А.В. Коньшев, Д.С. Базунов: консультирование и наблюдение пациента;

С.А. Бунак: разработка дизайна статьи;

К.В. Гагай: научное редактирование текста статьи;

М.В. Фаниев, С.И. Сулейманов: научное консультирование.

Authors' contributions

A.S. Komarov: consulting and surgical treatment of the patient, review of publications on the topic of the article, article design development, article writing;

N.P. Naumov: consulting and surgical treatment of the patient, article design development, article writing;

P.A. Shcheplev: patient consultation, article design development;

Ya.A. Stoletov, A.V. Konyshchev, D.S. Bazunov: patient consultation and observation;

S.A. Bunak: article design development;

K.V. Gagay: scientific editing;

M.V. Faniev, S.I. Suleymanov: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Комаров / A.S. Komarov: <https://orcid.org/0000-0001-9493-9622>

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

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

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

К.В. Гагай / K.V. Gagay: <https://orcid.org/0000-0002-7685-5844>

М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

С.И. Сулейманов / S.I. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Приапизм при острой травме спинного мозга

M.R. Yusof^{1, 2}, O. Afiq², M.G. Khairul-Asri^{1–3}

¹Department of Urology, Hospital Sultan Abdul Aziz Shah, Universiti PUTRA Malaysia;

²Department of Urology, Hospital Serdang, Malaysia;

³Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti PUTRA Malaysia

Контакты: Khairul-Asri Mohd Ghani drkhairulasri@gmail.com

Приапизм является редким урологическим неотложным состоянием. Однако несвоевременная постановка диагноза, неправильные классификация и лечение могут привести к некрозу и фиброзу полового члена. Это может стать причиной постоянной эректильной дисфункции и значительно снизить качество жизни пациента. В литературе описано мало случаев травмы спинного мозга с приапизмом. Мы представляем случай молодого мужчины с приапизмом, вызванным травмой спинного мозга. Состояние было быстро диагностировано, и проведено лечение. Получены хорошие результаты лечения пациента без признаков эректильной дисфункции.

Ключевые слова: приапизм, травма спинного мозга, эректильная дисфункция, андрология, срочная урологическая помощь

Для цитирования: Yusof M.R., Afiq O., Khairul-Asri M.G. Приапизм при острой травме спинного мозга. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(1):162–6. (На англ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-162-166

Don't jump to conclusion – priapism in acute spinal cord injury: a case presentation

M.R. Yusof^{1, 2}, O. Afiq², M.G. Khairul-Asri^{1–3}

¹Department of Urology, Hospital Sultan Abdul Aziz Shah, Universiti PUTRA Malaysia;

²Department of Urology, Hospital Serdang, Malaysia;

³Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti PUTRA Malaysia

Contacts: Khairul-Asri Mohd Ghani drkhairulasri@gmail.com

Priapism is an uncommon urology emergency. However, if detected late and not classified correctly and treatment not appropriately given can cause necrosis and fibrosis of penis. This will lead to permanent erectile dysfunction and can be devastating to patient. Literature of Spinal Cord Injury with priapism is rare and not many reported. We have a case of young gentleman with priapism secondary to spinal cord injury. It was detected early and treated promptly and patient had good outcome with no evidence of permanent erectile dysfunction.

Keywords: priapism, spinal cord injury, erectile dysfunction, andrology, emergency urology

For citation: Yusof M.R., Afiq O., Khairul-Asri M.G. Don't jump to conclusion – priapism in acute spinal cord injury: a case presentation. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(1):162–6. (In Engl.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-162-166

Background

Priapism is an uncommon urology emergency. However, if detected late and not classified correctly and treatment not appropriately given can cause necrosis and fibrosis of penis. This will lead to permanent erectile dysfunction and can

be devastating to patient. Literature of Spinal Cord Injury (SCI) with priapism is rare and not many reported. We have a case of young gentleman with priapism secondary to SCI. It was detected early and treated promptly and patient had good outcome with no evidence of permanent erectile dysfunction.

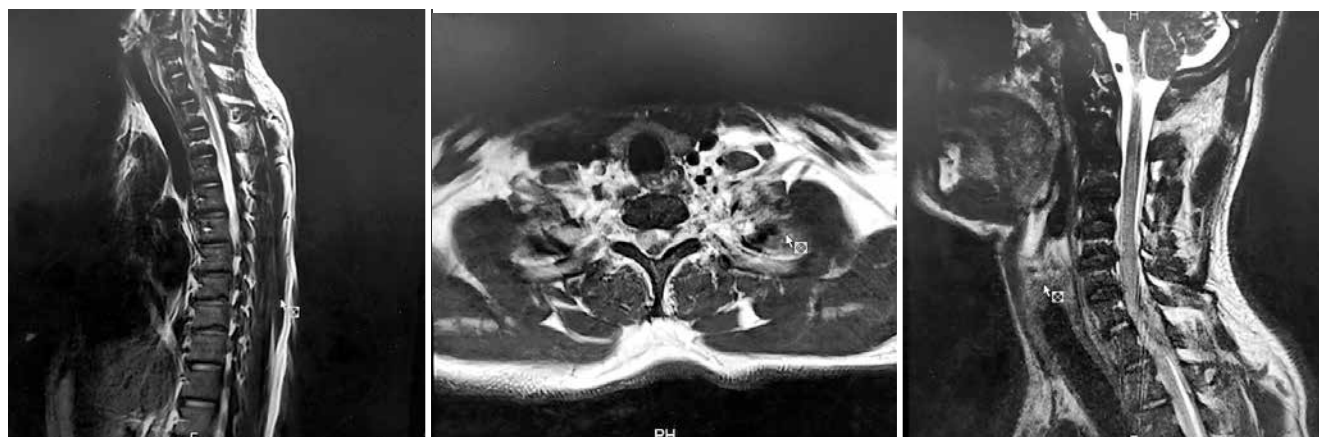


Fig. 1. Spinal cord compression C5–T1 due to hematoma

Case Report

The patient is a 30 years old male presented to Emergency Department (ED) after finding himself unable to walk with prolonged unwanted erection (priapism). Initially involved in a high speed head on collision motor-vehicle accident in late afternoon on the same day. Post trauma, he was still able to ambulate and made a police report before heading back home. Later on that day, before midnight, he felt numbness over both lower limbs and eventually could not move both of his legs. He was examined and hemodynamically stable. Physical examination showed he was unable to move both of his legs and loss sensation below his waist. An urgent MRI spine was done showed cervical spine hematoma at level C5 till T1 causing cord compression (Fig. 1). During this period he developed priapism for more than 4 hours after arrived in ED. Further history showed no abuse of substances nor hematological diseases. Pelvis, perineal

and genital area were examined and no significant findings except for a fully erected penis (Fig. 2). A full blood count, renal and liver function test and serum electrolytes were all normal. Blood gas were sent from the penile corporal. Penile corporal blood gas revealed low flow, ischemic priapism with pH 7.18, pCO_2 69 mmHg and pO_2 38 mmHg. Proceeded with carvenosomal blood aspiration. He was given penile block with Lignocaine injection. Two butterfly branulas size 23G used with each placed through the glans into both cavernosa. About 65cc of dark colour blood aspirated from right cavernosa and 72cc dark colour blood aspirated from the left cavernosa. Post aspiration, the erection resolved more than 50 % (Fig. 3). He was then admitted to general ward before proceeding with emergency operation of posterior decompression C6–T1 and fusion C5–T2 by Orthopaedics team. He had no episodes of recurrence priapism. During his follow up, 2 weeks later, he is well and has a good erection.



Fig. 2. Priapism secondary to spinal injury



Fig. 3. Post cavernosal blood aspiration achieved detumescence

Discussion

Priapism has been mentioned since ancient times and throughout the years. It was not understood and many theories made regarding this condition. Documents of priapism dated back in Egyptian text in Papyrus and also written by Hippocrates, Leonardo Da Vinci, Robert Liston and Baron Guillaume Dupuytren with evidence documents [1]. It is an uncommon urological emergency. Priapism is a disorder in which the penis maintains a prolonged, rigid erection in the absence of appropriate stimulation. Treatment should commence early to achieve detumescence. If left untreated, penile corporal tissue necrosis and eventually fibrosis results with permanent erectile dysfunction causing devastating effect in men.

Common etiology causes in most cases are idiopathic (21 %, alcohol drinking or drug abuse; 12 %, perineal trauma; and 11 %, sickle cell disease). However, reported of patients with priapism post-SCI is unclear because of the rarity of this emergency condition in the literature. Gordon et al. in 2005 reported 6 cases with priapism (from 1992–2002) secondary to SCI. Four cases had injury at C5–C7, one case at C5–C6 and one case at T12 [2]. K. Lakshman et al. (2022) had 11 patients with SCI associated with priapism reported between C4 to T2 fractures. Cervical spondylosis is the most common risk factor for SCI with reported prevalence of 10 % in patients with SCI. Most common SCI is in the cervical region but can occur at any parts of the spine [3]. Our patient had long segment SCI at level of C5 till T1.

Priapism can be classified to Ischemic, Non-ischemic and Stuttering. Corporal blood gas can determine for priapism classification (Table 1). It can also be assessed by imaging using colour penile Doppler ultrasonography. Ischemic

priapism is the most common about 95 % of cases with persistent and painful erection and require emergent treatment can cause ED if delayed in treatment. Non-ischemic priapism present with painless, persistent and partially rigid penis. Stuttering priapism usually caused by Sickle cell disease with recurrent and intermittent painful erection. S.R. Keoghane et al. (2022) assumed priapism pathophysiology due to abrupt loss of sympathetic input to the pelvic vasculature and leading to increased parasympathetic input. This causes uncontrolled arterial inflow directly into the penile sinusoidal spaces [4]. K. Lakshman et al. and J. John et al. reported SCI with priapism showed evidence of Non-Ischemic priapism and reported successfully treated conservatively [5, 6].

Treating doctor should not jump to conclusion to treat priapism secondary to SCI as non-ischemic priapism. Ischemic priapism should first be excluded because delayed intervention results in permanent corporal fibrosis, cellular damage, and permanent impotence [4]. The longer duration of ischemic priapism, the higher the rate of erectile dysfunction. Patients with duration of 24–36 hours risk of developing ED 65–90 % and more than 36 hours almost 100 % develops ED. Hence, it is very important to understand type of priapism to ensure correct treatment is given. Our patient had an Ischemic priapism after reviewing his corporal blood gas.

Treatment options for priapism should be well versed to ensure prompt treatment is administered and prevent permanent damage. Treatment algorithm should be followed in a stepwise manner (Fig. 4). We commenced treatment immediately and manage to achieve detumescence after aspiration was done. There were no recurrent priapism after the aspiration and spinal surgery was done.

Table 1. *Differentials Blood Gas in Priapism*

	pO ₂ mmHg	pCO ₂ mmHg	pH
Ischaemic priapism	<30	>60	<7.25
Non-ischaemic priapism	>90	<40	7.35

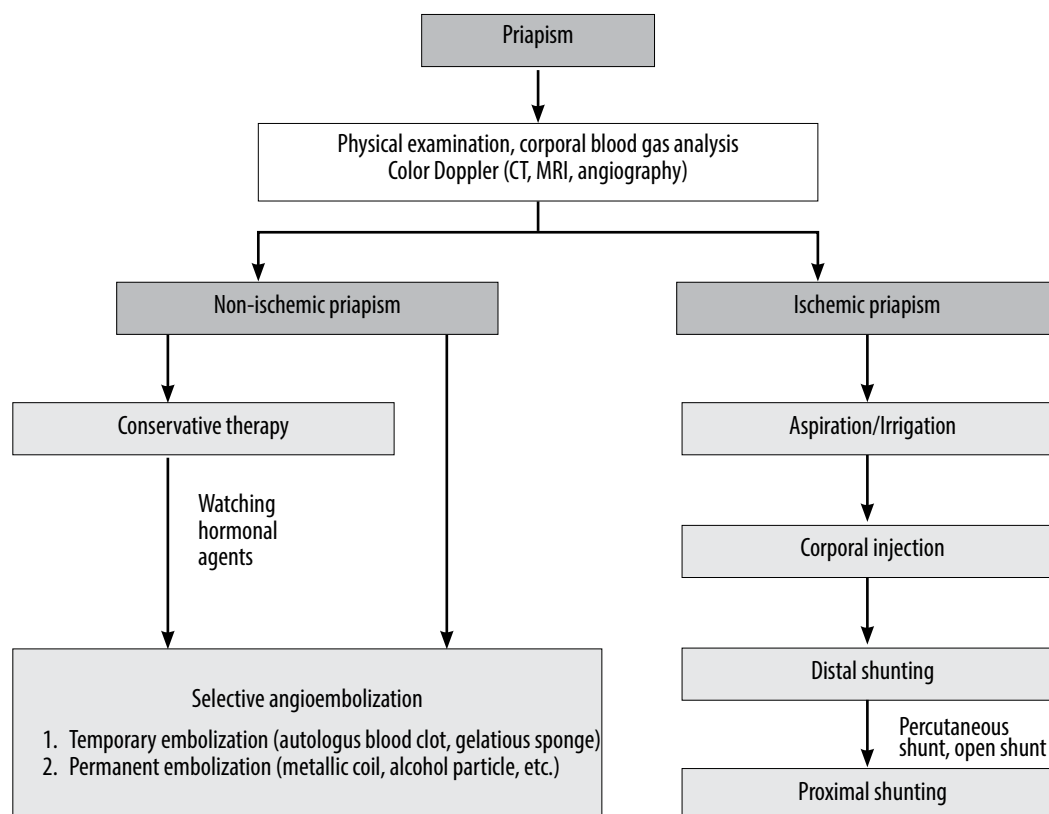


Fig. 4. *Priapism algorithm treatment*

Conclusion

Priapism is an uncommon emergency, left alone secondary to SCI. Diagnose type of priapism correctly and commenced treatment accordingly. Priapism secondary to SCI can be treated conservatively if it is Non-Ischemic priapism.

However, firstly always need to rule out Ischemic Priapism because promptly treated will prevent further complications. Algorithm needs to be followed to ensure treatment given for patients good outcome.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Turliuc M.D., Turliuc S., Cucu A.I. et al. Through Clinical Observation: the History of Priapism after Spinal Cord Injuries. *World Neurosurg* 2018;109:365–71. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.041
2. Gordon S.A., Stage K.H., Tansey K.E., Lotan Y. Conservative Management of Priapism in Acute Spinal Cord Injury. *Urology* 2005;65(6):1195–7. DOI: 10.1016/j.urology.2004.12.036
3. Todd N.V. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49(10):1033–5. DOI: 10.1038/sc.2011.57
4. Keoghane S.R., Sullivan M.E., Miller M.A. The Aetiology, Pathogenesis and Management of Priapism. *BJU Int* 2002;90(2):149–54. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02825.x
5. Lakshman K., Lakshman T.K., Manjooran R.P. et al. Priapism presenting in acute spinal cord injury. *Eur J Mol Clin Med* 2022;9(2):1645–54.
6. John J., Mngqi N., Kesner K. Priapism after Spinal Cord Injury – A Case Report and Review of the Literature. *Ther Adv Urol* 2021;13:17562872211039107. DOI: 10.1177/17562872211039107



ORCID авторов/ ORCID of authors

M.R. Yusof: <https://orcid.org/0000-0003-1596-9415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.



Отчет о проведении курса «Высокотехнологичная и интегративная андрология» имени академика И.Д. Кирпатовского 19–24 декабря 2022 г. в РУДН (Москва)

Руководитель курса – проф. П.А. Щеплев

Программа курса является наиболее полной на сегодняшний день и состоит из 6 разделов, в которых представлены все нозологии, патологические состояния, синдромы, а также методы диагностики и лечения заболеваний мужских половых органов и придаточных половых желез. Особенность курса в том, что в него включены не только разделы андрологической урологии, но и абсолютно новые, ранее не освещавшиеся и не систематизированные, не входившие в компетенцию андрологии как медицинской специальности.

В новых разделах впервые в андрологической литературе описаны постгеном, восточная фитотерапия, трансплантация полового члена, нейроандрология, аутотестирование мужской фертильности, орфанные андрологические заболевания.

Курс состоит из нескольких блоков:

- Фармакотерапия и мужское здоровье.
- Спермиология.
- Ургентная андрология.
- Высокотехнологичная андрология.
- Интегративная андрология.
- Андрология будущего.

В ходе курса лекторами были представлены базовые, современные и перспективные направления андрологии.

Лекторами курса стали 20 ведущих ученых в области урологии и андрологии, из них 8 докторов медицинских наук, 2 доктора биологических наук и 8 кандидатов медицинских наук. Они представляли разные учреждения:

- ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минздрава России;
- ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;
- МГМСУ им. А.И. Евдокимова;

- ФГАОУ ВО РУДН;
- «СМ-Клиника»;
- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
- ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России;
- ФГБНУ «МГНЦ»;
- ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;
- Клиника репродукции «Скайферт»;
- ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России;
- Урологическая клиника «К+31»;
- ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Основная часть программы была посвящена различным методам лечения и диагностики заболеваний мужской репродуктивной системы. Программа курса построена на наших традициях преподавания, но на новом уровне, с включением новой андрологии. Были обсуждены различные клинические наблюдения, проведены дискуссии по поводу оптимального лечения и диагностики.

Лекции были интересны и полезны для всех участников, включая ординаторов, аспирантов, врачей-андрологов, урологов, гинекологов, дерматологов и других специалистов, занимающихся лечением заболеваний мужской репродуктивной системы.

Курс прошел в очном и онлайн-форматах, что позволило расширить географию слушателей (их было более 70), включая различные регионы России и за ее пределами.

Мы хотели бы выразить благодарность всем лекторам и слушателям курса за их участие и вклад в общее дело, в успешное проведение курса, и мы надеемся, что он станет еще одним шагом в развитии андрологии и улучшении качества лечения мужских заболеваний.

Следующий курс запланирован на осень 2023 года.

Президент ПААР, главный редактор журнала «Андрология и генитальная хирургия», д.м.н, профессор

Заведующий кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО РУДН, д.м.н., профессор

Ответственный секретарь журнала «Андрология и генитальная хирургия»

П.А. Щеплев

З.А. Кадыров

Н.П. Наумов





