АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

2024 / ТОМ 25

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№4

Издается с 2000 г.

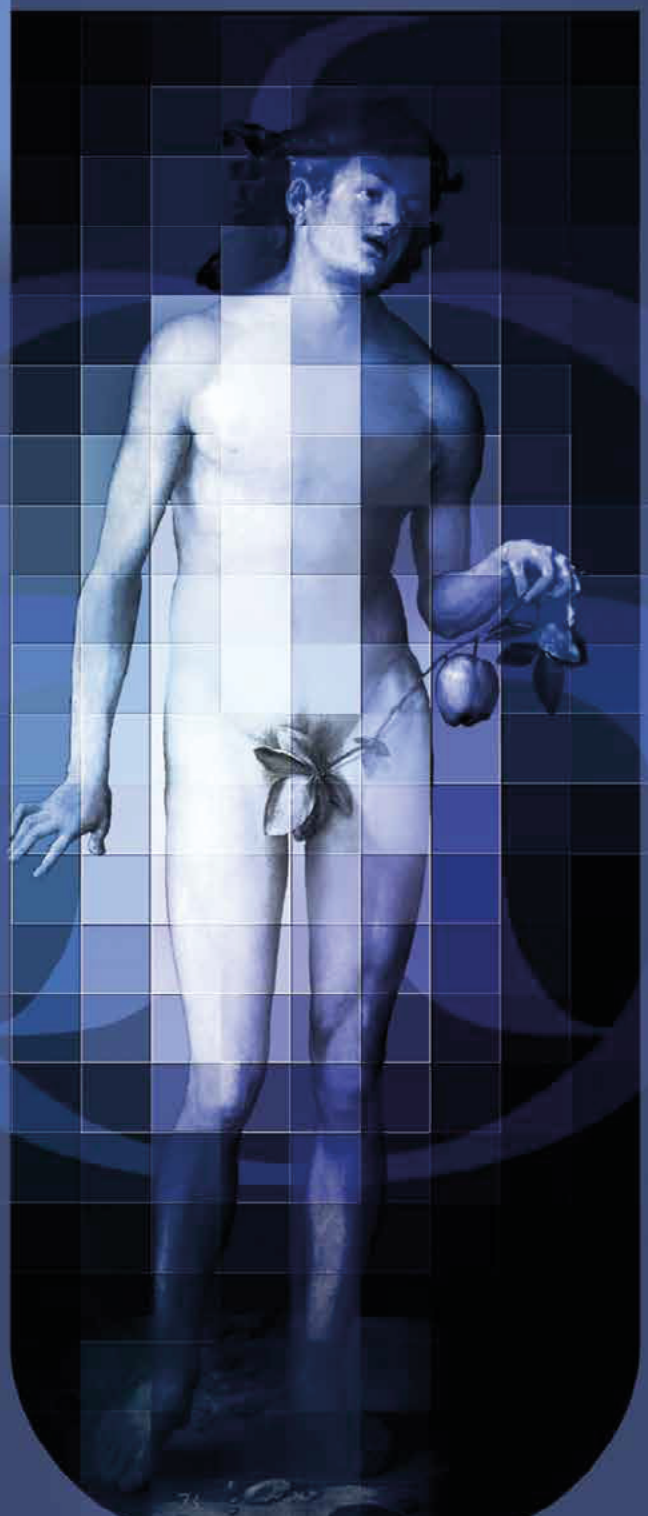
КОДЕКС ЖУРНАЛА:

- 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®

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АНДРОЛОГОВ РОССИИ
ПААР

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

Андрология — это уже не урология, но чтобы стать андрологом, нужно быть урологом.

В 2021 году утверждена новая медицинская научная специальность «Урология и Андрология» шифр 3.1.13. Приказ Минобрнауки № 118

Кафедра Андрологии и Генитальной Хирургии

ФУВ МОНИКИ

Название кафедры соответствует журналу «Андрология и генитальная хирургия»

Заведующий кафедрой (курсом)
д.м.н. проф. ЩЕПЛЕВ П.А.
+7 (901) 321-72-23
E-mai: androur@yandex.ru

Заведующий учебной частью
к.м.н. доцент НАУМОВ Н.П.
+7 (917) 523-54-33
E-mail: naumovuro@mail.ru

СОЧИ 2025

17-20 АПРЕЛЯ

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АНДРОЛОГОВ РОССИИ
ПААР

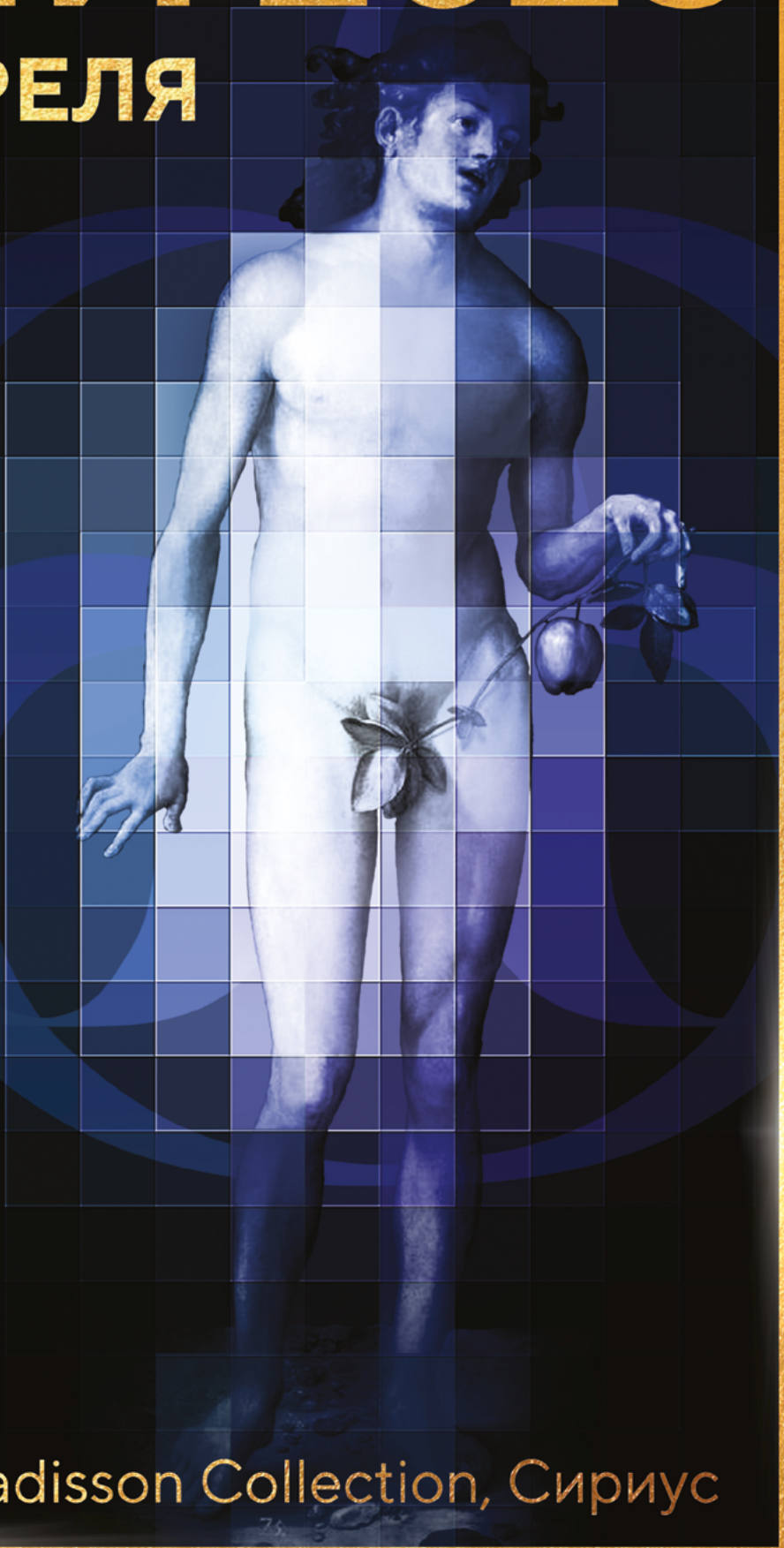
ЮБИЛЕЙНЫЙ
АНДРОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС ПААР

30 лет

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
АССОЦИАЦИИ
АНДРОЛОГОВ
РОССИИ

25 лет

ЖУРНАЛУ
«АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ
ХИРУРГИЯ»



Адлер, отель Radisson Collection, Сириус

30 лет
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ АНДРОЛОГОВ РОССИИ

ЮБИЛЕЙНЫЙ АНДРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС ПААР

25 лет
ЖУРНАЛУ «АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ»

17-20 АПРЕЛЯ 2025

Адлер | Сириус | отель Radisson Collection

Это будет настоящий праздник науки, креатива и встречи добрых коллег и друзей.

Будет организована специальная студенческая сессия для перспективных будущих докторов, увлеченных урологией и андрологией.

В ПРИОРИТЕТЕ БУДЕТ ОБСУЖДЕНИЕ:

1. Государственной программы, связанной с медицинской демографией
2. Переход РФ на новую систему высшего образования в 2025 году. Обсудим, как должно измениться высшее медицинское образование!
3. Обязательными темами обсуждения будут вопросы общей и интегративной андрологии.
4. И, конечно, будет дискуссионный клуб хирургических мастеров – мы обсудим продвинутую генитальную хирургию и поделимся с коллегами нашим опытом.

Все доклады и презентации обязательно будут авторскими, оригинальными и без научного плагиата.

Президент Профессиональной ассоциации андрологов России

Главный редактор журнала «Андрология и генитальная хирургия»

Профессор П.А. Щеплев

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, по вопросам бесплодия.

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

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

ТОМ 25 № 4 2024

FOUNDED IN 2000

Учредитель:
Профессиональная ассоциация андрологов России

Адрес редакции: 129164, г. Москва, Ракетный б-р, этаж 7, д. 16, пом. XXXI, пом. 23

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор **Н.П. Наумов**

Корректоры **М.С. Чугреева**

Дизайн и верстка **Л.Н. Дворцова**

Руководитель проекта
И.В. Железнякова,
8 (4822) 33-91-32, ziv2007@list.ru

Подписка и реклама
И.В. Железнякова,
8 (4822) 33-91-32, ziv2007@list.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. 2024. Том 25. № 4. 1–140.

© ООО «СИС», 2024

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 91731.

Тираж 4000 экз. Бесплатно.

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. Иванов[1], С.П. Петров[2]

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

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

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

Последняя страница должна содержать:

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

2) сведения о каждом из соавторов:
- фамилия, имя, отчество полностью;
- занимаемая должность;
- ученая степень, ученое звание;
- ORCID (если есть);
- адрес электронной почты.

3. ПОЛИГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

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

4. АННОТАЦИЯ И КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

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

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

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

Не рекомендуется использовать в ключевых словах сокращения и аббревиатуры.

Ключевые слова должны относиться к содержанию статьи.

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

Ключевым словом может быть словосочетание, но не предложение.

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

5. СТРУКТУРА СТАТЬИ

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

Материалы и методы – изложение дизайна исследования:
- критерии включения и исключения;
- основные и дополнительные параметры;
- методы исследования;
- оборудование;

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

Методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов.

При перечислении оборудования необходимо указывать страну и производителя.

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

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

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

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

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

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

Пример ссылки на русскоязычный источник

Потемин С.Н., Казанцева М.В., Элизбарян И.С. и др. Эпидемиология колоректального рака в Краснодарском крае. Современная онкология 2012;4:53–5.

Potemin S.N., Kazantseva M.V., Elizbaryan I.S. et al. Colorectal cancer epidemiology in the Krasnodar region. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2012;4:53–5. (In Russ.).

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

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

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале

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

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

Монография

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

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

Интернет-ресурс

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

Автореферат диссертации

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

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

В соответствии с правилами Scopus и PubMed статья должна содержать:

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

Вышеуказанные данные должны быть приведены после списка литературы.

6. ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ. АВТОРСТВО И ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

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

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

Не оправдывают включения в состав авторской группы:

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

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

Образец написания благодарности

Благодарности

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

7. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует написать:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Конфликт интересов авторов следует указывать во всех статьях.

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

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

8. ФИНАНСЫ И МАТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

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

Примеры оформления

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

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

9. СОБЛЮДЕНИЕ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ И ПРАВИЛ БИОЭТИКИ

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Соблюдение правил биоэтики

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

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

10. ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

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

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

Названия генов пишутся курсивом, названия белков – обычным шрифтом.

11. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

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

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

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

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

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

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

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

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

12. ЛИЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

13. АВТОРСКИЕ ПРАВА

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

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

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

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

14. ПРОТОКОЛЫ ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТ

Оригинальные исследования

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

Оригинальные исследовательские статьи должны быть структурированы следующим образом:

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

Требуется структурированный реферат.

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

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: максимум 50.

Обзор литературы

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Редакционные статьи (только по приглашению)

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Семинары (только по приглашению)

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: без ограничений.

Описание хирургических методик

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 5.

Ссылки на источники: максимум 20.

Письма в редакцию

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

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)*

Епифанова 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 Зиератшо 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)*

Подойницын Алексей Алексеевич, *д.м.н., заведующий кафедрой урологии, руководитель урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)*

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

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

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

Секция генитальной хирургии

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

Секция андрологической эндокринологии

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

Секция детской урологии-андрологии

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

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

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

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

Разумовский Александр Юрьевич, *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист, хирург, заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

Рудин Юрий Эдвартович, *д.м.н., профессор, заведующий отделом детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Секция сексуальной медицины

Кибрик Николай Давидович, *д.м.н., профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)*

Сегал Александр Самуилович, *профессор клиники урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Секция генитальной дерматологии

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

Секция женской генитальной хирургии

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

Секция доказательной медицины

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

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

Секция нейроандрологии

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

Секция ангиоандрологии

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

Секция мужской репродукции, лабораторной диагностики и медицинской генетики

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

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

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

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

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

Секция онкоандрологии

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

THE JOURNAL "ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY" IS PUT ON THE HIGHER ATTESTATION COMMISSION (HAC) LIST OF LEADING PEER-REVIEWED SCIENTIFIC PERIODICALS RECOMMENDED TO PUBLISH THE BASIC RESEARCH RESULTS OF CANDIDATE'S AND DOCTOR'S THESES.
THE JOURNAL IS INCLUDED IN THE SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY AND THE RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI) AND HAS AN IMPACT FACTOR;
IT IS REGISTERED IN THE SCOPUS DATABASE, CROSSREF, ITS PAPERS ARE INDEXED WITH THE DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI).

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

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

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

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

VOL. 25
№ 4
2024

FOUNDED IN 2000

Founder:
Professional Association of Andrologists of Russia

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis, Raketnyi bul., 16, Et. 7, Pom. XXXI, 23, Moscow, 129164.

Articles should be sent
androur@yandex.ru

Editor **N. Naumov**
Proofreader **M. Chugreeva**

Designer and maker-up **L. Dvortsova**
Project Manager
I. Zheleznyakova,
8 (4822) 33-91-32, ziv2007@list.ru
Subscription & Advertisement
I. Zheleznyakova,
8 (4822) 33-91-32, ziv2007@list.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 genitalnaya khirurgiya".

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

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

Andrology and genital surgery. 2024.
Vol. 25. No 4. 1–140.

© OOO «SIS», 2024

4000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

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

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

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

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

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

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

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

Nazarov, Toirkhon Kh., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I. I. Mechnikov North-Western State Medical Univer-sity 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)*

Podoynitsyn, Aleksey A, *MD, PhD, DSc, head of the urology department, Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI» (Moscow, 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 Endo crinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Section of pediatric urology-andrology

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

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

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

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

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

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

Section of sexual medicine

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

Segal, Alexandr S., *MD, PhD, DSc, Professor of the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Minis-try 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 Re-search 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 COUNSIL

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 Onco logy – 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

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

О.И. Братчиков, И.А.Тюзиков, Е.А.Греков, А.В. Смирнов
Альтернативные негормональные методы восстановления тестостерона при мужском гипогонадизме с позиций доказательной медицины (обзор литературы).....15

Р.С. Низамова, Р. Д. Андреева, Р.М. Исаргапов
Рак предстательной железы: эпидемиология, современные тенденции диагностики и стратификация групп риска 27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.В. Котов, А.Г. Юсуфов, Н.М. Соколов, А.А. Хачатрян, Д.К. Марьина
Влияние пенильной реабилитации на отдаленные результаты инцизии и графтинга у пациентов с болезнью Пейрони.....37

Д.Е. Калинкин, В.С. Бощенко
Исследование тестостерона крови у пациентов с хроническим простатитом.....47

В.В. Николаев, Н.В. Демин, Е.А. Ладыгина, О.О. Саруханян
Первичная реконструкция эписпадии при экстрофии: модифицированная техника Cantwell с наружной ротацией кавернозных тел.....55

М.И. Штаут, О.А. Соловова, Т.М. Сорокина, А.О. Седова, М.В. Андреева, С.Ш. Хаят, Л.Ф. Курило, Н.В. Опарина, Н.В. Шилова, В.Ю. Табаков, В.Б. Черных
Нарушение сперматогенеза и мейоза у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы 64

С.Ш. Хаят, Е.Е. Брагина, Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, О.А. Соловова, М.И. Штаут, Черных В.Б.
Спермиологические нарушения у пациентов с мужским бесплодием, связанным с дисплазией фиброзной оболочки жгутика сперматозоида.....77

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, М.Н. Почерникова
Оценка микробиома супружеской пары методом ПЦР-рв, включающим цервикальный канал женщины, уретру и эякулят мужчины.....85

Т.Х. Назаров, Д.Н. Мадумаров
Качество жизни пациентов до и после хирургического удаления конкрементов мочевого пузыря различными способами.....97

С.И. Гамидов, А.Ю Попова, Т.В Шатылко, Т.Б. Бицоев
Оценка кумулятивной эффективности совместного назначеия препаратов «Сперотон» и «Синергин» у пациентов с мужским бесплодием.....104

В.В. Данилов, В.В. Данилов, И.Ю. Вольных, В.В. Ващенко, Д.А. Радько, В.В. Данилов, А.К. Шалаева
Возможность определения остаточной мочи и эффективности терапии альфа-1-адреноблокатором больных ГПЖ с помощью инновационного отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма».....114

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.Н. Акопян, М.Д. Муцениекс, Л.К. Гасанова, Х.Х. Давронбеков, С.А. Яндиев, Т.П. Федорцова, Д.В. Чиненов, Е.В. Шпоть, Л.М. Рапопорт
Эпидермоидная киста почки: клиническое наблюдение 124

И.М. Пепеляева, С.Л. Коварский, А.И. Захаров, К.А. Струянский, А.Н. Текотов
Сочетание дистальной гипоспадии и дивертикула мочевого пузыря.....129

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

Список статей, опубликованных в 2024 году.....134

CONTENTS

REVIEW

O.I. Bratchikov, I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, A.V. Smirnov
Alternative non-hormonal methods of correction of male hypogonadism from the standpoint of evidence-based medicine (literature review).....**15**

R.S. Nizamova, R.D. Andreeva, R.M. Isargapov
Prostate cancer: epidemiology, current diagnostic trends and stratification of risk groups.....**27**

ORIGINAL REPORT

S.V. Kotov, A.G. Yusufov, N.M. Sokolov, A.A. Khachatryan, D.K. Marina
Influence of Penile Rehabilitation on the long-term results of Plaque Incision and Grafting in patients with Peyronie's Disease.....**37**

D.E. Kalinkin, V.S. Boshchenko
Study of blood testosterone in patients with chronic prostatitis.....**47**

V.V. Nikolaev, N.V. Demin, E.A. Ladygina, O.O. Sarukhanyan
Primary reconstruction of epispadias in exstrophy: modified Cantwell technique with external rotation of the corpora cavernosa.....**55**

M.I. Shtaut, O.A. Solovova, T.M. Sorokina, A.O. Sedova, M.V. Andreeva, S.Sh. Hayat, L.F. Kurilo, N.V. Oparina, N.V. Shilova, V.Yu. Tabakov, V.B. Chernykh
Spermatogenesis and meiosis defects in patients with mosaicism and/or the Y chromosome structural abnormalities.....**64**

S.Sh. Khayat, E.E. Bragina, L.F. Kurilo, V.B., T.M.Sorokina, O.A. Solovova, Shtaut M.I., Chernykh V.B.
Spermatology defects in patients with male infertility associated with fibrous sheath dysplasia of the sperm flagellum.....**77**

D.G. Pochernikov, N.T. Postovoytenko, M.N. Pochernikova
Assessment of the microbiome of a married couple by the rt-pcr method, including the woman's cervical canal, the urethra and ejaculate of a man.....**85**

T.Kh. Nazarov, D.N. Madumarov
The quality of life of patients before and after surgical removal of bladder stones in various ways.....**97**

S.I. Gamidov, A.Yu. Popova, T.V. Shatylko, T.B. Bitsoev
Evaluation of the cumulative efficacy of the combined administration of «Speroton» and "Synergin„ i n patients with male infertility.....**104**

V.V. Danilov, V.V. Danilov , I.Yu. Volnykh, V.V. Vashchenko, D.A. Radko, V.V. Danilov, A.K. Shalaeva
The possibility of determining residual urine and the effectiveness of alpha-1-blocker therapy in patients with prostate cancer using the innovative domestic uroflowmetric complex "Sigma„.....**114**

CLINICAL CASE

M.I. Katibov, M.M. Alibekov, Z.M. Magomedov
Epidermoid cyst of the kidney: clinical observation.....**124**

I.M. Pepelyaeva, S.L. Kovarskiy, A.I. Zaharov, K.A. Struyanskij, A.N. Tekotov
The combination of distal hypospadias and diverticula of the bladder.....**129**

BULLETIN OF THE JOURNAL

Articles published in 2024 .....**134**

Дайджест мировых публикаций

Digest of international publications

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

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

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

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

When should examinations be carried out for assisted reproductive technologies: in stages or immediately on the first day?
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028224002693

Restoring Male Fertility: In Vivo and In Vitro Stem Cell-Based Strategies Using Cryopreserved Testicular Tissue: A Review
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224006034

World report of the International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies: Assisted Reproductive Technologies, 2015 and 2016
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224006022

The Impact of Seminal Plasma in IVF Cycles: «Dripping Water Weathers Stone Not by Force, but by Perseverance»
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028224006125

Authors' answer: the effect of seminal plasma in IVF cycles: «a drop wears away a stone, but not with force, but with persistence»
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028224019976

Commentary on factors influencing the success of microsurgical testicular sperm retrieval
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028224006368

Seeds of Hope: Supporting Fertility in Resource-Limited Settings
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028224005375

Clinical factors influencing the success of testicular microdissection for sperm retrieval in men with hypogonadism and non-obstructive azoospermia
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224005442

Comparing paternal desires by sexual orientation: A secondary analysis of the National Study of Family Growth
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028224005466

Economic benefit from assessing male infertility using epigenetic methods
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224007027

Using postal sperm testing to accelerate infertility screening in an underserved population: a randomized controlled trial
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224007763

What about male genome replication?
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224007842

Составитель *А.В. Конышев*
Compiler *A.V. Konyshev*

УДК 612.616. 31–615.357.631 DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-15-26

CC BY 4.0

Альтернативные негормональные методы восстановления тестостерона при мужском гипогонадизме с позиций доказательной медицины (обзор литературы)

О.И. Братчиков[1], И.А.Тюзиков[2], Е.А.Греков[3], А.В. Смирнов[4]

[1] ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3;
[2] Медицинский центр «Тандем–Плюс»; Россия, 150000, Ярославль, Первомайский переулок, 3–В;
[3] Клиника «Hormone Life»; Россия, 123022, Москва, улица 1905 года, 23;
[4] СПБ ГБУЗ ГКБ № 31; Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3

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

Дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм) представляет серьезную угрозу для здоровья и продолжительности жизни мужчин, поэтому должен своевременно диагностироваться и корректироваться с применением гормональных методов лечения. Однако до сих пор определенная часть мужской популяции испытывает страх перед гормональной терапией или имеет сопутствующие заболевания, делающие ее небезопасной. В данном случае гипогонадные мужчины обычно обращаются к альтернативным (негормональным) методам восстановления низкого уровня тестостерона, основанным на применении различных негормональных препаратов или проведении лечебных процедур. В данном обзоре проведен анализ стероидогенной эффективности хирургического лечения варикоцеле (варикоцелэктомии) и применения микроэлементов, витаминов и инсулиновых сенситайзеров (метформина) с целью повышения уровня тестостерона у мужчин на основе доказательных исследований и метаанализов за последние 5 лет. Обзор показал существенную неоднородность и противоречивость результатов исследований: в то время, как варикоцелэктомия показывает свою эффективность с точки зрения улучшения сперматогенной и стероидогенной функций яичек у бесплодных гипогонадных мужчин, ее эффективность как метода повышения уровня тестостерона у фертильных гипогонадных мужчин или у нормогонадных бесплодных мужчин остается недоказанной. Стероидогенная эффективность микроэлементов, витаминов и метформина очень низкая и не приводит к достоверным значимым клиническим результатам с точки зрения повышения тестостерона у гипогонадных мужчин. Таким образом, ни один из описанных негормональных подходов к коррекции низкого уровня тестостерона у мужчин не может рассматриваться как доказанная и эффективная альтернатива классическим гормональным методам лечения мужского гипогонадизма в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: тестостерон, дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм), альтернативное лечение, варикоцеле, варикоцелэктомия, микроэлементы, витамины, метформин.

Alternative non-hormonal methods of correction of male hypogonadism from the standpoint of evidence-based medicine (literature review)

O.I. Bratchikov[1], I.A. Tyuzikov[2], E.A. Grekov[3], A.V. Smirnov[4]

[1] Kursk State Medical University; 3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia;
[2] Medical Center «Tandem–Plus»; 3–V Pervomaiskiy Ln., Yaroslavl, 150000, Russia;
[3] Clinic «Hormone Life»; 23 1905 Goda St., Moscow, 123022, Russia;
[4] City Clinical Hospital № 31; 3 Dynamo Avenue, St. Petersburg, 197110, Russia

Contacts: Igor Adamovich Tyuzikov, *phoenix-67@list.ru*.

Testosterone deficiency in men (male hypogonadism) poses a serious threat to men's health and life expectancy, therefore, it should be diagnosed and corrected in a timely manner using hormonal treatment methods. However, until now, a certain part of the male population is afraid of hormone therapy or has concomitant diseases that make it unsafe. In this case, hypogonadal men usually turn to alternative (non-hormonal) methods of restoring low testosterone levels based on the use of various non-hormonal drugs or therapeutic procedures. This review analyzes the steroidogenic effectiveness of surgical treatment of varicocele (varicocelectomy) and the use of trace elements, vitamins and insulin sensitizers (metformin) in order to increase testosterone levels in men based on evidence–based studies and meta-analyses over the past 5 years. The review showed significant heterogeneity and inconsistency of the research results: while varicocelectomy shows its effectiveness in terms of improving spermatogenic and steroidogenic testicular functions in infertile hypogonadal men, its effectiveness as a method of increasing testosterone levels in fertile hypogonadal men or in normogonadal infertile men remains unproven. The steroidogenic effectiveness of trace elements, vitamins and metformin is very low and does not lead to reliable significant clinical results in terms of increased testosterone in hypogonadal men. Thus, none of the described non-hormonal approaches to the correction of low testosterone levels in men can be considered as a proven and effective alternative to the classic hormonal methods of male hypogonadism treatment in routine clinical practice.

Keywords: testosterone, testosterone deficiency in men (male hypogonadism), alternative treatment, varicocele, varicocelectomy, micronutrients, vitamins, metformin.

Введение

Тестостерон – основной половой стероидный гормон у мужчин, который обладает широким спектром физиологических эффектов, оказывая влияние на все виды обмена веществ и различные органы и системы, включая головной мозг, периферические нервы, мышечную, жировую и костную ткани, сердечно-сосудистую систему, а также обеспечивает мужскую половую и репродуктивную функции [1]. По этой причине тестостерон как наиболее яркий представитель андрогенов критически необходим мужскому организму на всех этапах онтогенеза и далее в течение всей жизни [2]. Напротив, дефицит тестостерона у мужчин (мужской гипогонадизм) оказывает выраженное отрицательное влияние на вышеуказанные функции мужского организма, традиционно ассоциируется с многими возраст-ассоциированными заболеваниями у мужчин и становится независимым предиктором их повышенной смертности от всех причин [3, 4]. Вот почему человечество на протяжении всей своей истории искало «средство вечной мужской молодости», которым в определенной степени и стал тестостерон еще до его выделения, изучения структуры и химического синтеза молекулы. Первые в истории опыты и исследования Арнольда Бертольда (1849) и Шарля Броун-Секара (1889) во многом способствовали тому, что в 1931 году Альфред Бутенандт впервые получил 15 мг первого мужского полового стероида (андростерон) из 15 000 л мочи берлинских полицейских, в 1935 году была выделена молекула тестостерона, за что он и Леопольд Ружичка получили Нобелевскую премию по химии 1939 года с формулировкой «За работы по половым гормонам», а уже в 1937 году был начат промышленный синтез тестостерона, в результате чего человечество получило уникальную возможность эффективного гормонального восстановления низкого уровня тестостерона у мужчин [5]. В XXI веке, по счастью, не существует проблем с медикаментозной коррекцией мужского гипогонадизма, поскольку к настоящему времени создан широкий, эффективный и безопасный арсенал гормональных средств восстановления низкого уровня тестостерона у гипогонадных мужчин, который в англоязычной литературе получил название «тестостерон-ресторативная терапия», что позволяет применять различные гормональные препараты для коррекции андрогенного статуса в зависимости от механизмов формирования мужского гипогонадизма и индивидуальных особенностей (потребностей) пациента. Речь идет о ставших уже классическими тестостеронзаместительной (препараты экзогенного тестостерона) и тестостеронстимулирующей (препараты хорионического гонадотропина) терапии, а сегодня мы говорим уже о тестостеронмодулирующей терапии с применением препаратов, влияющих на периферический метаболизм тестостерона (ингибиторы ароматазы) или активность рецепторов тестостерона и его важнейших метаболитов – эстрогенов (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР)) [6]. Однако, несмотря на современный революционный прорыв в фармакологии дефицита тестостерона у мужчин, тем не менее сегодня остается определенная часть мужчин, которые либо боятся гормональных препаратов, либо имеют противопоказания для их назначения, но при этом не могут мириться с низким качеством жизни по причине дефицита тестостерона и пытаются искать альтернативные негормональные способы поддержания нормального уровня эндогенного тестостерона. В современной научной литературе последнего десятилетия даже наметился своеобразный тренд публикаций, посвященных оценке эффективности «терапии дефицита тестостерона у мужчин без тестостерона» [7–9].

В данной обзорной статье предпринята попытка систематизировать результаты подобных исследований с позиций доказательной медицины на основе систематических обзоров и метаанализов по данной тематике за последние 5 лет, имеющихся в открытом доступе в базе медицинских данных *PubMed*.

Хирургическое лечение варикоцеле (варикоцелэктомия)

Связь между варикоцеле и мужским бесплодием хорошо известна и подробно описана. Однако накопленные к настоящему времени научные данные свидетельствуют о том, что варикоцеле представляет собой пантестикулярное поражение (орхипатию) сосудисто-эндокринного генеза, для которого характерны не только повреждения клеток Сертоли и сперматогоний и, как следствие, нарушения сперматогенеза, но и дисфункция клеток Лейдига, что потенциально повышает риски развития нарушений тестикулярного стероидогенеза [10, 11]. Механизмы, предложенные для объяснения того, как варикоцеле может отрицательно влиять на клетки Лейдига, тесно связаны с классическими теориями бесплодия, опосредованного варикоцеле, и, вероятно, клетки Лейдига реагируют аналогичным с клетками Сертоли и зародышевыми клетками (сперматогониями) образом при воздействии гонадотоксинов любой природы (гипоксии, гипертермии, тяжелых металлов, инфекционных агентов, окислительного стресса), а общим фоном являются нарушения венозного оттока из яичек и локальные нарушения тестикулярной микроциркуляции [12, 13].

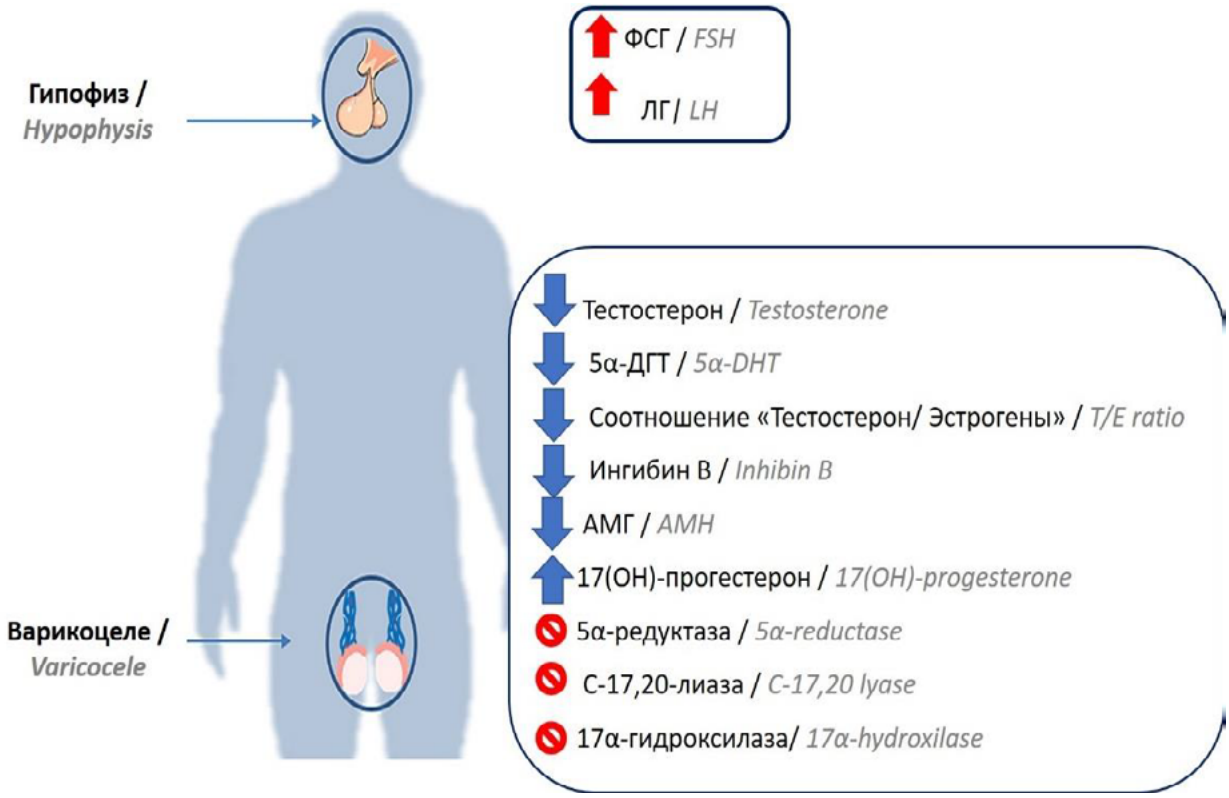


Рис. 1. *Потенциальные гормональные нарушения при варикоцеле [11]:*
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; 5α-ДГТ – 5α-дигидротестостерон; АМГ – антимюллеров гормон
Fig. 1. *Potential hormonal disorders in varicocele [11]:*
FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; 5α-DHT – 5α-dihydrotestosterone; AMH- anti-muller hormone

В этой связи имеются ранние мета–анализы, показывающие эффективность варикоцелэктомии для увеличения уровня эндогенного тестостерона у мужчин с данной патологией. Так, *Li F. et al.* (2012) из 125 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) отобрали в общей сложности девять, которые включали 814 пациентов, и показали, что средние уровни тестостерона в сыворотке крови после хирургического лечения увеличились на 97,48 нг/дл (95% доверительный интервал ДИ; 43,73–151,22, p = 0,0004) по сравнению с дооперационными уровнями [14]. *Dabaja A.A. et al.* (2016) изучили 15 РКИ, выполненных в период с 1995 по 2014 годы, и обнаружили во всех увеличение уровня тестостерона после варикоцелэктомии, при этом в 10 из 15 исследований различия были статистически достоверными, а в 5 исследованиях, в которых различия не были статистически достоверными, уровень тестостерона в крови до и после операции оставался в норме (>3,5 нг/мл) [15].

По данным большого современного обзора литературы *Çayan S. et al.* (2020), у мужчин с симптомами гипогонадизма и варикоцеле можно рассматривать два варианта коррекции дефицита тестостерона: заместительная терапия тестостероном или лечение варикоцеле [16]. Оба подхода имеют некоторые преимущества и недостатки, однако одним из важных преимуществ лечения варикоцеле при мужском гипогонадизме вместо лечения экзогенным тестостероном, по мнению авторов, является способность хирургического подхода сохранять фертильность у мужчин, которые могут захотеть иметь ребенка в будущем. Однако необходимы дальнейшие РКИ, чтобы уточнить механизмы дисфункции клеток Лейдига, связанные с варикоцеле, и адекватно проинформировать пациентов с гипогонадизмом об эффективности оперативного лечения варикоцеле. Также, по мнению авторов, лечение варикоцеле может быть предложено мужчинам с клинически выраженным варикоцеле и гипогонадизмом, при этом в качестве метода лечения можно было бы предпочесть микрохирургическое лечение варикоцеле [16].

Эффективность и безопасность в отношении восстановления сперматогенеза трех хирургических подходов при варикоцеле (микрохирургическая, лапа-

роскопическая и открытая варикоцелэктомия) были оценены в метаанализе *Yuan R. et al.* (2017), в который вошло 7 РКИ с участием 1781 пациента и который показал, что по сравнению с открытой варикоцелэктомией микрохирургическое вмешательство приводило к более высокой частоте наступления беременности (p = 0,002), в то время как не было существенной разницы между микрохирургической и лапароскопической варикоцелэктомиями или между лапароскопической и открытой варикоцелэктомиями [17]. В то же время как микрохирургическая, так и лапароскопическая варикоцелэктомии приводили к большему увеличению концентрации сперматозоидов в послеоперационном периоде, чем открытая варикоцелэктомия (p = 0,008 и p = 0,001, соответственно). Микрохирургическая варикоцелэктомия также показала большее улучшение послеоперационной подвижности сперматозоидов (p = 0,02). По сравнению с двумя другими методами, микрохирургическая варикоцелэктомия имела самое длительное оперативное время (p = 0,01 и p = 0,0004, соответственно). Была обнаружена незначительная разница в сроках пребывания в больнице между тремя подходами, в то время как после микрохирургической и лапароскопической варикоцелэктомии пациенты быстрее возвращались к привычной работе. При этом микрохирургическая варикоцелэктомия имела более низкую частоту послеоперационных осложнений и рецидивов по сравнению с другими методами [17]. К сожалению, авторы метаанализа не провели анализ динамики уровней тестостерона у пациентов с варикоцеле до и после оперативного вмешательства, а этот аспект в рамках изучаемой нами проблемы является ключевым. Более того, репродуктивные результаты микрохирургической варикоцелэктомии были отдельно оценены в двух самостоятельных метаанализах 2019 года, однако ни один из них не содержит анализ данных о динамике тестостерона у мужчин до и после операции, а также в зависимости от вида проведенного хирургического лечения [18, 19]. По счастью, эти данные имеются в двух новейших метаанализах по данной проблематике, опубликованных за последние 5 лет (в 2017-м и 2023 годах).

Chen X. et al. (2017) для оценки эффективности варикоцелэктомии при лечении гипогонадизма у субфертильных мужчин провели метаанализ РКИ и ретроспективных исследований, в которых сравнивался уровень тестостерона в сыворотке крови до и после операции и которые были опубликованы в *Embase* и *PubMed* с 1980 года по май 2016 года [20]. В метаанализ было включено 8 исследований (712 пациентов). Объединенный анализ 7 из них показал, что средний уровень сывороточного общего тестостерона у пациентов после операции повысился на 34,3 нг/дл (95% ДИ: 22,57–46,04, p < 0,00001, I2 = 0,0%) по сравнению с их дооперационным уровнем. При анализе подгрупп увеличение уровня тестостерона в подгруппе гипогонадных мужчин с варикоцеле было более значительным (улучшение на 123 нг/дл, 95% ДИ: 114,61–131,35, p <0,00001, I2 = 37%), чем в группе нормогонадных мужчин с варикоцеле или контрольной группе здоровых мужчин. При анализе результатов хирургического вмешательства по сравнению с нелеченной группой мужчин с варикоцеле (включены 3 исследования) установлено, что средний уровень тестостерона у гипогонадных мужчин после операции увеличился на 105,65 нг/дл (95% ДИ: 77,99–133,32), что свидетельствует в пользу проведения варикоцелэктомии, поскольку различия были достоверными (p<0,00001), однако у нормогонадных мужчин эти различия были незначительными и недостоверными (p = 0,36). Авторы делают вывод, что варикоцелэктомия значительно улучшает уровень тестостерона у гипогонадных мужчин с субфертильностью на фоне варикоцеле, однако такого не наблюдается у нормогонадных мужчин с субфертильностью на фоне варикоцеле [20].

Метаанализ *Tian D. et al.* (2023) проведен с целью оценки влияния хирургического лечения варикоцеле на сывороточный уровень общего тестостерона, гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ)) и ингибина В у пациентов с варикоцеле и основан на результатах исследований, опубликованных в базах данных *PubMed, Embase* и *Medline* без языковых или географических ограничений [21]. Авторы выявили 162 статьи, из которых 8 РКИ (n=452) вошли в метаанализ, показавший, что после хирургического лечения средние сывороточные уровни общего тестостерона, ингибина В и концентрация сперматозоидов достоверно повысились по сравнению с дооперационными уровнями (p <0,05), а средние уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке крови снизились по сравнению с дооперационными уровнями (p <0,05) [21].

Вместе с тем некоторые исследователи пишут, что, несмотря на наличие связи между варикоцеле и риском снижения уровня тестостерона в сыворотке крови у мужчин, а также установленной способности варикоцелэктомии в ряде случаев обращать вспять негативное влияние данной патологии на выработку тестикулярных андрогенов, мужской гипогонадизм остается достаточно спорным показанием к варикоцелэктомии как единственного метода коррекции дефицита тестостерона у всех гипогонадных мужчин с варикоцеле [22, 23].

Микроэлементы и витамины

Как известно, стероидогенез представляет собой процесс образования стероидных гормонов в надпочечниках и гонадах из их биохимических предшественников (прекурсоров) под влиянием специфических стероидогенных ферментов, роль природных кофакторов которых выполняют некоторые микроэлементы и витамины.

Цинк является одним из ключевых витальных микроэлементов, необходимых для нормального функционирования всей мужской репродуктивной системы (прежде всего, предстательной железы), который также выполняет роль важнейшего кофактора в реакциях стероидогенеза, поэтому дефицит цинка ассоциируется с дефицитом тестостерона у мужчин. Кроме того, цинк подавляет избыточную секрецию пролактина, который у мужчин играет роль одного из главных тестостеронингибирующих гормонов [24].

L-карнитин хорошо известен благодаря своим доказанным эффектам при лечении мужского бесплодия [25, 26]. Механизм его действия хорошо изучен и заключается в улучшении транспорта свободных β-жирных кислот в митохондрии клеток, что приводит к увеличению продукции внутриклеточной энергии. Таким образом, L-карнитин по сути является доказанным митохондриально-таргетированным антиоксидантом, улучшающим параметры сперматозоидов [27]. Если учесть, что митохондриальная дисфункция клеток Лейдига является одним из патогенетических механизмов мужского гипогонадизма, то, очевидно, можно ожидать аналогичного позитивного эффекта L-карнитина и в отношении тестикулярного стероидогенеза. Однако доказательных работ подобного рода в доступной литературе мы не обнаружили. Вместе с тем существует и другая сторона эффектов L-карнитина, интересная с точки зрения обсуждаемой проблемы тестостерона. Дело в том, что L-карнитин является природным бустером дофамина, который напрямую коррелирует с уровнем тестостерона, а также способен предотвращать потерю тестостерона после интенсивных физических нагрузок и на фоне стресса [28].

Некоторые экспериментальные исследования 80-х годов XX века показали, что дефицит витамина B6 приводит к снижению уровня тестостерона у самцов лабораторных животных [29], что может отражать блокирующие эффекты витамина B6 на секрецию пролактина (контртестикулярный гормон у мужчин) и его роль коактиватора синтеза дофамина в головном мозге, который влияет на синтез тестостерона [30].

Витамин K принимает участие в регуляции синтеза тестостерона, а его дефицит способен привести к редукции стероидогенеза в яичках за счет того, что, как показано в экспериментальных исследованиях, скоростьлимитирующий энзим Cyp-11α (десмолаза) в схеме синтеза тестостерона является витамин K-зависимым [31].

Витамин D является доказанным регулятором активности генов стероидогенеза, а между ним и уровнем тестостерона у мужчин имеются достоверные корреляционные связи, которые дополнительно подтверждаются тесным геномным взаимодействием (на уровне ДНК) и наличием у обоих гормонов сходных ритмов годовой секреции с ее повышением в весенне-летний период и снижением в осенне-зимний период [32]. Метаанализ 2021 года, включивший 18 исследований (9892 мужчин с дефицитом витамина D и 10675 мужчин контрольной группы) показал, что имеется достоверная положительная связь между сывороточным уровнем 25(OH)–D и общего тестостерона (95% ДИ: -0,45 – -0,01; p = 0,04) с большой гетерогенностью между исследованиями. Авторы делают заключение, что как гиповитаминоз D, так и дефицит тестостерона следует рассматривать как маркеры плохого состояния здоровья мужчин, имеющие общую этиологию и факторы риска [33]. Многочисленные клинико-экспериментальные исследования выявили способность витамина D регулировать экспрессию генов стероидогенеза, которая в свою очередь регулирует экспрессию генов витамина D, в связи с чем некоторые авторы полагают, что дефицит тестостерона гипотетически может усиливать неблагоприятные последствия дефицита витамина D, то есть при обмене между тестостероном и витамином D существует не односторонняя, а двусторонняя патофизиологическая связь [34]. Так, в одном из крупномасштабных популяционных исследований (n = 3369) недостаточность витамина D (сывороточный уровень 25(OH)–D < 20 нг/мл) у мужчин ассоциировалась с вторичным и компенсированным гипогонадизмом. При этом уровень 25(OH)–D был прямо пропорционален уровням общего и свободного тестостерона и обратно пропорционален уровню эстрадиола [34].

Однако, несмотря на это, далеко не все современные исследователи проявляют такой оптимизм в отношении связи витамина D и тестостерона, поскольку в то время как обсервационные исследования предполагают наличие связи между повышением уровня тестостерона при повышении концентрации витамина D в сыворотке крови, рандомизированные клинические исследования, в которых изучалось влияние приема витамина D на уровень тестостерона у мужчин, не выявили какого-либо достоверного эффекта [35–37]. Об этом пишут, в частности, авторы систематического обзора и метаанализа 2019 года,

проведенного с целью оценки влияния добавок витамина D на уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) у мужчин [38]. Поиск в *PubMed, Scopus* и *Web of Science* на предмет РКИ приема добавок витамина D у мужчин старше 18 лет до сентября 2018 года без языковых ограничений позволил идентифицировать 3402 статьи, из которых только 8 исследований соответствовали критериям включения. Эквиваленты суточной дозы витамина D варьировались от 600 до 4000 МЕ в день до 60 000 МЕ в неделю; продолжительность лечения составляла от 6 недель до 36 месяцев. В целом прием витамина D не оказал существенного влияния на уровень общего тестостерона (95% ДИ: -0,20 – 0,60; p = 0,336) и ГСПГ (95% ДИ: -0,85–3,97; p = 0,204). Анализ подгрупп, проведенный с учетом продолжительности назначения, вида (ежедневного или еженедельного), частоты приема и исходной концентрации витамина D, показал, что витамин D существенно не оказывал существенного влияния на уровень общего тестостерона и ГСПС у мужчин [38].

Monson N.R. et al. (2023) провели всесторонний поиск литературы в соответствии с рекомендациями *PRISMA* в *PubMed, Google Scholar* и *ScienceDirect*, опубликованными на английском языке в период с 2013-го по 2023 годы, в которых изучалась корреляция между витамином D и уровнем тестостерона у взрослых мужчин [39]. Первоначальный поиск привел к пулу из 354 235 статей, из которых благодаря применению соответствующих фильтров и просмотру названий и аннотаций было отобрано 48 статей для дальнейшей оценки. Из них 8 исследований соответствовали критериям включения и в конечном итоге были включены в окончательный обзор. Включенные исследования состояли из четырех перекрестных исследований, трех РКИ и одного анализа с использованием менделевской рандомизации. Результаты показали неоднородность между исследованиями, поскольку некоторые сообщили о положительной корреляции между уровнем витамина D и тестостероном, в то время как другие не обнаружили существенной связи. Влияние добавок витамина D на уровень тестостерона было неубедительным, с ограниченными доказательствами значительных изменений общего уровня тестостерона. Однако наблюдалось потенциальное влияние на уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и уровень свободного тестостерона [39].

Таким образом, в настоящее время влияние приема добавок витамина D на андрогенный статус у мужчин остается предметом научных дискуссий, поэтому крайне нужны дальнейшие клинические исследования высокого уровня доказательности популяционного характера.

В целом, анализируя современные данные о потенциальной возможности приема микроэлементов и витаминов повышать уровень тестостерона у гипогонадных мужчин, хочется обратиться к интересной работе *Saylam B. et al.* (2020), посвященной влиянию антиоксидантной терапии на сывороточные гонадные гормоны и параметры сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием [40]. В исследование были включены в общей сложности 100 мужчин с идиопатическим бесплодием в возрасте 23–46 лет. Контрольная группа и группа лечения антиоксидантами состояли из 50 мужчин каждая. Пациенты в группе лечения получали пероральную антиоксидантную добавку один раз в день. В состав антиоксидантной добавки входили L-карнитин, L-аргинин, витамин E, витамин C, кофермент Q, глутатион, β-каротин, магний, витамин B12, цинк, витамин A, витамин B6, витамин D3, фолиевая кислота и селен. Репродуктивные гормоны и параметры сперматозоидов сравнивались между группами через 6 месяцев после начала антиоксидантной терапии. Результаты показали, что на исходном уровне между группами лечения и контрольной группой не наблюдалось существенных различий в возрасте пациента (p = 0,861), возрасте партнера (p = 0,081), общем количестве подвижных сперматозоидов (ОКПС) (p = 0,324), сывороточных уровнях фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (p = 0,557), лютеинизирующего гормона (ЛГ) (p = 0,235) и общего тестостерона (ОТ) (p = 0,851) Хотя среднее значение ОКПС значительно не увеличилось, средние уровни ФСГ (p = 0,008), ЛГ (p = 0,008) и ОТ (p = 0,006) значительно увеличились от исходного уровня до окончания лечения в группе лечения. Однако в контрольной группе не наблюдалось существенных различий между исходным уровнем и уровнем после лечения в ОКПС (p = 0,486), ФСГ (p = 0,712), ЛГ (p = 0,696) и ОТ (p = 0,546). По мнению авторов, лечение антиоксидантами мужского бесплодия может не только оказывать позитивное влияние на сперматогенез, но и, очевидно, повышать уровень половых гормонов в сыворотке крови [40]. По данным некоторых авторов, изучавших изменения уровня тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и бесплодием на фоне так называемых нефармакологических вмешательств (пищевые добавки, фитопрепараты, диета, режим сна и физические упражнения), лишь немногие из них (цинк, витамин D (в случае гиповитаминоза D) и L-аргинин) показали многообещающие результаты, основанные на результатах клинических КРИ с участием мужчин с низким уровнем тестостерона и связанными с ним проблемами [41, 42]. Однако, при этом результаты метаанализа 2023 года, поддерживая эффективность

L-аргинина как важнейшего донатора оксида азота (NO) при комбинированном лечении эректильной дисфункции легкой и средней степени у мужчин, утверждают, что достоверного увеличения уровня тестостерона при этом не происходит [43]. Иными словами, результаты исследований стероидогенной эффективности микроэлементов и витаминов остаются весьма неоднородными и противоречивыми, что не позволяет их рутинно рекомендовать в качестве доказанной негормональной альтернативы традиционной тестостеронзаместительной терапии при мужском гипогонадизме.

Инсулиновые сенситайзеры (метформин)

Инсулин и андрогены у мужчин находятся в сложных взаимозависимых отношениях: как инсулин регулирует синтез и действие андрогенов, так и андрогены влияют на секрецию инсулина и чувствительность к нему [44]. В многочисленных исследованиях показано, что, с одной стороны, у мужчин с низким уровнем тестостерона существенно повышается риск развития инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета 2-го типа (СД-2), а, с другой стороны, нарушения углеводного обмена достоверно повышают риски развития более тяжелого мужского гипогонадизма с вовлечением в патогенез различных механизмов [45–48].

Результаты крупных эпидемиологических исследований также показали, что низкие уровни тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), являются предикторами развития как ИР, так и СД-2: при снижении уровня свободного тестостерона на 1 стандартное отклонение (4 нг/дл) риск развития СД-2 составлял 1,58, а при снижении уровня ГСПС на 1 стандартное отклонение (16 нмоль/л) – 1,89 соответственно, что позволяет говорить о мужском гипогонадизме как о независимом факторе риска развития ИР/СД-2 у мужчин [49]. В новейших метаанализах декларируется, что пациенты с СД-2 чаще имеют более низкие уровни общего и свободного тестостерона, а также ГСПС сыворотки крови, чем здоровые мужчины, а тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) улучшает контроль гликемии, чувствительность к инсулину и показатели липидного спектра у гипогонадных пациентов с СД-2, частично за счет снижения центрального ожирения, поэтому гипогонадным пациентам с СД-2 следует предлагать ТЗТ наряду с антидиабетическим лечением [50, 51]. С другой стороны, современные клинико-экспериментальные исследования однозначно доказали, что между уровнем тестостерона и индексом HOMA-IR, отражающим наличие ИР, существует отрицательная достоверная корреляция: чем выше ИР, тем ниже уровень тестостерона у молодых взрослых мужчин, а ТЗТ способна не только нормализовать уровень эндогенного тестостерона, но и уменьшить или вовсе ликвидировать ИР [52, 53].

Казалось бы, назначение метформина мужчинам с ИР/СД-2 в данном случае вполне патогенетически оправдано, однако результаты исследований по потенциальному влиянию метформина на стероидогенез у мужчин достаточно противоречивые и во многом зависят от гормонально-метаболических особенностей пациентов. *Fernández-García J.C. et al.* (2022) провели однолетнее параллельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценили независимые и комбинированные эффекты метформина и тестостерона (3 основные группы) у 106 мужчин с ожирением в возрасте 18–50 лет, у которых был низкий уровень тестостерона, но не было СД-2 [54]. Первичным результатом было изменение резистентности к инсулину, измеряемое как оценка модели гомеостаза по индексу резистентности к инсулину (HOMA–IR). Вторичные результаты включали изменения общего и свободного тестостерона в сыворотке крови, состава тела, метаболических показателей, эректильной функции и качества жизни, связанного со здоровьем. Результаты показали, что индекс HOMA–IR значительно снизился во всех трех основных группах по сравнению с плацебо (метформин -2,4, 95 % ДИ -4,1-0,8, $p = 0,004$; тестостерон -2,7, 95 % ДИ -4,3 -1,1, $p = 0,001$; комбинация -3,4, 95 % ДИ от -5,0 до -1,8, $p < 0,001$). Комбинированная терапия не превосходила терапию только тестостероном в снижении ИР (-0,7, 95 % ДИ -2,3-0,9, $p = 0,383$). При этом только комбинация метформина с тестостероном значительно увеличивала концентрацию общего и свободного тестостерона по сравнению с плацебо. Независимо от видеотерапии не было обнаружено существенных изменений в составе тела (за исключением более значительного снижения жировой массы в группе метформина и комбинированной терапии), метаболических показателях, эректильной функции или качества жизни [54].

В другом клиническом исследовании 70 мужчин с впервые диагностированным СД-2 и гликированным гемоглобином HbA1c >9,0% (75 ммоль/моль) получали интенсивную помповую терапию инсулином в течение 5 дней для достижения нормализации уровня глюкозы [55]. Они были рандомизированы в контрольную (продолжали принимать только интенсивный инсулин) и основную (плюс метформин) группы (1:1) в течение 1 месяца. Тестостерон измеряли на исходном этапе, при рандомизации и после 1-месячного лечения. В результате общий, свобод-

ный и биодоступный тестостерон значительно увеличились в течение 5 дней (по всем p <0,001). Через 1 месяц, по сравнению с контрольной группой, в группе метформина уровень общего (12,7 против 15,3 нмоль/л), свободного (0,20 против 0,24 нмоль/л) и биодоступного (4,56 против 5,31 нмоль/л) тестостерона был ниже (по всем p <0,05). Таким образом, у мужчин с СД-2 пероральный прием метформина в течение 1 месяца может даже снижать уровень тестостерона в сыворотке крови независимо от контроля уровня глюкозы в крови, а влияние длительного приема метформина на уровень тестостерона у мужчин нуждается в дальнейшем изучении [55].

Согласно результатам новейшего метаанализа, основанного на поиске исследований в базах *PubMed* с 2000 г. по октябрь 2022 г., имеющиеся в настоящее время данные вовсе не показывают или показывают лишь весьма ограниченное повышение уровня тестостерона при применении классических противодиабетических препаратов, включая метформин, у больных СД-2 [56]. При этом только исследования с аналогами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) показывают благоприятное влияние как на массу тела, так и на уровень тестостерона у мужчин с низким уровнем тестостерона и ожирением на фоне СД-2 или без него. Однако данные ограничены небольшими и разнородными исследовательскими группами, и лишь в немногих исследованиях приводятся данные о влиянии на признаки и симптомы, связанные с дефицитом тестостерона. Поэтому прежде чем можно будет рекомендовать их применение для лечения функционального гипогонадизма, необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования (КРИ) [56].

Итак, гипогликемическая эффективность инсулиновых сенситайзеров (метформина) при коррекции углеводных нарушений (ИР/СД-2) является доказанной и неоспоримой, однако, несмотря на наличие установленной достоверной обратной связи между уровнем инсулина и тестостерона у мужчин, возможность одновременного с нормализацией уровня глюкозы в крови достижения клинически значимого повышения уровня сывороточного тестостерона у гипогонадных пациентов с ИР/СД-2 с применением только этой группы препаратов представляется весьма сомнительной. В этой связи всем мужчинам с ИР/СД-2, согласно российским клиническим рекомендациям, необходимо проводить обязательный скрининг на тестостерон, а при выявлении клинико-биохимических признаков мужского гипогонадизма наряду с сахароснижающим лечением должна быть обязательное назначена тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) [57, 58]. Поскольку в литературе не представлены исследования, демонстрирующие какой-то конкретный уровень гликированного гемоглобина, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить гормональное лечение гипогонадизма, то допустимо одновременное лечение гипогонадизма (ТЗТ) наряду с мероприятиями (в том числе медикаментозными) по компенсации и оптимизации углеводного обмена [57, 58].

Заключение

Несмотря на наличие в настоящее время эффективных и безопасных гормональных методов восстановления уровня тестостерона у мужчин с его дефицитом, до сих пор определенная часть мужской популяции испытывает необъяснимый страх перед гормонами или имеет сопутствующие заболевания, делающие такую терапию небезопасной и даже противопоказанной. В этой связи сегодня предпринимаются активные попытки использования альтернативных (негормональных) методов восстановления уровня мужского тестостерона. Проведенный обзор показал существенную гетерогенность проведенных в этом направлении исследований и неоднозначность их результатов. Варикоцеле нередко характеризуется сочетанным нарушением сперматогенной и стероидогенной функции яичек, поэтому варикоцелэктомия оказывается эффективной у бесплодных гипогонадных мужчин, у которых достоверно улучшаются обе ключевые функции яичек. Однако эффективность варикоцелэктомии как метода повышения уровня тестостерона у фертильных гипогонадных мужчин или у нормогонадных бесплодных мужчин остается недоказанной. Клиническая база стероидогенной эффективности микроэлементов и витаминов, упомянутых в данном обзоре, характеризуется крайне низким уровнем доказательности, и в клинических исследованиях не приводит к достоверным и значимым гормональным преимуществам у гипогонадных мужчин. Назначение метформина для коррекции углеводных нарушений у мужчин (ИР/СД-2) патогенетически оправдано и эффективно, однако не приводит к достоверному и клинически значимому повышению уровня тестостерона при наличии у мужчин одновременно симптомов дефицита тестостерона. На основании результатов литературного обзора можно сделать вывод, что варикоцелэктомия, применение микроэлементов и витаминов, а также назначение метформина мужчинам с ИР/СД-2 не могут рассматриваться как эффективная альтернатива классическим гормональным методам коррекции мужского гипогонадизма в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2020. 336 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.YU. Vozrastnoj androgennyj deficit u muzhchin. M.: Prakticheskaya medicina, 2020. 336 s. (In Russ.)].
2. Barone B., Napolitano L., Abate M. et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know? Int J Mol Sci. 2022;23(7):3535. DOI: 10.3390/ijms23073535.
3. Elliott J., Kelly S.E., Millar A.C. et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(11): e015284. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015284.
4. Corona G., Torres L.O., Maggi M. Testosterone Therapy: What We Have Learned From Trials. J Sex Med. 2020;17(3):447–60. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.11.270.
5. Греков Е.А., Тюзиков И.А. Природные бустеры тестостерона. М.: Практическая медицина, 2023. 112 с. [Grekov E.A., Tyuzikov I.A. Prirodnye bustery testosterona. M.: Prakticheskaya medicina, 2023. 112 s. (In Russ.)].
6. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Фармакологические варианты тестостерон-ресторативной терапии мужского гипогонадизма в современной клинической практике (обзор литературы). Фармакология и фармакотерапия. 2023; 1: 46–57. DOI: 10.46393/27132129_2023_1_46. [Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Farmakologicheskie varianty testosteron-restorativnoj terapii muzhskogo gipogonadizma v sovremennoj klinicheskoj praktike (obzor literatury). Farmakologiya i farmakoterapiya=Pharmacology and Pharmacotherapy. 2023; 1: 46–57. DOI: 10.46393/27132129_2023_1_46. (In Russ.)].
7. Ide V., Vanderschueren D., Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. Int J Mol Sci. 2020;22(1):21. DOI: 10.3390/ijms22010021.
8. Raheem O.A., Chen T., Akula K.P. et al. Efficacy of Non-Testosterone-Based Treatment in Hypogonadal Men: A Review. Sex Med Rev. 2021;9(3):381–92. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.08.003.
9. Lo E.M., Rodriguez K.M., Pastuszak A.W., Khera M. Alternatives to Testosterone Therapy: A Review.Sex Med Rev. 2018;6(1):106–13. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.09.004.
10. Hayden R.P., Tanrikut C. Testosterone and Varicocele. Urol Clin North Am. 2016;43(2):223–32. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.01.009.
11. Bellastella G., Carotenuto R., Caiazzo F. et al. Varicocele: An Endocrinological Perspective. Front Reprod Health. 2022;4: 863695. DOI: 10.3389/frph.2022.863695.
12. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. A global view of the –pathophysiology of varicocele. Androl. 2018; 6(5):654–61. DOI: 10.1111/andr.12511.
13. Panach-Navarrete J., Morales-Giraldo A., Ferrandis-Cortés C. et al. Is there a relationship between varicocele and testosterone levels? Aging Male. 2020;23(5):592–8. DOI: 10.1080/13685538.2018.1550745.
14. Li F., Yue H., Yamaguchi K. et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. Int J Urol. 2012; 19(2):149–54. DOI: 10.1093/humrep/deh443.
15. Dabaja A.A., Goldstein M. When is a varicocele repair indicated: the dilemma of hypogonadism and erectile dysfunction? Asian J Androl. 2016;18(2): 213–6. DOI: 10.4103/1008-682X.169560.
16. Çayan S., Akbay E., Saylam B., Kadıoğlu A. Effect of Varicocele and Its Treatment on Testosterone in Hypogonadal Men with Varicocele: Review of the Literature. Balkan Med J. 2020;37(3):121–4. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.85.
17. Yuan R., Zhuo H., Cao D., Wei Q. Efficacy and safety of varicocelectomies: A meta-analysis. Syst Biol Reprod Med. 2017; 63(2):120–9. DOI: 10.1080/19396368.2016.1265161.
18. Song Y., Lu Y., Xu Y. et al. Comparison between microsurgical varicocelectomy with and without testicular delivery for treatment of varicocele: A systematic review and meta-analysis. Androl. 2019; 51(9): e13363. DOI: 10.1111/and.13363.
19. Liao B., Liu J., Chen S. et al. Efficacy and Safety of Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy with and without Testicular Delivery for Varicocele Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol J. 2019;16(5):417–26. DOI: 10.22037/uj.v0i0.5095.
20. Chen X., Yang D., Lin G. et al. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: A meta-analysis. Androl. 2017; 49(10): e12778. DOI: 10.1111/and.12778.
21. Tian D., Yang C., Xie B. et al. Effects of Varicocele Surgical Repair on Serum Hormone and Inhibin B Levels for Patients With Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health. 2023; 17(5): 15579883231199400. DOI: 10.1177/15579883231199400.
22. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Indications and outcomes of varicocele repair. Panminerva Med. 2019; 61(2):152–63. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03528-0.
23. Clavijo R.I., Carrasquillo R., Ramasamy R. Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men. Fertil Steril. 2017;108: 364–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.036.
24. Miyoshi M., Tsujimura A., Miyoshi Y. et al. Low serum zinc concentration is associated with low serum testosterone but not erectile function. Int J Urol. 2023;30(4): 395–400. DOI: 10.1111/iju.15138.
25. Wei G., Zhou Z., Cui Y. et al. A Meta-Analysis of the Efficacy of L-Carnitine/L-Acetyl-Carnitine or N-Acetyl-Cysteine in Men With Idiopathic Asthenozoospermia. Am J Mens Health. 2021;15(2):15579883211011371. DOI: 10.1177/15579883211011371.
26. Zafar M.I., Mills K.E., Baird C.D. et al. Effectiveness of Nutritional Therapies in Male Factor Infertility Treatment: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Drugs. 2023;83(6):531–46. DOI: 10.1007/s40265-023-01853-0.
27. Alhasaniah A.H. l-carnitine: Nutrition, pathology, and health benefits. Saudi J Biol Sci. 2023; 30(2): 103555. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.103555.
28. Hodes G.E., Bangasser D., Sotiropoulos I. et al. Sex Differences in Stress Response: Classical Mechanisms and Beyond. Curr Neuropharmacol. 2024; 22(3): 475–94. DOI: 10.2174/1570159X22666231005090134.
29. Symes E.K., Bender D.A., Bowden J.F., Coulson W.F. Increased target tissue uptake of, and sensitivity to, testosterone in the vitamin B6 deficient rat. J Steroid Biochem. 1984;20(5):1089–93. DOI: 10.1016/0022-4731(84)90348-0.
30. di Salvo M.L., Contestabile R., Safo M.K. Vitamin B(6) salvage enzymes: mechanism, structure and regulation. Biochim Biophys Acta. 2011;1814(11):1597–608. DOI: 10.1016/j.bbapap.2010.12.006.
31. Takumi N., Shirakawa H., Ohsaki Y. et al. Dietary vitamin K alleviates the reduction in testosterone production induced by lipopolysaccharide administration in rat testis. Food Funct. 2011; 2(7):406–11. DOI: 10.1039/c1fo10058k.
32. Ciccone I.M., Costa E.M., Pariz J.R. et al. Serum vitamin D content is associated with semen parameters and serum testosterone levels in men. Asian J Androl. 2021;23(1):52–8. DOI: 10.4103/aja.aja_9_20.
33. D'Andrea S., Martorella A., Coccia F. et al. Relationship of Vitamin D status with testosterone levels: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2021;72(1):49–61. DOI: 10.1007/s12020-020-02482-3.
34. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. Association of hypogonadism

with vitamin D status: the European Male Ageing Study. Eur. J. Endocrinol. 2012;166 (1): 77–85. DOI: 10.1530/EJE-11-0743.
35. Lerchbaum E., Pilz S., Trummer C. et al. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):4292–302. DOI: 10.1210/jc.2017-01428.
36. Santos H.O., Howell S., Nichols K., Teixeira F.J. Reviewing the Evidence on Vitamin D Supplementation in the Management of Testosterone Status and Its Effects on Male Reproductive System (Testis and Prostate): Mechanistically Dazzling but Clinically Disappointing. Clin Ther. 2020; 42(6):101–4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.016.
37. Adamczewska D., Słowikowska-Hilczer J., Walczak-Jędrzejowska R. The Association between Vitamin D and the Components of Male Fertility: A Systematic Review. Biomedicines. 2022;11(1):90. DOI: 10.3390/biomedicines11010090.
38. Hosseini Marnani E., Mollahosseini M., Gheflati A. et al. The effect of vitamin D supplementation on the androgenic profile in men: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Androl. 2019; 51(9): e13343. DOI: 10.1111/and.13343.
39. Monson N.R., Klair N., Patel U. et al. Association Between Vitamin D Deficiency and Testosterone Levels in Adult Males: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(9): e45856. DOI: 10.7759/cureus.45856.
40. Saylam B., Çayan S. Do antioxidants improve serum sex hormones and total motile sperm count in idiopathic infertile men? Turk J Urol. 2020;46(6): 442–8. DOI: 10.5152/tud.2020.20296.
41. Moyad M.A. Nutraceuticals and Phytotherapy in Men s Health: Antioxidants, Pro-oxidants, and a Novel Opportunity for Lifestyle Changes. Urol Clin North Am. 2022;49(2):239–48. DOI: 10.1016/j.ucl.2021.12.006.
42. Santos H.O., Cadegiani F.A., Forbes S.C. Nonpharmacological Interventions for the Management of Testosterone and Sperm Parameters: A Scoping Review. Clin Ther. 2022; 44(8):1129–49. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.06.006.
43. Tian Y., Zhou Q., Li W. et al. Efficacy of L-arginine and Pycnogenol ® in the treatment of male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14: 1211720. DOI: 10.3389/fendo.2023.1211720.
44. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Бондарева З.Г. и др. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. Ожирение и метаболизм. 2018;15(2):3–10. DOI:10.14341/omet9482. [Cygankova O.V., Badin A.R., Bondareva Z.G. i dr. Associacii polovyh gormonov s komponentami insulin-glyukoznogo gomeostaza. Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism. 2018;15(2):3–10. DOI:10.14341/omet9482. (In Russ.)].
45. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. Diabetes Care. 2000;23(4):490–94. DOI:10.2337/diacare.23.4.490.
46. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. Nature Reviews Endocrinol. 2013;9(8):479–93. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122.
47. Тюзиков И.А. Патогенетические механизмы влияния дефицита тестостерона на симптомы нижних мочевых путей у мужчин. Эффективная фармакотерапия. 2020;16 (20): 32–42. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-32-42 [Tyuzikov I.A. Patogeneticheskie mekhanizmy vliyaniya deficita testosterona na simptomy nizhnih mochevyh putej u muzhchin. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2020;16 (20): 32–42. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-32-42. (In Russ.)].
48. Yeap B.B., Wittert G.A. Testosterone, Diabetes Risk, and Diabetes Prevention in Men. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(1):157–72. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.11.004.
49. Мкртумян А.М., Егшатян Л.В., Шишкова Ю.А. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(12): 56–66. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-12-56-66. [Mkrtumyan A.M., Egshatyan L.V., Shishkova Yu.A. Vliyanie androgennogo deficita na sostoyanie uglevodnogo obmena u muzhchin. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2020; 16(12): 56–66. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-12-56-66. (In Russ.)].
50. Yu X., Wei Z., Liu Y. et al. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Glycolipid Metabolism Among Hypogonadal Men withT2DM: A Meta-Analysis And System Review Of Randomized Controlled Trials. Sex Med. 2021;9(4):100403. DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100403.
51. Kumar S., Khatri M., Memon R.A. et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. Diabetes Metab Syndr. 2022;16(8):102588. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102588.
52. Kurniawan L.B., Adnan E., Windarwati, Mulyono B. Insulin resistance and testosterone level in Indonesian young adult males. Rom J Intern Med. 2020;58(2):93–8. DOI: 10.2478/rjim-2020-0004.
53. Doulamis I.P., Tzani A., Konstantopoulos P. et al. Experimental hypogonadism: insulin resistance, biochemical changes and effect of testosterone substitution. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019; 30(3): 20180118. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0118.
54. Fernández-García J.C., Barrios-Rodríguez R., Asenjo-Plaza M. et al. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: A double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. Metabolism. 2022;136: 155290. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155290.
55. Hu Y., Ding B., Shen Y. et al. Rapid Changes in Serum Testosterone in Men With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes With Intensive Insulin and Metformin. Diabetes Care. 2021;44(4):1059–61. DOI: 10.2337/dc20-1558.
56. Van Cauwenberghe J., De Block C., Vanderschueren D. et al. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. Androl. 2023;11(2):225–33.
57. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестаковой. М.: ЭНЦ, 2018. 18 с. [Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu deficita testosterona (gipogonadizma) u muzhchin s saharnym diabetom. Pod redakciej I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko, M.V. Shestakovoj. M.: ENC, 2018. 18 s. (In Russ.)].
58. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М.; 2021. 222 с. DOI: 10.14341/DM12802. [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj, A.Yu. Majorova. 10-j vypusk (dopolnennyj). M.; 2021. 222 s. DOI: 10.14341/DM12802. (In Russ.)].

Сведения об авторах
Братчиков Олег Иванович – заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ (Курск); bratov45@mail.ru. РИНЦ AuthorID: 671319.
Bratchikov Oleg Ivanovich – Head of the Department of Urology of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation (Kursk).
Тюзиков Игорь Адамович – врач уролог-андролог Медицинского центра «Тандем–Плюс», кандидат медицинских наук, профессор Российской академии естествознания (РАЕ), Ярославль; phoenix-67@list.ru. РИНЦ AuthorID: 623245.
Tyuzikov Igor Adamovich – urologist-andrologist of MC «Tandem-Plus», Candidate of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Natural History (RANH), Yaroslavl; phoenix-67@list.ru.
Греков Евгений Александрович – врач уролог-андролог, эндокринолог, главный врач Клиники «Hormone Life», Москва; gea84@bk.ru. РИНЦ AuthorID: 705263.
Grekov Evgeniy Alexandrovich – urologist-andrologist, endocrinologist, Chief Physician of the Hormone Life Clinic, Moscow; gea84@bk.ru.
Смирнов Алексей Владимирович – врач-уролог урологического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 31» (СПБ ГБУЗ ГКБ № 31); Санкт-Петербург; ialexey39@gmail.com. РИНЦ AuthorID: 1098466.
Smirnov Alexey Vladimirovich – urologist of the Urological Department of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital No. 31» (St. Petersburg City Clinical Hospital No. 31); St. Petersburg; ialexey39@gmail.com.

Вклад авторов
О.И. Братчиков: разработка концепции и дизайна исследования;
И.А. Тюзиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.А. Греков, А.В. Смирнов: сбор и обработка материала для анализа.
Authors' contribution.
O.I. Bratchikov: development of the concept and design of the study;
I.A. Tyuzikov: review of publications on the topic of the article, article writing;
E.A. Grekov, A.V. Smirnov: data obtaining and analyzing.

ORCID авторов/ ORCID of author
О.И. Братчиков / O.I. Bratchikov: https://orcid.org/0000-0002-0906-9851
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.

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY
4 ТОМ 25 / VOL. 25 2024

УДК 616.65-006.6-036.22-07 DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-27-36

CC BY 4.0

Рак предстательной железы: эпидемиология, современные тенденции диагностики и стратификация групп риска

Р.С. Низамова[1], Р. Д. Андреева[1], Р.М. Исаргапов[2]

[1]Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация
[2]ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Контакты: Андреева Рамиля Дамировна, *ramilya210692@yandex.ru*

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужчин во всем мире в 2020 году рак предстательной железы (РПЖ) занимал второе место, уступая лишь новообразованиям трахеи, бронхов и легкого. В настоящее время онкоурологи обладают большим арсеналом методов лечения РПЖ, тем не менее часто возникают проблемы при обследовании пациента и определения стадии заболевания. Выбор тактики лечения основан на стратификации пациентов в группы низкого, промежуточного и высокого риска на основании результатов пальцевого исследования предстательной железы, уровня простатспецифического антигена, суммы Глисона, результатов сцинтиграфии, МРТ простаты. В данном обзоре представлены современные методы диагностики РПЖ и рекомендации по стратификации пациентов в группы риска прогрессии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, группа риска, эпидемиология рака предстательной железы, диагностика рака простаты.

Для цитирования: Низамова Р.С., Андреева Р.Д., Исаргапов Р.М. Рак предстательной железы: эпидемиология, современные тенденции диагностики и стратификация групп риска.

Prostate cancer: epidemiology, current diagnostic trends and stratification of risk groups

R.S. Nizamova[1], R.D. Andreeva[1], R.M. Isargapov[2]

[1]Department of Urology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation
[2] Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara, Russian Federation

Contacts: Andreeva R.D., *ramilya210692@yandex.ru*

In the structure of malignant neoplasm morbidity in men worldwide in 2020, prostate cancer (PCa) ranked second, second only to neoplasms of the trachea, bronchi and lung. Currently, oncourologists have a large arsenal of methods for the treatment of prostate cancer, however, there are often problems in examining the patient and determining the stage of the disease. The choice of treatment tactics is based on stratification of patients into low-, intermediate-, and high-risk groups based on the results of prostate palpation, prostate-specific antigen level, Gleason sum, scintigraphy results, and prostate MRI. This review presents modern methods of diagnostics of prostate cancer and recommendations on stratification of patients in risk groups of progression..

Keywords: prostate cancer, risk group, prostate cancer epidemiology, prostate cancer diagnostics.

For citation: Nizamova R.S., Andreeva R.D., Isargapov R.M. Prostate cancer: epidemiology, modern tendencies of diagnostics and stratification of risk groups.

Эпидемиология рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является значимой онкологической патологией и на протяжении длительного времени остается важным злокачественным новообразованием среди мужского населения. Согласно результатам исследования Международного агентства по изучению рака, стандартизованные показатели заболеваемости и смертности при этом заболевании в 2020 году составили 30,7 и 7,7 случая на 100 000 мужчин [1, 2].

Сравнение показателей заболеваемости 174 стран установило различия более чем в 123 раза, сравнение показателей смертности – более чем в 77 раз. Высокие уровни заболеваемости выявлены в Европе, Латинской Америке и Карибском бассейне, Северной Америке и Океании (более 59 на 100 000 мужчин), низкие – в Африке и Азии (ниже 30 на 100 000 мужчин). Самый высокий из них был в Ирландии (110,7 на 100 000 мужчин), самый низкий – в Юго-Центральной Азии, в Бутане (0,9 на 100 000 мужчин). Территориальное распределение уровней смертности кардинально отличалось. Наибольший показатель обнаружен в Африке, показатели Латинской Америки и Карибского бассейна, Европы, Океании, Северной Америки и Азии последовательно убывали. Самая высокая смертность определялась в Восточной Африке, в Зимбабве (41,7 на 100 000 мужчин), самая низкая – в Юго-Центральной Азии, в Бутане (0,54 на 100 000 мужчин) [3, 4].

В Российской Федерации распространенность злокачественных новообразований предстательной железы с 2012 года по 2022 год увеличилась с 93,6 до 198,9 на 100 000 населения. Удельный вес пациентов с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, возрос за этот период с 91,9% в до 97,8%. Показатель стандартизованной заболеваемости по данным 2022 года достигал 42,12 случая на 100 000 мужского населения. Самые высокие показатели обнаружены у мужчин Мурманской, Архангельской и Томской областей, Красноярского края – 83,17, 71,15, 61,89 и 61,93, наиболее низкие – в Республиках Ингушетия, Чечня, Дагестан, Кабардино-Балкария – 13,99, 14,59, 16,14 и 16,46 на 100 000 населения, соответственно. Причем в России у мужчин возрастной группы 60 лет и старше среди всех ЗНО доминируют опухоли предстательной железы (20,7%). Средний возраст заболевших составил 69,8 года. Стандартизованный показатель (СП) смертности на 100 000 мужского населения в 2022 году был равен 11,42. Максимальные показатели регистрировались в Ненецком АО, в Новосибирской, Амурской и Псковской области – 23,16, 16,90 и 16,58, 16,10, минимальные – в республиках Тыва, Ингушетия, Калмыкия и Дагестан – 2,08, 3,01 и 4,41 и 5,39 на 100 000 населения, соответственно [5, 6].

Неутешительна статистика в Самарской области, регион остается одним из самых неблагополучных в Приволжском федеральном округе (ПФО). Из 7561 впервые выявленного пациента раком простаты этого округа 1297 мужчин были жителями Самарского региона. Если в структуре онкологической заболеваемости на долю РПЖ в 2010 году приходилось 13,1%, то в 2020 году – 18,03%. Стандартизованный показатель заболеваемости составлял в 2010 году 41,7 на 100 000 мужского населения, в 2020 году – 52,57, в ПФО – 29,92 и 34,56, соответственно. В структуре смертности от ЗНО с 2010-го по 2020 год в Самарской области наблюдался рост удельного веса РПЖ с 6,3% до 9,4%. При этом стандартизованные показатели смертности за этот период снизились незначительно, с 13,24 до 12,1 на 100 000 мужского населения, в ПФО соответствующие показатели были равны 10,83 и 12,6 [7–10].

По данным ряда исследователей различия в заболеваемости и смертности при злокачественных опухолях предстательной железы зависят от основных факторов риска – расовой принадлежности, среднего возраста мужского населения региона. У чернокожих мужчин по сравнению с белыми нередко наблюдается агрессивное развитие опухолевого процесса, что может способствовать форсированному возрастанию стадии заболевания. Уровень заболеваемости у чернокожих выше почти в 1,8 раза, уровень смертности – в 2,2 раза [11, 12].

Рак простаты чаще затрагивает мужчин более старшей возрастной группы, в среднем в диапазоне от 72 до 74 лет. У мужчин в возрастной группе до 40 лет обнаружить рак данной локализации можно с вероятностью около 1:10000, в возрасте до 50 лет – 0,1%. Значимое повышение риска заболевания встречается у 60-летних и старше. Причем в течении жизни злокачественная опухоль предстательной железы будет выявлена у каждого шестого мужчины [13].

Морфологическое исследование простаты у мужчин в возрасте 80 лет и старше определяет очаги злокачественного роста почти в 80% случаев [14]. Островки малигнизации встречаются при микроскопии примерно у 30% заболевших в возрасте 50–60 лет и у 70 % к 70–80 годам [15]. Практически у всех пациентов (90,0 97,0%), у которых обнаружены подобные гистологические изменения, злокачественная опухоль предстательной железы является клинически незначимой: никак не проявит себя в течение жизни и не требует онкоспецифического лечения [16].

В России удельный вес злокачественных опухолей простаты с I-II стадией, из числа впервые выявленных ЗНО, в 2012 году составлял 48,4%, в 2022 году – 63,0%. Вероятность роста числа пациентов с локализованными формами РПЖ появилась после внедрения скрининга простатспецифического антигена (ПСА) и более совершенных методов диагностики [6].

Результаты трех репрезентативных исследований продемонстрировали влияние скрининга ПСА на увеличение заболеваемости раком предстательной железы: за 13 лет наблюдения на 12,0 и 57,0% (PLCO и Европейское рандомизированное исследование скрининга РПЖ, ERSPC), за 18 лет – на 51,0% (Гетеборгское рандомизированное скрининговое исследование РПЖ). При этом за 13-летний период наблюдения установлено снижение смертности на 21,0%. Однако скрининг ПСА может приводить к гипердиагностике заболевания (в 1,7-67,0% случаев) с неблагоприятными последствиями необоснованного лечения пациентов при раке простаты низкого риска [17–20].

В ряде стран Азии, таких как Китай, Индия, Таиланд и Корея, несмотря на отсутствие национальных организованных программ скрининга в последние десятилетия наметилась тенденция к росту заболеваемости РПЖ. Многими авторами повышение уровня заболеваемости в азиатских странах объясняется влиянием и увеличением распространенности потенциальных факторов риска развития заболевания, а именно: ожирения и сахарного диабета, вестернизированного питания, применения ядохимикатов и удобрений в сельском хозяйстве, курения и недостаточной физической активности [21, 22].

На сегодняшний день из-за весомого увеличения значений заболеваемости, не всегда эффективных результатов лечения не останавливается изучение новых способов обнаружения заболевания на начальных стадиях и способов его лечения. Активное лечение рака простаты является «золотым стандартом», даже с учетом его ранней диагностики. Однако независимо от использованного метода лечения все чаще страдает качество жизни пациентов от развившихся осложнений активного лечения рака простаты, таких как ухудшение общего состояния здоровья, нарушение функции мочеиспускания, сексуальная дисфункция. Выделение пациентов группы риска и использование у них эффективных методов диагностики относятся к основным постулатам скрининга. Рекомендуемая в последние годы стратегия оппортунистического (индивидуального) скрининга обеспечивает снижение смертности и гипердиагностики, лечение с учетом группы риска прогрессии РПЖ – сохранение комфортного качества жизни пациентов [23].

При локализованном раке простаты успехи радикального лечения на современном этапе очевидны, но далеко не оптимальны, прогрессия заболевания наблюдается в 15–40% случаев. Контрольные исследования уровня ПСА после лечения свидетельствуют о возникновении рецидива заболевания через 5 лет у 20,0%, 10 лет – 30,0% пациентов [24].

Диагностика рака предстательной железы

В течение длительного времени заболевание не диагностируется из-за отсутствия клинических симптомов на ранних стадиях, т.к. сначала поражаются периферические отделы простаты. Разрастание злокачественных клеток в сторону уретры приводит к возникновению боли в промежности, гематурии, гемоспермии. При сдавлении просвета уретры присоединяются симптомы инфравезикальной обструкции. При возникновении отдаленных метастазов в виде первых, но уже поздних признаков заболевания появляются боли в костях, боли в поясничной области из-за сдавления устьев мочеточников опухолью, отека в области наружных половых органов и нижних конечностей, параплегией, снижением массы тела, анемией и уремией [25].

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) – стандартный метод исследования предстательной железы, основанный на определении локального уплотнения в органе, которое свидетельствует о возможном наличии РПЖ. Применяемый метод обследования безопасен, прост и доступен всем слоям населения для своевременной диагностики заболевания [26].

По данным наших соотечественников чувствительность ПРИ составляет 55,0–69,0%, специфичность достаточно высокая – 89,0–97,0% [27]. В целом исключительно за счет этого метода можно обнаружить рак простаты в 18,0% случаев. Вероятность постановки диагноза увеличивается с возрастом обследуемых, достигая 17,0% у 50–59-летних, 21,0% – у 60–69-летних, 25,0% – у 70–79-летних и 38% – у 80-летних и старше [28].

В связи с вышесказанным и принимая во внимание современные диагностические возможности, необходима комплексная оценка результатов ПРИ совместно с определением уровня ПСА и данными трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [29].

Простатспецифический антиген (ПСА) (человеческий калликреин-3) относится к гликопротеинам и представляет собой сериновую протеазу.

Опухолевый маркер активно применяется при подозрении на РПЖ, анализе эффективности

онкоспецифического лечения и при диагностике рецидива заболевания до развития клинических проявлений. Однако ПСА обладает низкой онкологической специфичностью, так как его значение зависит от общего объема простаты, прирост которого отмечается и при часто встречающейся после 60 лет патологии у мужчин – доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [30]. При значениях ПСА менее 4,0 нг/мл чувствительность и специфичность данного метода исследования составляет не выше 46,0 и 93,6% соответственно и наблюдается тренд к их снижению с увеличением возраста [31].

Определение уровня ПСА в диапазоне от 4 до 10 нг/мл («серая зона») позволяет выявить рак простаты в 20,0–30,0% случаев. Злокачественные новообразования предстательной железы чаще всего определяют у мужчин при уровне ПСА более 10,0 нг/мл. Но несмотря на это, можно обнаружить РПЖ у больных со значениями ПСА ниже порогового уровня [32].

В связи с низкой чувствительностью ПСА-теста во время первичного гистологического исследования нередко раковые клетки в простате могут быть не обнаружены, поэтому сведения о скрининге на основе данного фермента, освещенные в литературе, носят спорный характер [33]. Для снижения числа неоправданных биопсий, особенно при увеличении уровня общего ПСА в границах «серой зоны», необходимо применять определение альтернативных модификаций антигена [34].

Одним из вариантов является показатель соотношения свободного ПСА к общей фракции исследуемого маркера, критический уровень которого равен 15,0%. Прогностическая ценность данного показателя возрастает при значениях общего ПСА от 4,0 до 10,0 нг/мл. При этом общая чувствительность и специфичность метода составляют 70,0% и 55,0%. Другой усовершенствованный вариант простатспецифического антигена – плотность (ПСА–D). Установлена значимая корреляция между ПСА–D и размером простаты. Данный показатель повышает специфичность общего ПСА, позволяет дифференцировать РПЖ и ДГПЖ [35].

Изоформа свободного простатического специфического антигена -2проПСА относится к онкомаркерам, специфичным для рака предстательной железы. Значимость маркера становится очевидной при диагностике заболевания у пациентов с соотношением свободного ПСА к общему более 25,0% и с уровнем общего простатспецифического антигена в диапазоне 4-10 нг/мл. Результатами многоцентровых исследований установлено, что уровень -2проПСА в сыворотке крови напрямую отражает значение индекса Глисона и имеет прямую созависимость со степенью злокачественности новообразования, морфологической стадией после РПЭ, включая распространенные формы. Использование указанного фермента снижает проведение неоправданных биопсий ПЖ на 7,6-35,0 %. Чувствительность теста приближается к 95,0% [36, 37].

Основная роль этому онкомаркеру отводится при расчете показателя «индекс здоровья предстательной железы» (Prostate Health Index, Phi). Одни авторы пишут, что вычисленный по данным общего, свободного и -2про простатического специфического антигенов Phi демонстрирует лучшие результаты при дифференциальной диагностике РПЖ по сравнению с описанными выше методами скрининга заболевания [38]. Другие считают сопоставимыми панель из четырех маркеров (общий ПСА, свободный ПСА, интактный ПСА и -2проПСА) и Phi [39].

Некоторые авторы предлагают для неинвазивной диагностики рака простаты использовать количественное определение РНК-продукта гена PCA3 в моче. Значение экспрессии этого онкоспецифического маркера в моче определяют как после массажа ПЖ, так и без массажа. Признанным пороговым уровнем современных тест-систем PCA3 считается индекс, равный 35 баллам. Чувствительность и специфичность маркера по сообщениям ряда авторов достигает 65,0-92,5%. Мнения ученых о целесообразности включения данного метода исследования в стандарт диагностики РПЖ неоднозначны [40].

Медицинская визуализация

Использование трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы повышает шансы обнаружения злокачественных опухолей органа. Некоторые ученые утверждают, что метод позволяет обнаружить РПЖ только на поздних стадиях и чувствительность не превышает 50,0% [27]. Использование ТРУЗИ в режиме триплексного сканирования повышает чувствительность до 60,0%, специфичность до 49,0% [41].

П.В. Глыбочко с соавт. (2014) предлагают диагностировать рак простаты при помощи новой ультразвуковой технологии – гистосканирования. Чувствительность и специфичность метода у пациентов со значениями маркера ПСА в «серой» зоне достигают 88,0% и 96,0%, при уровне ПСА 10-20 нг/мл – 96,0% и 97,0% и при ПСА более 20 нг/мл – 99,0% и 97,0%, соответственно. При этом картирование предстательной железы гистосканом перед биопсией увеличивает информативность гистологического исследования на 22,0% [42].

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) в настоящее время является

важным аспектом диагностики рака предстательной железы, улучшая выявление клинически значимого рака предстательной железы, позволяя точно локализовать соответствующие участки для биопсии и сокращая количество ненужных биопсий у большинства пациентов с обычной магнитно-резонансной томографией [43]. Многочисленными исследованиями доказана достоверная корреляционная связь между объемом опухоли на мпМРТ, патологической стадией РПЖ, индексом Глисона, положительным хирургическим краем и безрецидивной выживаемостью после РПЭ [44]. При обнаружении подозрительного очага, во время проведения МРТ, проводится оценка по системе визуализации предстательной железы (PIRADS) для стандартизации интерпретации результатов МРТ для выявления РПЖ [45].

Сцинтиграфия костей с использованием метилендифосфоната, меченного 99mTc, остается рекомендуемым методом визуализации для выявления костных метастазов у пациентов с раком предстательной железы. Сканирование костей наиболее часто используется для ранней диагностики костных метастазов, но его специфичность низкая, а вероятность ложноположительных результатов высока [46]. Поэтому ПЭТ/КТ с использованием ПСМА все чаще признается в качестве средства оценки степени тяжести заболевания у пациентов с РПЖ, включая использование в качестве самостоятельного теста у пациентов высокого риска [47].

Чувствительность и специфичность при мпМРТ колеблется в пределах 74,0–91,0% и 88,0–95,1%, при ПЭТ/КТ – 61,6–73,0%, 64,0–81,0%, соответственно [48].

Биопсия предстательной железы

Трансректальная пункционная мультифокальная (10-12 точек, многопольная) биопсия ткани предстательной железы под УЗ контролем с гистологическим исследованием биоптатов остается «золотым стандартом» обследования и заключительным методом первичной диагностики больных раком предстательной железы. Данный метод диагностики дает возможность верифицировать диагноз, установить степень распространенности злокачественного новообразования и степень его дифференцировки, что в последующем необходимо для выбора тактики лечения заболевания [49]. При этом диагностируется РПЖ в 56,5% случаев [50]. При этом систематические биопсии отличаются низкой чувствительностью, особенно при опухолях передней части предстательной железы и ее верхушки, а также при опухолях желез большого объема. В последнее десятилетие появились прицельные биопсии под контролем МРТ, которые используют мультипараметрические возможности МРТ для определения поражений при взятии образцов. Fusion биопсия все чаще используется у мужчин с подозрением на рак предстательной железы, у которых ранее были отрицательные результаты систематических биопсий [51]. Возможность использования биопсии ПЖ в совокупности со всеми имеющимися в арсенале клинико-лабораторными и лучевыми методами обследования может повысить выявляемость рака до 96,0% [49].

Как при оценке прогноза заболевания, так и при планировании лечения рекомендуется к применению стандартная система дифференцировки РПЖ по Глисону. Последняя базируется на гистологической структуре опухолевой ткани с диапазоном колебания общих баллов Глисона от 2 до 10, которые рассчитываются как сумма баллов двух чаще всего встречающихся паттернов или как сумма самого распространенного и наиболее злокачественного. Причем основой создания «глисоновских» шаблонов (паттернов) с градацией от 1 до 5 служили схожие по строению образцы биоптатов тканей опухоли [52].

Рекомендации по стратификации пациентов в группы риска

Большое значение у больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы имеет установление риска прогрессии заболевания. У 15,0–40,0% мужчин с локализованным РПЖ, несмотря на радикально проведенное лечение, заболевание прогрессирует [53].

D'Amico A.V. в 1998 году разработал классификацию [54], которая позволяла предсказывать биохимический рецидив и смертность после радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой терапии и брахиотерапии до начала лечения локализованных форм РПЖ, включала характеристику трех прогностических групп онкологического риска:

1) пациенты с низким риском прогрессии (стадия T1c-T2a или индекс Глисона <6, или ПСА <10 нг/мл);

2) пациенты с промежуточным риском прогрессии (стадия T2b или ПСА 10-20 нг/мл, или сумма Глисона 7);

3) пациенты с высоким риском прогрессии (стадия T2c или сумма Глисона 8-10, или ПСА >20 нг/мл).

Причем трехуровневая система стратификации относит стадию заболевания, уровень ПСА и сумму Глисона в каждой группе риска к значимым как в отдельности, так и в совокупности.

После РПЭ с гистологическим исследованием удаленного материала может меняться группа онкологического риска [55]. Так, в работе *Gondo T. et al.* (2015) по морфологическому заключению у 115 пациентов (9,0%) из 1317 балл по Глисону 3+4 поменялся

на 3+3. Из группы среднего риска пациенты перешли в группу низкого риска, которым обычно рекомендуется активное наблюдение [56].

Предложенная пятиуровневая Кембриджская классификация известна выделением прогностических групп прогрессии (CPG) локализованного и местнораспространенного неметастатического рака ПЖ, более высокой детализацией, чем трехуровневая [57]:

CPG1: стадия T1-T2, уровень ПСА <10 нг/мл, степень дифференцировки опухоли <6 баллов по шкале Глисона;

CPG2: стадия T1-T2 и уровень ПСА от 10 до 20 нг/мл или степень дифференцировки опухоли 3+4 = 7 баллов по шкале Глисона;

CPG3: стадия T1-T2, уровень ПСА от 10 до 20 нг/мл и степень дифференцировки опухоли 3+4=7 баллов по шкале Глисона или стадия T1-T2 и степень дифференцировки опухоли 4+3 =7 баллов по шкале Глисона;

CPG4: один из следующих параметров: стадия T3, уровень ПСА >20 нг/мл, степень дифференцировки опухоли 8 баллов по шкале Глисона;

CPG5: любая комбинация из стадии T3, уровня ПСА >20 нг/мл, степени дифференцировки опухоли 8 баллов по шкале Глисона; или стадия T4, или степень дифференцировки опухоли 9-10 баллов по шкале Глисона.

Данная классификация послужила основой построения другой стратификационной модели, принятой Международным обществом урологической патологии (ISUP). Создатели новой системы стратификации указали, что пациенты CPG1 имеют низкий, CPG2 и CPG3 – промежуточный и CPG4 и CPG5 – высокий риск прогрессии неметастатического рака. В зависимости от риска смерти пациенты группы низкого риска прогрессии заболевания (CPG1) отнесены к категории с очень низким риском смерти, пациенты промежуточного риска прогрессии разделены на категории с низким риском смерти (CPG2) и повышенным риском смерти (CPG3), пациенты высокого риска прогрессии – на категории с более низким (CPG4) и более высоким риском смерти (CPG5) [58].

В качестве значимых предикторов биохимического рецидива РПЖ, наряду с описанными выше (стадия заболевания, уровень концентрации ПСА, степень злокачественности по шкале Глисона) прогностически значимым оказался процент положительных биоптатов (p <0,01). Однако на этапе предоперационной морфологической верификации локализованного рака в биоптатах удается обнаружить злокачественные клетки только у 50,6% пациентов, а при гистологическом исследовании удаленной предстательной железы почти у половины из этих пациентов выявляют (49,2%) местнораспространенный опухолевый процесс [55].

Независимым фактором онкологического риска является статус хирургического края в препаратах после РПЭ. Так, *J.G. Huang* с соавторами установили, что в течение 11 месяцев наблюдения у мужчин с индексом Глисона, равным 7, и при наличии отрицательного хирургического края биохимический рецидив возникает в 9,7% случаев, при положительном – в 28,4% [59].

Заключение

Знание риска рецидива и прогрессирования ЗНО простаты является решающим моментом в выборе тактики лечения и прогнозировании эффективности назначенной и проводимой терапии. Европейское общество урологов определяет возможные методы лечения РПЖ строго в соответствии с группой риска, к которой отнесен пациент [60].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chhikara, B.S. Global Cancer Statistics 2022: The Trends Projection Analysis [Electronic resource] / B.S. Chhikara, K. Parang // Chemical Biology Letters. – 2023. – Vol. 10 (1). – P. 1-16. – URL: https://www.researchgate.net/publication/364185741 (date of treatment: 30.04.2023).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Tao, Z.Q. Epidemiology of prostate cancer: current status. Z.Q. Tao, A.M. Shi, K.X. Wang. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2015. – Vol.19 (5). – P. 805-812.
4. Wang, L. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. L. Wang, B. Lu, M. He [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 811044. DOI: 10.3389/fpubh.2022.811044
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – С. 4, 6, 13, 18, 113, 221, 165. [Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / edited by A.D. Kaprin [et al.] – Moscow: P.A. Herzen MNIOI – branch of FGBU «NMC Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2023. – C. 4; 6; 13; 18; 113; 221, 165. (In Russ.)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. С. 13; 17. [Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova.

Starinsky, A.O. Shakhzadova State of oncological care for the Russian population in 2022. – M.: P.A. Herzen MNIOI – branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. C. 13; 17. (In Russ.)].

7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с. С. 99, 142, 198 [Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprin [et al] – Moscow: P.A. Herzen MNIOI – a branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021 – 252 pp. C. 198, 99, 142 (In Russ.)].
8. Егорова А.Г., Орлов А.Е., Сомов А.Н. и др. Злокачественные новообразования в Самарской области в 2020–2021 годы: обзор статистической информации по результатам обработки базы данных Самарского ракового регистра по состоянию на 31.10.2022 г. Показатели заболеваемости, смертности, выживаемости и состояния медицинской помощи / Под общей ред. А.Е.Орлова, С.В. Козлова, С.А. Суслина. – Саратов: ООО «Амирит», 2022. – С. 23. [Egorova A.G., Orlov A.E., Somov A.N. et al. Malignant neoplasms in the Samara region in 2020-2021: review of statistical information based on the results of processing the database of the Samara cancer register as of 31.10.2022. Indicators of morbidity, mortality, survival and state of medical care / under the general editorship of Dr.M.N. A.E. Orlov, Dr.M.N. S.V. Kozlov, Dr.M.N. S.A. Suslin. – Saratov: LLC «Amirit», 2022. – C.23. (In Russ.)].
9. Егорова А.Г., Орлов А.Е., Сомов А.Н. и др. Злокачественные новообразования в Самарской области: обзор статистической информации за период 2003-2015 гг. Часть I. Динамика показателей заболеваемости, смертности и состояния медицинской помощи / под общ. ред. А.Е. Орлова, С.А. Суслина. – Саратов: ООО «Амирит», 2017. – 696 с. С.491, 497. [Egorova A.G., Orlov A.E., Somov A.N. et al. Malignant neoplasms in the Samara region: review of statistical information for the period 2003-2015. Part I. Dynamics of morbidity, mortality and the state of medical care / edited by A.E. Orlov, S.A. Suslin. – Saratov: LLC «Amirit», 2017. – 696 c. C.491, 497 (In Russ.)].
10. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. 260 с. С. 100, 203. [Edited by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality) – M.: FGBU «P.A. Herzen MNIOI» of the Ministry of Health and Social Development of Russia. 2012. 260 c. C. 100, 203. (In Russ.)].
11. Mahal, B.A. Prostate cancer racial disparities: a systematic review by the prostate cancer foundation panel. B.A. Mahal, T. Gerke, S. Awasthi [et al.]. European Urology Oncology. – 2022. – Vol. 5 (1). – P. 18-29. DOI: 10.1016/j.euo.2021.07.006.
12. Siegel, D.A. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity – United States, 2001-2017. D.A. Siegel, M.E. O'Neil, T.B. Richards [et al.] MMWR. – 2020. – Vol. 69. – P. 1473-1480. DOI: 10.15585/mmwr.mm6941a1
13. Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. №6 (30). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rak-predstatelnoy-zhelezy-v-21-veke-obzor-literatury (дата обращения: 17.07.2024). [Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer in the 21st century. Review of the literature. Bulletin of the medical institute «Reaviz»: rehabilitation, doctor and health. 2017. №6 (30). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rak-predstatelnoy-zhelezy-v-21-veke-obzor-literatury (date of address: 17.07.2024) (In Russ.)].
14. Sakr, W.A. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients / W.A. Sakr, G.P. Haas, B.F. Cassin [et al.] // Journal of Urology. – 1993. – Vol. 150. – P. 379 385.
15. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы// Методические рекомендации № 19, Москва. – 2015. [Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V., Prilepskaya E.A., Kovylina M.V. Early diagnosis of prostate cancer// Methodological Recommendations № 19, Moscow. – 2015. (In Russ.)].
16. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 57-64. [Imyanitov, E.N. Epidemiology and biology of prostate cancer / E.N. Imyanitov // Practical Oncology. – 2008. – T. 9. – № 2. – C. 57-64. (In Russ.)].
17. Andriole, G.L. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up / G.L. Andriole, E.D. Crawford, R.L. Grubb [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2012. – Vol. 104. – P. 125-132. DOI: 10.1093/jnci/djr500.
18. Hugosson, J. Eighteen-year follow-up of the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality / J. Hugosson, R.A. Godtman, S.V. Carlsson [et al.] // Scandinavian Journal of Urology. – 2018. – Vol. 52. – P. 27-37. DOI: 10.1080/21681805.2017.1411392.
19. Loeb, S. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer / S. Loeb, M.A. Bjurlin, J. Nicholson [et al.] // European Urology. – 2014. – Vol. 65. – P. 1046-1055. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.062.
20. Schröder, F.H. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up / F.H. Schröder, J. Hugosson, M.J. Roobol [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 2027-2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
21. Kimura, T. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. T. Kimura, S. Egawa. International Journal of Urology. – 2018. – Vol. 25. – P. 524-531. DOI: 10.1111/iju.13593
22. Zhang, K. Prostate cancer screening in Europe and Asia. K. Zhang, C.H. Bangma, M.J. Roobol. Asian Journal of Urology. – 2017. – Vol. 4. – P. 86-95. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.08.010.
23. Осипов, О.В. Качество жизни пациентов после радикального лечения локализованного рака предстательной железы / О.В. Осипов, А.В. Карякин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 1-14. [Osipov, O.V. Quality of life of patients after radical treatment of localised prostate cancer / O.V. Osipov, A.V. Karyakin // Bulletin of the Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia. – 2013. – T. 13. – № 4. – C. 1-14. (In Russ.)].
24. Петровский Н.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии // Урология. – 2017. – № 4. – С. 85-90. Doi: 10.18565/urol.2017.4.85-90. [Petrovsky N.V., Glybochko P.V., Alyaev Y.G., Amosov A.V., Krupinov G.E. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Urology. – 2017. – № 4. – C. 85-90. doi: 10.18565/urol.2017.4.85-90. (In Russ.)].
25. Матвеев В., Волкова М. Рак предстательной железы //Врач. – 2005. – №. 12. – С. 15-18. [Matveev V., Volkova M. Prostate cancer. Vrach. – 2005. – №. 12. – C. 15-18. (In Russ.)].

26. Chua, M.E. Annual National Digital Rectal Exam Day: impact on prostate health awareness and disease detection. M.E. Chua, M.C. Lapitan, M.L. Morales [et al.] Prostate International. – 2014. – № 2 (1). – P. 31-36.
27. Глыбочко, П.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью аппарата гистоскан / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов [и др.] // Урология. – 2012. – № 5. – С. 70-76. [Glybochko, P.V. Early diagnosis of prostate cancer using histoscan device / P.V. Glybochko, Y.G. Alyaev, A.V. Amosov [et al] // Urology. – 2012. – № 5. – C. 70-76. (In Russ.)].
28. Richie, J.P. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination [Electronic resource] / J.P. Richie [et al.] // Urology. – 1993. – Vol. 42. – P. 365. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657/ (date of treatment: 19.10.2019).
29. Пушкарь, Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 160 с. [Pushkar, D.Y. Prostate-specific antigen and prostate biopsy / D.Y. Pushkar. – Moscow: MEDpress-Inform, 2003. – 160 c. (In Russ.)].
30. Пушкарь, Д.Ю. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Бормотин, А.В. Говоров // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 8. – С.11-17. [Pushkar, D.Y. Algorithm of early diagnosis of prostate cancer / D.Y. Pushkar, A.V. Bormotin, A.V. Govorov // Russian Medical Journal. – 2003. – T. 11. – № 8. – C.11-17. (In Russ.)].
31. Понкратов, С.В. Диагностическая ценность простатспецифического антигена с учетом возраста пациентов / С.В. Понкратов, В.Х. Хейфец, О.Ф. Каган // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 30-39. [Ponkratov, S.V. Diagnostic value of prostate-specific antigen taking into account the age of patients / S.V. Ponkratov, V.H. Heifets, O.F. Kagan // Urological Vedomosti. – 2016. – T. 6. – № 3. – C. 30-39. (In Russ.)].
32. Akdas, A. The impact of prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer when serum prostate-specific antigen levels are less than 10 ng/ml / A. Akdas, T. Tarean, L. Turkery [et al.] // European Urology. – 1996. – № 29. – P. 189-192.
33. Postma, R. Screening for prostate cancer / R. Postma, F.H. Schröder // European Journal of Cancer. – 2005. – Vol. 41(6). – P. 825-833.
34. Петов В.С., Сапелко А.В., Данилов С.П. и др. Роль прицельных методов биопсии в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология 2021;17(2):157–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-157-167 [Petov V.S., Sapelko A.V., Danilov S.P. et al. The role of targeted biopsy techniques in the diagnosis of prostate cancer. Oncourology 2021;17(2):157–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-157-167 (In Russ.)].
35. Huang, Y. et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/meL: A metaanalysis [Electronic resource]. Y. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97. – P. e0249. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/ (date of treatment: 23.12.2020).
36. Пушкарь, Д.Ю. Маркеры рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2-3. – С. 19-21. [Pushkar, D.Y. Markers of prostate cancer. D.Y. Pushkar, A.V. Govorov. Experimental and clinical urology. – 2011. – № 2-3. – C. 19-21. (In Russ.)].
37. Catalona, W.J. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range / W.J. Catalona [et al.] // Journal of Urology. – 2011. – Vol. 15. – P. 1650. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
38. Ружанская, А.В. Практическое использование маркера-2пропса и индекса здоровья простаты phi в диагностике рака предстательной железы / А.В. Ружанская, С.А. Евгина, И.И. Скибо // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 4-8. [Ruzhanskaya, A.V. Practical use of marker-2props and prostate health index phi in the diagnosis of prostate cancer / A.V. Ruzhanskaya, S.A. Evgina, I.I. Skibo // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2014. – № 1. – C. 4-8. (In Russ.)].
39. Nordstrom, T. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer [Electronic resource] / T. Nordstrom [et al.] // European Urology. – 2015. – Vol. 68. – P. 139. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151013/ (date of treatment: 12.05.2020).
40. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Викторов Д.А. и др. Режимы сохранения РНК в клеточных осадках мочи при диагностике рака предстательной железы // Поволжский онкологический вестник – Т. 22. – № 2. – 2020. -С. 7-12. [Toropovsky A.N., Nikitin A.G., Viktorov D.A. et al. Modes of RNA preservation in cell sediments of urine in the diagnosis of prostate cancer // Volga Oncological Bulletin. – Vol. 22, No. 2. – 2020. -C. 7-12. (In Russ.)].
41. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., А.М. Аркадьев, Р.И. Семендяев, А.В. Воробьев, И.С. Лумпов. Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной. ОУ. 2016. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-raka-predstatelnoy-zhelezy-s-ispolzovaniem-gistoskanirovaniya-i-ultrazvukovoy-elastometrii-sdvigovoy-volnoy (дата обращения: 28.02.2024). [Amosov A.V., Krupinov G.E., A.M. Arkadyev et all. Diagnosis of prostate cancer using histoscanning and ultrasound shear wave elastometry. OU. 2016. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-raka-predstatelnoy-zhelezy-s-ispolzovaniem-gistoskanirovaniya-i-ultrazvukovoy-elastometrii-sdvigovoy-volnoy (date of reference: 28.02.2024). (In Russ.)].
42. Глыбочко П.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 37-43. [Glybochko P.V. Early diagnosis of prostate cancer using histoscanning / P.V. Glybochko, Y.G. Alyaev, A.V. Amosov [et al] // Andrology and Genital Surgery. – 2014. – № 2. – C. 37-43. (In Russ.)].
43. Williams IS, McVey A, Perera S, O'Brien JS, Kostos L, Chen K, Siva S, Azad AA, Murphy DG, Kasivisvanathan V, Lawrentschuk N, Frydenberg M. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. Med J Aust. 2022 Oct 17;217(8):424-433. doi: 10.5694/mja2.51722. Epub 2022 Oct 2. PMID: 36183329; PMCID: PMC9828197
44. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Велиев Р.А. и др. Оценка онкологических результатов радикальной простатэктомии в зависимости от данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и селекция пациентов для нервосберегающей техники. Онкоурология 2020;16(2):74–81. [Sokolov E.A., Veliev E.I., Veliev R.A. et al. Evaluation of oncological outcomes of radical prostatectomy in relation to multiparametric magnetic resonance imaging data and patient selection for nerve-sparing technique. Oncourology 2020;16(2):74-81. (In Russ.)].
45. O'Shea A, Harisinghani M. PI-RADS: multiparametric MRI in prostate cancer. MAGMA. 2022 Aug;35(4):523-532. doi: 10.1007/s10334-022-01019-1. Epub 2022 May 21. PMID: 35596009
46. Liu J, Dong Y, Xu D, Zhang C, Lan T, Chang D. Progress in diagnosis of bone metastasis of prostate cancer. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021 Oct 28;46(10):1147-1152. English,

Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200999. PMID: 34911846; PMCID: PMC10930230
47. Zhao G, Ji B. Head-To-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy for the Detection of Bone Metastases in Patients With Prostate Cancer: A Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2022 Sep;219(3):386-395. doi: 10.2214/AJR.21.27323. Epub 2022 Apr 20. Erratum in: AJR Am J Roentgenol. 2022 Sep;219(3):529. doi: 10.2214/AJR.22.28240. PMID: 35441529
48. Каракойшин К.Е., Жолдыбай Ж.Ж., Толешбаев Д.К. и др. Информативность мультипараметрической мрт и пэт/кт в диагностике рака предстательной железы // Вестник КазНМУ. 2020. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/informativnost-multiparametricheskoy-mrt-i-pet-kt-v-diagnostike-raka-predstatelnoy-zhelezy (дата обращения: 28.02.2024). [Karakojshin K.E., Zholdy`baj Zh.Zh., Toleshbaev D.K. i dr. Informativity of multiparametric mri and pet/ct in diagnostics of preparative prostate cancer // Bulletin of KazNMU. 2020. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/informativnost-multiparametricheskoy-mrt-i-pet-kt-v-diagnostike-raka-predstatelnoy-zhelezy (date of reference: 28.02.2024). (In Russ.)].
49. Куплевацкий В.И., Черкашин М.А., Рощин Д.А. и др. Биопсия предстательной железы под контролем магнитно-резонансной томографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/biopsiya-predstatelnoy-zhelezy-pod-kontrolem-magnitno-rezonansnoy-tomografii (дата обращения: 29.02.2024). [Kuplevaczkij V.I., Cherkashin M.A., Roshhin D.A. i dr. Biopscience of the presentative gesture under the control of magniton-resonance tomography // Bulletin of X-ray and Radiology. 2016. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/biopsiya-predstatelnoy-zhelezy-pod-kontrolem-magnitno-rezonansnoy-tomografii (date of reference: 29.02.2024). (In Russ.)].
50. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Holland-Letz T., Hadaschik B.A., Giesel F.L., Debus J., Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Galabelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Jan; 41(1): 11–20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5.
51. Das CJ, Razik A, Netaji A, Verma S. Prostate MRI-TRUS fusion biopsy: a review of the state of the art procedure. Abdom Radiol (NY). 2020 Jul;45(7):2176-2183. doi: 10.1007/s00261-019-02391-8. PMID: 31897683
52. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 607–626. [Nosov D. A., Volkova M. I., Gladkov O. A., Karabina E. V., Kry`lov V. V., Matveev V. B. i soavt. Practice guidelines for the treatment of prostate cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2022 (tom 12). 607–626. (In Russ.)].
53. Петровский Н.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии // Урология. – 2017. – №4. – С. 85-90. doi: 10.18565/urol.2017.4.85-90. [Petrovskij N.V., Gly`bochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V., Krupinov G.E. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy // Urology. – 2017. – №4. – C. 85-90. doi: 10.18565/urol.2017.4.85-90. (In Russ.)].
54. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280:969–974.
55. Крашенинников А.А., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Воробьев Н.В., Калпинский А.С., Головащенко М.П., Каприн А.Д. Отдаленные результаты хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021;10(1):12–17. https://doi.org/10.17116/onkolog20211001112. [Krasheninnikov A.A., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Vorob`ev N.V., Kalpinskij A.S., Golovashhenko M.P., Kaprin A.D. Long-term results of surgical treatment of patients with localized prostate cancer at high risk of progression // Oncology. Journal named after P.A. Herzen. 2021;10(1):12–17. (In Russ.)].
56. Gondo, T. Clinical role of pathological downgrading after radical prostatectomy in patients with biopsy confirmed Gleason score 3 + 4 prostate cancer / T. Gondo, B.Y. Poon, K. Matsumoto [et al.] // BJU International. – 2015. – Vol. 115(1). – P. 81-86.
57. Gnanapragasam VJ, Bratt O, Muir K, Lee LS, Huang HH, Stattin P, et al. The Cambridge Prognostic Groups for improved prediction of disease mortality at diagnosis in primary non-metastatic prostate cancer: a validation study. BMC Med. 2018;16(1):31.
58. Gnanapragasam V.J. Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study / A. Lophatananon, K.A. Wright, K.R. Muir [et al.] // PLoS Med. – 2016 – Vol. 13(8) – e1002063. doi: 10.1371/journal.pmed.1002063.
59. Huang, J.G. Presence or absence of a positive pathological margin outperforms any other margin-associated variable in predicting clinically relevant biochemical recurrence in Gleason 7 prostate cancer / J.G. Huang, J. Pedersen, M.K. Hong [et al.] // BJU International. – 2013. – Vol. 111(6). – P. 921-927.
60. P. Cornford, D. Tilki, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), D. Eberli, G. De Meerleer, M. De Santis, S. Gillessen, A.M. Henry, G.J.L.H. van Leenders, J. Oldenburg, I.M. van Oort, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard et al. EAU Prostate Cancer Guidelines 2024 https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.

Сведения об авторах/ Author Information / ORCID ID

Низамова Румия Сахабовна / Nizamova Rumiya Sahabovna / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4452-8547, SPIN: 7581-0539.

Андреева Рамиля Дамировна / Andreeva Ramilya Damirovna / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5385-7049, SPIN: 5882-3947.

Исаргапов Руслан Маликович / Isargapov Ruslan Malikovich / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-4998-3779^ SPIN: 5882-3947.

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

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

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Р.С. Низамова: разработка дизайна исследования, идея публикации;

Р.Д. Андреева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, техническое редактирование, оформление библиографии/

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

R.S. Nizamova: development of research design, publication idea;

R.D. Andreeva: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, manuscript writing, technical editing, bibliography design/

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-37-46

CC BY 4.0

Влияние пенильной реабилитации на отдаленные результаты инцизии и графтинга у пациентов с болезнью Пейрони

С.В. Котов[1,2], А.Г. Юсуфов[1,2], Н.М. Соколов[1,2], А.А. Хачатрян[1], Д.К. Марьина[1]

[1.] ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета; Россия, 117997, Москва, Островитянова, 1;
[2.] ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 108814, Москва, Сосенский стан, 8

Контакты: Соколов Никита Михайлович, *4eaman@gmail.com*

Введение: роль пенильной реабилитации после оперативного лечения болезни Пейрони остается дискутабельной.

Цель исследования: оценить роль пенильной реабилитации в улучшении отдаленных функциональных результатов инцизии и графтинга у пациентов с болезнью Пейрони.

Материалы и методы: в одноцентровое проспективное обсервационное неконтролируемое исследование было включено 44 пациента, перенесших инцизию и графтинг в период с 2012 по 2021 год. В 44 (100%) случаях была выполнена инцизия бляшки с последующим замещением дефекта белочной оболочки графтом. В 41 (93,2%) случае для замещения дефекта был использован буккальный графт, в 3 (6,8%) случаях – аллографт (трупный перикард). При контрольном осмотре оценивалось состояние эректильной функции при помощи опросника МИЭФ-5, наличие или отсутствие послеоперационных осложнений (парестезия головки полового члена, укорочение полового члена, рецидив искривления), а также уточнялись методы пенильной реабилитации, которые использовал пациент в послеоперационном периоде (прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, вакуумная терапия, тракционная терапия). Также пациентам до операции и при контроле выполнялась допплерография сосудов полового члена с фармакологической пробой (Алпростадил 10 мкг). На контрольный осмотр явилось 26 пациентов. 18 пациентов было исключено из исследования в связи с отказом от дальнейшего участия. Пациенты были разбиты на две группы в зависимости от применения методов пенильной реабилитации. В первую группу было включено 10 (38,5%) пациентов, которые в послеоперационном периоде не применяли ни один из рекомендованных методов пенильной реабилитации. Во вторую группу было включено 16 (61,5%) пациентов, которые применяли хотя бы один из рекомендованных методов пенильной реабилитации.

Результаты: группы были сопоставимы по основным характеристикам и параметрам пенильной гемодинамики. Медиана срока наблюдения составила 77 месяцев в первой группе и 94,5 месяца во второй группе. Наибольшая комплаентность была отмечена в отношении применения иФДЭ-5 (100% пациентов второй группы) и вакуумной терапии (68,75% второй группы). В первой группе частота веногенной дисфункции по данным фармакодопплерографии была статистически значимо выше ($p = 0,03$). Во второй группе (пациенты, применявшие методы пенильной реабилитации), балл МИЭФ-5 был статистически значимо выше ($p = 0,006$), а частота укорочения полового члена и рецидива искривления была статистически значимо меньше ($p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно).

Заключение: пенильная реабилитация улучшает отдаленные функциональные результаты корпоропластики с замещением дефекта белочной оболочки графтом у пациентов с болезнью Пейрони.

Ключевые слова: пенильная реабилитация, эректильная дисфункция, болезнь Пейрони, инцизия и графтинг.

Influence of Penile Rehabilitation on the long-term results of Plaque Incision and Grafting in patients with Peyronie's Disease

S.V. Kotov[1,2], A.G. Yusufov[1,2], N.M. Sokolov[1,2], A.A. Khachatryan[1], D.K. Marina[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Department of Urology and Andrology; Russia, 117997 Moscow, Ostrovityanova, 1;
[2] Moscow Multifield Clinical Center "Kommunarka" of Moscow Healthcare Department; Russia, 108814 Moscow, Sosenskiy Stan, 8

Contacts: Sokolov Nikita Mikhailovich, *4eaman@gmail.com*

Introduction: The role of penile rehabilitation after surgical treatment of Peyronie's disease remains debatable to this day.

Objectives: to evaluate the impact of penile rehabilitation on the long-term results of plaque incision and grafting in patients with Peyronie's Disease.

Materials and Methods: a single-center, prospective, observational, uncontrolled study included 44 patients who underwent plaque incision and grafting in the period from 2012 to 2021. During the control examination, the state of erectile function was assessed using the IIEF-5 questionnaire, the presence or absence of postoperative complications (paresthesia of the glans penis, shortening of the penis, recurrence of curvature), and it was also clarified about the methods of penile rehabilitation that the patient used in the postoperative period (inhibitors phosphodiesterase type 5 use, vacuum therapy, traction therapy). Patients before surgery and during control examination underwent penile doppler ultrasound with pharmacological test (Alprostadil 10 mcg). 26 patients came to the follow-up examination. 18 patients were excluded from the study due to refusal to participate further. Patients were divided into two groups depending on the use of penile rehabilitation methods. The first group included 10 (38.5%) patients who did not use any of the recommended methods of penile rehabilitation in the postoperative period. The second group included 16 (61.5%) patients who used at least one of the recommended methods of penile rehabilitation.

Results: the groups were comparable in terms of the main characteristics. The median follow-up period was 77 months in the first group and 94.5 months in the second group. The highest compliance was noted with regard to the use of PDE-5 inhibitors (100% of patients in the second group) and vacuum therapy (68.75% of the second group). In the first group, the frequency of venogenic dysfunction according to penile doppler ulrtasound was statistically significantly higher ($p = 0.03$). In the second group (patients who used penile rehabilitation methods), the IIEF-5 score was statistically significantly higher ($p = 0.006$), and the incidence of penile shortening and curvature recurrence was statistically significantly lower ($p = 0.001$ and $p = 0.01$, respectively).

Conclusion: penile rehabilitation significantly improves the long-term functional results of plaque incision and grafting in patients with Peyronie's disease.

Keywords: penile rehabilitation, erectile dysfunction, Peyronie's Disease, plaque incision and grafting.

Подписка и реклама И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com

Введение

Болезнь Пейрони (БП) – приобретенное заболевание, в основе которого лежит нарушение процесса заживления ран, результатом которого является формирование фиброзных бляшек в белочной оболочке кавернозных тел. Для БП характерны такие симптомы, как наличие пальпируемой фиброзной бляшки на половом члене, искривление и деформация полового члена, укорочение полового члена, болезненные эрекции и эректильная дисфункция (ЭД) [1].

Хирургическое лечение остается «золотым стандартом» коррекции искривления полового члена при БП. Методы хирургического лечения БП можно разделить на три вида: методики с укорочением белочной оболочки (пликационная корпоропластика); методики с удлинением белочной оболочки (инцизия или эксцизия бляшки и замещение дефекта белочной оболочки графтом); коррекция искривления полового члена с одномоментной имплантацией пенильного протеза (у пациентов с ЭД, рефрактерной к медикаментозной терапии) [2]. К сожалению, оперативное лечение БП зачастую сопряжено с риском развития или усугубления тяжести уже существующей ЭД. Так, многие российские и зарубежные работы по оценке ЭД после оперативного лечения БП сообщают о вполне удовлетворительных результатах оперативного лечения в отношении ЭД [3, 4]. Однако при анализе статей по отдаленным результатам оперативного лечения БП ситуация представляется не такой однозначной [5].

Пенильная реабилитация (ПР) – комплекс лечебных мероприятий, направленных на максимальное восстановление эректильной функции после радикального хирургического лечения. ПР включает в себя как медикаментозную терапию, так и применение специальных устройств. Роль пенильной реабилитации (ПР) после оперативного лечения болезни Пейрони остается дискутабельной по настоящий момент [6].

Цель исследования – оценить влияние ПР на отдаленные результаты инцизии и графтинга у пациентов с БП.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 44 пациента, перенесших инцизию и графтинг в условиях урологического отделения ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и урологического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» в период с 2012 по 2021 год. В исследование были включены пациенты с БП в стабильной стадии и с сохранной эректильной функцией (либо с эректильной дисфункцией легкой степени, имеющие хороший ответ на медикаментозную терапию иФДЭ-5), в сочетании с тяжелым искривлением полового члена (угол искривления более 60°) или со сложными видами искривления (по типу «песочных часов»), а также пациенты с умеренным искривлением (менее 60°) в сочетании с дефицитом длины полового члена. Критериями исключения были: эректильная дисфункция, рефрактерная к медикаментозной терапии; тяжелая сопутствующая соматическая патология; наличие в анамнезе предшествующих оперативных вмешательств по поводу искривления полового члена.

Пациентам в рамках предоперационного обследования была выполнена допплерография сосудов полового члена с фармакологической пробой с использованием препарата Алпростадил 10 мкг. Также перед оперативным лечением оценивалось состояние эректильной функции при помощи опросника МИЭФ-5. В 44 (100%) случаях пациентам была выполнена инцизия бляшки с последующим замещением дефекта белочной оболочки графтом. В 41 (93,2%) случае для замещения дефекта был использован буккальный графт (слизистая щеки), в 3 (6,8%) случаях – аллографт (трупный перикард). Всем пациентам в послеоперационном периоде были даны рекомендации по пенильной реабилитации: ежедневный прием иФДЭ-5 в низких дозах (Тадалафил 5 мг) на протяжении не менее 3 месяцев, применение вакуумной терапии не менее 30 минут в сутки на протяжении не менее 3 месяцев, ежедневное применение тракционной терапии – не менее 30 минут в день на протяжении не менее 3 месяцев).

На контрольный осмотр явилось 26 пациентов. 18 пациентов было исключено из исследования в связи с отказом от дальнейшего участия. Пациенты были разбиты на две группы в зависимости от применения методов пенильной реабилитации. В первую группу было включено 10 (38,5%) пациентов, которые в послеоперационном периоде не применяли ни один из рекомендованных методов пенильной реабилитации (несмотря на рекомендации). Во вторую группу было включено 16 (61,5%) пациентов, которые применяли хотя бы один из рекомендованных методов пенильной реабилитации.

При контрольном осмотре оценивалось состояние эректильной функции при помощи опросника МИЭФ-5, наличие или отсутствие послеоперационных осложнений (парестезия головки полового члена, укорочение полового члена, рецидив искривления), а также уточнялись методы пенильной реабилитации, которые использовал пациент в послеоперационном периоде (прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, вакуумная терапия, тракционная терапия). Также у 8 (80%) пациентов из первой группы и у 10 (62,5%) из второй группы в рамках контрольного осмотра была выполнена допплерография сосудов полового члена с фармакологической пробой с использованием препарата Алпростадил 10 мкг.

Для интерпретации результатов допплерографии сосудов полового члена с фармакологической пробой использовались критерии, приведенные в работе Varela и соавторов [7]. Артериальная дисфункция устанавливалась на основании пиковой скорости кровотока (ПСК) менее 25 см/с, а венозная дисфункция на основании конечной диастолической скорости (КДС) более 5 см/с при условии нормальной артериальной функции (ПСК более 25 см/с) или значении индекса резистентности ниже 0,8.

Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 223 от 21.11.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2020. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 12 (разработчик StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова–Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-тест Манна–Уитни. Принимая во внимание малый объем выборки пациентов, для оценки уровня значимости различий между качественными признаками использовался точный критерий Фишера. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара.

Результаты

Между пациентами первой и второй групп не было выявлено статистически значимых различий по основным характеристикам: возрасту, ИМТ, сопутствующим заболеваниям, характеристикам

Табл. 1. *Основные предоперационные характеристики пациентов*
Table 1. *Basic preoperative characteristics of patients*

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (N = 10)	Группа 2 Group 1 (N = 16)	p
Медиана возраста на момент операции, лет *Median age at the time of surgery, years*	56 [51; 59]	53,5 [46,5; 57,5]	0,29[1]
Медиана МИЭФ-5 до операции, баллы *IIEF-5 median before surgery, points*	20,5 [18; 22]	22,0 [20; 22,5]	0,17[1]
Медиана ИМТ, кг/м^2 *Median BMI, kg/m^2*	27,5 [26,2; 27,7]	28,5 [26,0; 29,4]	0,27[1]
Курение, n (%) *Smoking, n (%)*	3 (30%)	7 (43,75%)	0,39[2]
Гипертоническая болезнь, n (%) *Hypertension, n (%)*	3 (30%)	10 (62,5%)	0,11[2]
Ишемическая болезнь сердца, n (%) *Coronary heart disease, n (%)*	4 (40%)	5 (31,25%)	0,45[2]
Сахарный диабет, n (%) *Diabetes mellitus, n (%)*	1 (10%)	5 (31,25%)	0,22[2]
Травма половых органов, n (%) *Genital trauma, n (%)*	2 (20%)	4 (25%)	0,52[2]
Дорсальное искривление, n (%) *Dorsal curvature, n (%)*	6 (60%)	10 (62,5%)	0,60[2]
Дорсо-латеральное искривление, n (%) *Dorsolateral curvature, n (%)*	4 (40%)	6 (37,5%)	0,61[2]
Сложные искривления, n (%) *Complex curvatures, n (%)*	3 (30%)	6 (37,5%)	0,51[2]
Медиана угла искривления, градусов *Median angle of curvature, degrees*	90 [90; 90]	72,5 [60; 90]	0,15[1]
[1] – U-тест Манна-Уитни; [2] – точный критерий Фишера *[1] – Mann-Whitney U test; [2] – Fisher's exact test*			

искривления полового члена и состоянию эректильной функции согласно опроснику МИЭФ-5 (таблица 1).

При оценке исходных гемодинамических характеристик пациентов первой и второй групп также не было обнаружено статистически значимых различий (таблица 2).

Таким образом, группы пациентов были сопоставимы между собой (p > 0,05). При оценке гемодинамических параметров обратила на себя внимание

Табл. 2. *Гемодинамические характеристики пенильного кровотока до оперативного лечения*
Table 2. *Hemodynamic characteristics of penile blood flow before surgical treatment*

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (N = 10)	Группа 2 Group 2 (N = 16)	p
PSV ПКА до операции, см/с *PSV RCA before surgery, cm/s*	34,35 [31,9; 41,2]	36,75 [33,25; 45,5]	0,42[1]
PSV ЛКА до операции, см/с *PSV LCA before surgery, cm/s*	33,0 [31,8; 38,8]	34,25 [32,45; 46,85]	0,34[1]
EDV ПКА до операции, см/с *EDV RCA before surgery, cm/s*	3,8 [0; 7,6]	5,25 [0; 9,6]	0,73[1]
EDV ЛКА до операции, см/с *EDV LCA before surgery, cm/s*	5,4 [0; 8,0]	6,75 [0; 9,55]	0,59[1]
Артериогенная дисфункция, n (%) *Arteriogenic dysfunction, n (%)*	3 (30%)	1 (6,25%)	0,14[2]
Веногенная дисфункция, n (%) *Venogenic dysfunction, n (%)*	5 (50%)	12 (75%)	0,18[2]

PSV – пиковая систолическая скорость, EDV – конечная диастолическая скорость, ПКА – правая кавернозная артерия, ЛКА – левая кавернозная артерия
[1] – U-тест Манна–Уитни; [2] – точный критерий Фишера
PSA – peak systolic velocity, EDV – end diastolic velocity, RCA – right cavernous artery, LCA – left cavernous artery
[1] – Mann-Whitney U test; [2] – Fisher's exact test

Табл. 3. *Характеристики пациентов при контрольном осмотре*
Table 3. *Characteristics of patients at follow-up examination*

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (N = 10)	Группа 2 Group 2 (N = 16)	p
Медиана возраста на момент контрольного обследования, лет *Median age at the time of follow-up examination, years*	60,5 [57; 66]	63 [51,5; 64,5]	0,59[1]
Медиана срока наблюдения, месяцев *Median follow-up period, months*	77 [56; 92]	94,5 [68,5; 120,5]	0,25[1]
Медиана МИЭФ-5 на момент контрольного обследования, баллы *IIEF-5 median at the time of follow-up examination, points*	19,5 [18; 21]	22,5 [22; 23,5]	0,006[1]
Прием иФДЭ-5, n (%) *PDE-5 inhibitor intake, n (%)*	0 (0%)	16 (100%)	< 0,001[2]
Вакуумная терапия, n (%) *Vacuum therapy, n (%)*	0 (0%)	11 (68,75%)	0,005[2]
Тракционная терапия, n (%) *Traction therapy, n (%)*	0 (0%)	1 (6,25%)	0,61[2]
Снижение чувствительности головки полового члена, n (%) *Decreased sensitivity of the glans penis, n (%)*	4 (40%)	3 (18,75%)	0,23[2]
Укорочение полового члена, n (%) *Shortening of the penis, n (%)*	9 (90%)	4 (25%)	0,001[2]
Рецидив искривления, n (%) *Curvature recurrence, n (%)*	4 (40%)	0 (0%)	0,01[2]

[1] – U-тест Манна-Уитни; [2] – точный критерий Фишера
[1] – Mann-Whitney U test; [2] – Fisher's exact test

Табл. 4. *Гемодинамические характеристики пенильного кровотока при контрольном осмотре*
Table 4. *Hemodynamic characteristics of penile blood flow during a follow-up examination*

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (N = 8)	Группа 2 Group 2 (N = 10)	p
PSV ПКА на момент контрольного обследования, см/с *PSV RCA at the time of follow-up examination, cm/s*	29,35 [26,3; 31,7]	37,05 [33,3; 42,1]	0,01[1]
PSV ЛКА на момент контрольного обследования, см/с *PSV LCA at the time of follow-up examination, cm/s*	29,2 [25,8; 39,85]	37,15 [33,5; 40,90]	0,15[1]
EDV ПКА на момент контрольного обследования, см/с *EDV RCA at the time of follow-up examination, cm/s*	6,65 [4,65; 9,2]	1,8 [1; 3,1]	**0,01**[1]
EDV ЛКА на момент контрольного обследования, см/с *EDV LCA at the time of follow-up examination, cm/s*	8,85 [4,4; 10,5]	2,8 [1,1; 3,6]	**0,005**[1]
Артериогенная дисфункция, n (%) *Arteriogenic dysfunction, n (%)*	3 (30%)	1 (10%)	0,142
Веногенная дисфункция, n (%) *Venogenic dysfunction, n (%)*	5 (50%)	1 (10%)	**0,03**[2]

PSV – пиковая систолическая скорость, EDV – конечная диастолическая скорость, ПКА – правая кавернозная аретрия, ЛКА – левая кавернозная артерия
[1] – U-тест Манна-Уитни; [2] – точный критерий Фишера
PSA – peak systolic velocity, EDV – end diastolic velocity, RCA – right cavernous artery, LCA – left cavernous artery
[1] – Mann-Whitney U test; [2] – Fisher's exact test

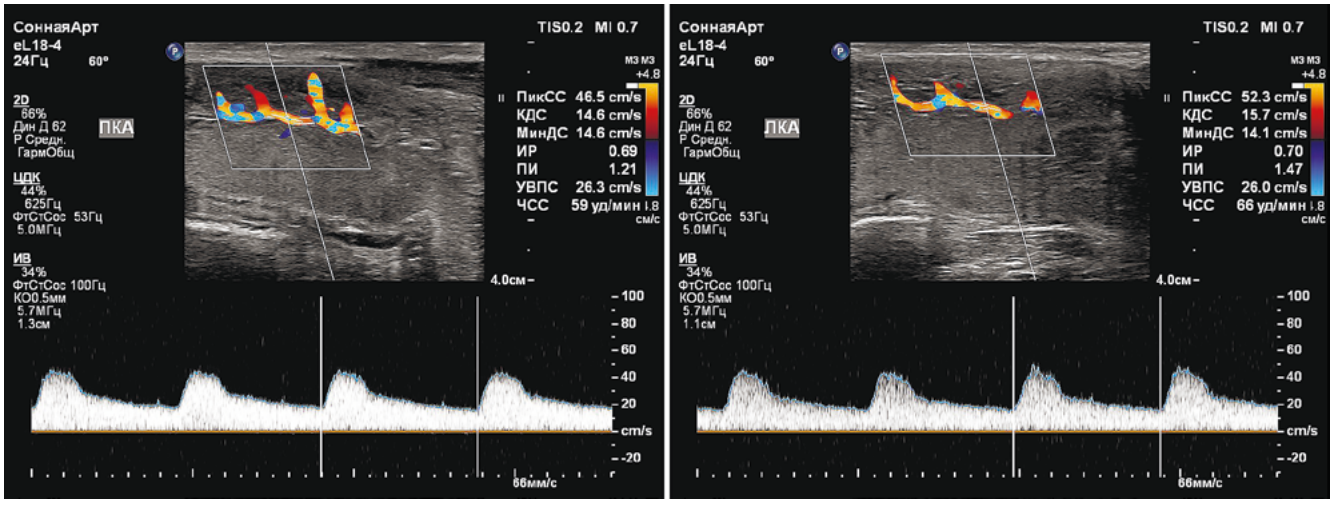


Рис. 1. *Фармакодопплерография сосудов полового члена пациента с веногенной дисфункцией (сохраненная пиковая систолическая скорость, конечная диастолическая скорость выше 5 см/с, индекс резистентности меньше 0,8)*
Picture 1. *Penile Doppler Ultrasound of the patient with venogenic dysfunction (preserved peak systolic velocity, end-diastolic velocity above 5 cm/s, resistance index less than 0.8)*

высокая распространенность веногенной дисфункции, которая, по всей видимости, обусловлена влиянием фиброзной бляшки на пенильную гемодинамику.

Медиана срока наблюдения в первой группе составила 77 месяцев, а во второй группе 94,5 месяца. Основные характеристики пациентов на момент контрольного осмотра представлены в таблице 3.

При оценке состояния эректильной функции с использованием опросника МИЭФ-5 медиана баллов во второй группе была статистически значимо выше (19,5 балла в первой группе и 22,5 балла во второй группе, p = 0,006). При сравнении частоты развития осложнений было выявлено, что пациенты первой группы чаще отмечали развитие укорочения полового члена (9 пациентов в первой группе и 4 пациента во второй, p = 0,001). Стоит уточнить, что оценка развития укорочения полового члена носила субъективный характер (со слов пациента), объективная оценка не представлялась возможной ввиду отсутствия данных об исходной длине полового члена пациентов. Также пациенты первой группы чаще имели рецидив искривления

Табл. 5. *Сравнение гемодинамических характеристик пациентов до операции и при контроле в группе 1*
Table 5. *Comparison of hemodynamic characteristics of patients before surgery and during control in group 1*

Параметр Parameter	До операции Before surgery (N = 8)	При контроле Follow-up (N = 8)	p
PSV ПКА, см/с *PSV RCA, cm/s*	34,75 [32,8; 50,7]	29,35 [26,3; 31,7]	**0,02**[1]
PSV ЛКА, см/с *PSV LCA, cm/s*	35,7 [31,6; 42,25]	29,2 [25,8; 39,85]	0,26[1]
EDV ПКА, см/с *EDV RCA, cm/s*	4,2 [0; 7,35]	6,65 [4,65; 9,2]	0,26[1]
EDV ЛКА, см/с *EDV LCA, cm/s*	7,1 [0; 11,7]	8,85 [4,4; 10,5]	0,26[1]
Артериогенная дисфункция, n (%) *Arteriogenic dysfunction, n (%)*	2 (25%)	3 (37,5%)	0,61[2]
Веногенная дисфункция, n (%) *Venogenic dysfunction, n (%)*	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,28[2]

PSV – пиковая систолическая скорость, EDV – конечная диастолическая скорость, ПКА – правая кавернозная аретрия, ЛКА – левая кавернозная артерия
[1] – критерий Уилкоксона; [2] – тест МакНемара
PSA – peak systolic velocity, EDV – end diastolic velocity, RCA – right cavernous artery, LCA – left cavernous artery
[1] – Wilcoxon test; [2] – McNemar's test

Табл. 6. *Сравнение гемодинамических характеристик пациентов до операции и при контроле в группе 2*
Table 6. *Comparison of hemodynamic characteristics of patients before surgery and during control in group 2*

Параметр Parameter	До операции Before surgery (N = 10)	При контроле Follow-up (N = 10)	p
PSV ПКА, см/с *PSV RCA, cm/s*	36,7 [33,6; 48,9]	37,0 [33,3; 42,1]	0,79[1]
PSV ЛКА, см/с *PSV LCA, cm/s*	36,5 [32,9; 51,5]	37,1 [33,5; 40,90]	0,57[1]
EDV ПКА, см/с *EDV RCA, cm/s*	3,1 [0; 8,8]	1,8 [1; 3,1]	0,51[1]
EDV ЛКА, см/с *EDV LCA, cm/s*	8,85 [4,4; 10,5]	2,8 [1,1; 3,6]	0,21[1]
Артериогенная дисфункция, n (%) *Arteriogenic dysfunction, n (%)*	1 (10%)	1 (10%)	1,0[2]
Веногенная дисфункция, n (%) *Venogenic dysfunction, n (%)*	7 (70%)	1 (10%)	**0,015**[2]

PSV – пиковая систолическая скорость, EDV – конечная диастолическая скорость, ПКА – правая кавернозная аретрия, ЛКА – левая кавернозная артерия
[1] – критерий Уилкоксона; [2] – тест МакНемара
PSA – peak systolic velocity, EDV – end diastolic velocity, RCA – right cavernous artery, LCA – left cavernous artery
[1] – Wilcoxon test; [2] – McNemar's test

полового члена (4 пациента в первой группе и 0 пациентов во второй, p = 0,01).

При опросе пациентов об использованных методах ПР наибольший комплаенс был отмечен при применении препаратов иФДЭ-5 – их использовали все пациенты второй группы. По всей видимости, это обусловлено простотой их использования (прием один раз в сутки). Вакуумную помпу использовало 2/3 пациентов второй группы, что также свидетельствует о достаточно высокой коплаентности пациентов по отношению к этому методу ПР. Реже всего пациенты использовали тракционную терапию (экстендеры полового члена).

При контрольном осмотре 18 пациентам была выполнена допплерография сосудов полового члена с фармакологической пробой, 8 человек отказались от выполнения процедуры. При сравнении гемодинамических характеристик, полученных при контрольной фармакодопплерографии, было обнаружено, что

пациенты первой группы имели статистически значимо более высокие скорости конечного диастолического кровотока (p = 0,005) и, соответственно, чаще имели веногенную дисфункцию (таблица 4, изображение 1).

Однако при сравнении гемодинамических характеристик до операции и при контрольном осмотре в первой группе не было выявлено статистически значимых различий (таблица 5), что говорит о том, что пенильная гемодинамика этих пациентов после оперативного лечения не изменилась (несмотря на отказ от применения методов ПР).

В противоположность этому при оценке гемодинамики до операции и при контрольном осмотре во второй группе было выявлено статистически значимое уменьшение количества пациентов с веногенной дисфункцией (p = 0,015, таблица 6).

Обсуждение

Распространенность БП линейно увеличивается с возрастом, начиная с 1,5% в возрастной группе 30–39 лет, и достигает 6,5% в возрастной группе старше 70 лет [8]. В то же время заболевание может поражать и более молодых пациентов [9]. Распространенность БП варьирует от 0,5 до 20,3% в различных популяциях. Распространенность БП в общей популяции составляет от 3 до 9%, в то время как в популяции пациентов с сахарным диабетом второго типа – от 8 до 20% [10].

Точная этиология БП до сих пор не ясна. Из множества предложенных теорий основным причинным фактором считается травма полового члена, которая может быть связана с несчастным случаем, хирургическим вмешательством, повторяющимися микротравмами во время полового акта [11]. К основным факторам риска БП относят: травму полового члена и промежности, генетическую предрасположенность к контрактуре Дюпюитрена, системные сосудистые заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия), курение, злоупотребление алкоголем, длительное употребление бета-блокаторов (в особенности пропранолола), хирургические вмешательства на органах малого таза [6–8]. Получены противоречивые данные о связи гипогонадизма с болезнью Пейрони [1].

В течении БП классически выделяют две фазы: острую (воспалительную) и хроническую (фибротическую). Для острой фазы характерно наличие болезненных эрекций, пальпируемой бляшки в белочной оболочке и начало искривления полового члена. Для хронической фазы характерно образование твердой бляшки, стабилизация заболевания и искривления полового члена. Хроническая фаза БП считается достигнутой при продолжительности болезни более 12 месяцев, отсутствии болевого синдрома и отсутствии прогрессии искривления полового члена в течение не менее 3 месяцев [15]. В острую фазу заболевания проводится консервативная терапия, направленная на уменьшение болевого синдрома и замедление прогрессии искривления полового члена. При достижении хронической фазы заболевания и при наличии показаний пациенту может быть предложено хирургическое лечение.

Проблема ЭД у пациентов после оперативного лечения БП остается актуальной по настоящий момент. Немногочисленные российские и зарубежные работы по отдаленным результатам оперативного лечения БП приводят неоднозначные результаты в отношении состояния эректильной функции в долгосрочном периоде.

В метаанализе *P. Rice* и соавторов, включавшем 12 исследований, посвященных результатам инцизии и графтинга, проводился анализ состояния эректильной функции пациентов. К сожалению, авторы не смогли прийти к однозначным выводам, т.к. при анализе статей было выявлено большое количество ограничений: только в 4 статьях оценивалось пред- и послеоперационное состояние эректильной функции с использованием опросника МИЭФ, в 7 исследованиях не проводилась оценка удовлетворенности пациентов. Также значимыми ограничениями были малый объем выборок пациентов и большое количество пациентов, которые не были доступны для контрольного осмотра [4].

В работе *S. Flores* и соавторов проводили оценку частоты развития ЭД после инцизии и графтинга в краткосрочном периоде, а также определяли предикторы развития ЭД в послеоперационном периоде. Авторы обнаружили, что почти половина пациентов, перенесших инцизию и графтинг, имели значимое ухудшение эректильной функции в послеоперационном периоде, а предикторами развития ЭД стали возраст (ОШ 4,7), степень искривления полового члена (ОШ 3,1), венозная утечка до операции (ОШ 17,2) и использование техники Egydio (ОШ 3,5) [16].

Важно заметить, что ни в одном проанализированном исследовании не упоминается об особенностях послеоперационного ведения пациентов, перенесших инцизию и графтинг. В ходе нашего исследования мы попытались проанализировать эффективность ПР в долгосрочном периоде у пациентов, перенесших инцизию и графтинг. Было показано, что пациенты, использовавшие хотя бы один из трех предложенных методов ПР, имели более высокий балл МИЭФ-5 и реже отмечали осложнения, такие как укорочение полового члена и рецидив искривления.

В ходе контрольного осмотра обратило на себя внимание достаточно большое количество пациентов, отказавшихся полностью от ПР в послеоперационном периоде (из которых в последующем была сформирована группа 1). Причинами низкого комплаенса пациентов явились относительная сложность методов ПР (в первую очередь это касается вакуумной и тракционной терапии). С целью повышения приверженности пациентов рекомендованным методам сексуальной реабилитации необходимо разработать и внедрить амбулаторное обучение пациентов этим методам, а также устанавливать диспансерное наблюдение за такими пациентами.

Наше исследование также имело ряд существенных ограничений. Объем нашей выборки пациентов достаточно мал, что обусловлено относительной редкостью БП. Также нам не удалось провести объективную оценку укорочения полового члена ввиду отсутствия исходных предоперационных показателей.

В настоящее время отсутствуют крупные рандомизированные исследования по ПР пациентов после оперативного лечения БП. В связи с этим в настоящий момент не представляется возможным разработать и внедрить единый алгоритм ПР у таких пациентов. Тем не менее результаты нашего исследования говорят о том, что необходима дальнейшая работа в этом направлении.

Заключение

Отказ от пенильной реабилитации ухудшает состояние эректильной функции пациентов в послеоперационном периоде и приводит к большей частоте развития послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ziegelmann M.J, Bajic P., Levine L.A. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management. International Journal of Urology 2020;27:504–16. https://doi.org/10.1111/iju.14230.
2. Hatzichristodoulou G. Grafting techniques for Peyronie's disease. Transl Androl Urol 2016;5:334–41. https://doi.org/10.21037/tau.2016.03.16.
3. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В. и др. Отдаленные результаты корпоропластики при болезни Пейрони. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(4):39–45. DOI: https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-4-39-45. [Gamidov S.I., Popkov K.M., Shatylko T.V., Ovchinnikov R.I., Korolev A.Yu., Popova A.Yu., et al. Long-term results of corporoplasty in Peyronie's disease. Andrology and Genital Surgery 2018;19:39–45. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-4-39-45. (In Russ.)]
4. Rice PG, Somani BK, Rees RW. Twenty Years of Plaque Incision and Grafting for Peyronie's Disease: A Review of Literature. Sex Med 2019;7:115. https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2019.01.001.
5. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В., Овчинников Р.И., Королев А.Ю., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г. Эректильная функция после корпоропластики по поводу болезни Пейрони. Урология. 2019;4:80–84. DOI: 10.18565/urology.2019.4:80-84 [Gamidov SI, Popkov VM, Shatylko T V., Ovchinnikov RI, Korolev AYu, Popova AYu, et al. Erectile function after corporoplasty in patients with peyronie's disease. Urologiia 2019:80–4. https: //dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4:80-84 (In Russ.)]
6. Котов С.В., Юсуфов А.Г., Соколов Н.М., Маммаев Р.У. Пенильная реабилитация у пациентов после оперативного лечения болезни Пейрони // Вестник урологии. 2023;11(2):144-153. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-144-153. [Kotov S V., Yusufov A.G., Sokolov N.M., Mammaev R.U. Penile rehabilitation in patients following surgical treatment of Peyronie's Disease. Вестник урологии. 2023;11:144–53. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-2-144-153. (In Russ.)]
7. Varela C.G., Mateos Yeguas L.A., Rodríguez I.C., Durán Vila MD. Penile Doppler Ultrasound for Erectile Dysfunction: Technique and Interpretation. AJR Am J Roentgenol 2020;214:1112–21. https://doi.org/10.2214/AJR.19.22141.
8. Schwarzer U., Sommer F., Klotz T., Braun M., Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: Results of a large survey. BJU Int 2001;88:727–30. https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.02436.x.
9. Tal R., Hall M.S., Alex B., Choi J., Mulhall J.P. Peyronie's Disease in Teenagers. Journal of Sexual Medicine 2012;9:302–8. https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02502.x.
10. Askari M., Mohamad Mirjalili S.A., Bozorg M., Azizi R., Namiranian N. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2019;13:604–7. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.039.
11. Bilgutay A.N., Pastuszak A.W. Peyronie's disease: What's around the bend? Indian J Urol 2016;32:6. https://doi.org/10.4103/0970-1591.173107.
12. Bjekic M.D., Vlajinac H.D., Sipetic S.B., Marinkovic J.M. Risk factors for Peyronie's disease: A case-control study. BJU Int 2006;97:570–4. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.05969.x.
13. Al-Thakafi S., Al-Hathal N. Peyronie's disease: A literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. Transl Androl Urol 2016;5:280–9. https://doi.org/10.21037/tau.2016.04.05.
14. Tal R., Heck M., Teloken P., Siegrist T., Nelson C.J., Mulhall J.P. Peyronie's disease following radical prostatectomy: Incidence and predictors. Journal of Sexual Medicine 2010;7:1254–61. https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01655.x.
15. Nehra A., Alterowitz R., Culkin D.J., Faraday M.M., Hakim L.S., Heidelbaugh J.J., et al. Peyronie's disease: AUA guideline. Journal of Urology 2015;194:745–53. https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.098.
16. Flores S., Choi J., Alex B., Mulhall J.P. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: Short-term assessment of incidence and predictors. Journal of Sexual Medicine 2011;8:2031–7. https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02299.x.

Вклад авторов
Котов С.В. – концепция и дизайн исследования, 20%
Юсуфов А.Г. – сбор и обработка материала, 20%
Соколов Н.М. – сбор и обработка материала, написание текста, 20%
Хачатрян А.А. – сбор и обработка материала, 20%
Марьина Д.К. – сбор и обработка материала, 20%

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования
Данная работа не финансировалась.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 223 от 21.11.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Сведения об авторах:
Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
e-mail: urokotov@mail.ru, urokotov@yandex.ru,
тел.: +7 (495) 952-43-45, +7 (965) 439-48-39
идентификатор РИНЦ: 667344, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3764-6131

Юсуфов А.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
e-mail: anvar.yusufov@mail.ru, тел: +7 (905) 726-80-12
идентификатор РИНЦ: 902934, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8202-3844

Соколов Н.М. – аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
e-mail: 4eaman@gmail.com, тел.: +7 (999) 981-44-84, +7 (989) 300-73-07
идентификатор РИНЦ: 1155703, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9091-8189

Хачатрян А.А. – аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России
e-mail: daryan294@gmail.com, тел.: +7 (915) 376-07-34
идентификатор РИНЦ: 1215525, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-7469-4602

Марьина Д.К. – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
e-mail: daria-marina2002@mail.ru, тел.: +7 (983) 181-90-01
ORID: https://orcid.org/0009-0008-1429-9329

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-47-54

CC BY 4.0

Исследование тестостерона крови у пациентов с хроническим простатитом

Д.Е. Калинкин[1,2], В.С. Бощенко[1,2]

[1] *ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Россия, 634050 Томск, Московский Тракт, 2*
[2] *Группа Компаний «Здоровье», Россия, 634034, Томск, Котовского, 19*

Контакты: Калинкин Дмитрий Евгеньевич, *kalinkin750@gmail.com*

Введение: хронический простатит – полиэтиологичное заболевание со сложным патогенезом, значительно снижающее качество жизни мужчины. Одним из факторов патогенеза простатита является дефицит тестостерона, однако его роль требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить уровень тестостерона и его взаимосвязь с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с хроническим простатитом

Материалы и методы: выполнен ретроспективный анализ результатов обследования 393 пациентов, страдающих хроническим простатитом (категории II, IIIA и IIIB по классификации NIH, 1995). Средний возраст пациентов составил 44,33±10,01 года. Оценивалась статистическая значимость различия (p) суммы баллов по шкале NIH-CPSI, содержания лейкоцитов и патогенной микрофлоры в секрете предстательной железы, максимальной объемной скорости мочеиспускания и объема остаточной мочи у пациентов с содержанием тестостерона крови <8, 8-12 и >12 нмоль/л. Также оценивалась взаимосвязь (коэффициент корреляции, r) между уровнем тестостерона и перечисленными показателями. Критерием исключения для пациентов в возрасте 50 лет и старше (при наличии семейного анамнеза – 45 лет и старше) было наличие подозрения на рак предстательной железы.

Результаты исследования: доля пациентов, имевших уровень тестостерона менее 12 нмоль/л, составила 31,04%. Средний уровень тестостерона крови был выше порогового значения (12 нмоль/л) и статистически значимо не отличался у пациентов с разными категориями ХП/СХТБ. У пациентов с содержанием тестостерона крови <8 нмоль/л содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы было статистически значимо выше, чем у пациентов других групп (p<0,05); кроме того, у пациентов с содержанием тестостерона крови менее 8 нмоль/л выявлена наименьшая объемная скорость мочеиспускания и наибольший объем остаточной мочи (в сравнении с двумя другими группами), однако данное различие было статистически незначимым (p>0,05). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем тестостерона, с одной стороны, и количеством баллов по шкале NIH-CPSI и содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы, с другой.

Заключение: необходимо продолжить исследование на расширенной когорте пациентов с целенаправленным формированием групп с низким и «субнормальным» содержанием тестостерона крови.

Ключевые слова: тестостерон, хронический простатит.

Подписка и реклама И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com

Study of blood testosterone in patients with chronic prostatitis

D.E. Kalinkin, V.S. Boshchenko

[1]*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2*
[2]*Health Group of Companies, Russia, 634034, Tomsk, Kotovsky, 19*

Contacts: Kalinkin Dmitry Evgenievich, *kalinkin750@gmail.com*

Introduction: Chronic prostatitis is a polyetiological disease with a complex pathogenesis, significantly reducing the quality of life of men. One of the factors in the pathogenesis of prostatitis is testosterone deficiency, but its role requires further study.

Purpose of the study: to study the level of testosterone and its relationship with the main clinical, laboratory and instrumental parameters in patients with chronic prostatitis.

Materials and Methods: A retrospective analysis of the examination results of 393 patients suffering from chronic prostatitis (categories II, IIIA and IIIB according to the NIH classification, 1995) was performed. The average age of the patients was 44.33±10.01 years. The statistical significance of the difference (p) in the sum of points on the NIH-CPSI scale, the content of leukocytes and pathogenic microflora content in the secretion of the prostate gland, the maximum volumetric flow rate of urination and the volume of residual urine in patients with blood testosterone levels <8, 8-12 and >12 nmol/l was estimated. The relationship (correlation coefficient, r) between testosterone levels and the above parameters was also assessed.

Study results: the proportion of patients with testosterone levels below 12 nmol/L was 31.04%. The average blood testosterone level was above the threshold (12 nmol/L) and did not differ statistically significantly in patients with different CP/CPPS categories. In patients with blood testosterone levels <8 nmol/L, the white blood cell count in prostate secretions was statistically significantly higher than in patients in other groups ($p<0.05$); in addition, patients with blood testosterone levels below 8 nmol/L had the lowest urinary flow rate and the highest residual urine volume (compared to the other two groups), but this difference was not statistically significant ($p>0.05$). A negative correlation was found between the testosterone level, on the one hand, and the number of points on the NIH-CPSI scale and the content of leukocytes in the prostate gland secretion, on the other.

Conclusion: it is necessary to continue the study on an expanded cohort of patients with the targeted formation of groups with low and «subnormal» blood testosterone content.

Keywords: testosterone, chronic prostatitis.

Введение

Хронический простатит (ХП) – полиэтиологичное заболевание предстательной железы (ПЖ) со сложным патогенезом, значительно снижающее качество жизни мужчины. Одним из факторов патогенеза ХП является дефицит тестостерона, чему посвящено значительное количество научных публикаций.

Так, согласно результатам диссертационного исследования А.С. Черного (2015), у большинства пациентов (58,8%) с хроническим бактериальным простатитом и нарушением либидо имеет место снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови. Дефицит тестостерона, согласно результатам исследования, сопровождается более тяжелым клиническим течением хронического бактериального простатита и низкой эффективностью его лечения. При хроническом простатите, ассоциированном с дефицитом тестостерона, имеется зависимость клинических, лабораторных, уродинамических и сонографических показателей хронического бактериального простатита от уровня общего тестостерона в сыворотке крови [1].

Низкие уровни тестостерона в сыворотке и гиперлипидемия в значительной степени связаны с развитием ХП/синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) у мужчин с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) [2]; у мужчин с симптомами гипогонадизма, ассоциированного с возрастом, статистически значимо повышена вероятность выявления ХП [3].

Механизм протективного действия тестостерона на ПЖ пока изучен недостаточно, однако и в этом вопросе достигнут значительный прогресс.

Так, согласно исследованиям Chen-Hsun Ho с соавторами (2020), тестостерон подавляет начальную инфекцию эпителиальных клеток предстательной железы уропатогенными штаммами E.Coli и снижает их выживаемость в бактериальных биопленках после заражения. Авторы исследования полагают, что тестостерон может быть полезен при лечении клинически рецидивирующей инфекции вышеозначенным бактериальным агентом и, следовательно, для достижения стойкой ремиссии воспаления предстательной железы [4].

Nur-Vaizura Mohamad с соавторами в своем исследовании (2018) показали, что дефицит тестостерона связан с увеличением количества провоспалительных цитокинов; тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) снижает их уровень. Коррекция дефицита тестостерона позволяет подавить воспалительный процесс в ПЖ за счет увеличения противовоспалительных цитокинов (IL-10) и снижения провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, и ФНО-α). Авторы исследования указывают на необходимость поиска дополнительных доказательств для подтверждения использования тестостерона в качестве маркера и для лечения хронических воспалительных заболеваний [5].

Роль дефицита тестостерона в развитии ХП подтверждается клинической эффективностью его коррекции у пациентов, страдающих изучаемым заболеванием.

А.З. Винаров и Р.В. Роживанов (2018) показали, что терапия тестостероном у больных ХП и гипогонадизмом приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания и СНМП, облегчению тазовых болей, и, как следствие, к значительному улучшению качества жизни пациентов [6].

Согласно результатам исследования Y. Kato с соавторами (2020), длительная (в течение 6 месяцев) ТЗТ позволяет значительно уменьшить выраженность СХТБ и улучшить качество жизни у мужчин с возрастным гипогонадизмом [7].

G. Rastrelli с соавторами (2022) показали, что у мужчин, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и метаболическим синдромом (МС), терапия тестостероном в течение 24 недель позволила благоприятно повлиять на ультразвуковые, молекулярные и гистологические маркеры воспаления предстательной железы, в то же время не повлияв на выраженность симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [8].

Однако более длительная ТЗТ (максимальной продолжительностью 11 лет) у мужчин, страдающих возрастным гипогонадизмом и СНМП, приводила к снижению выраженности означенных симптомов, уменьшению объема остаточной мочи, толщины стенки мочевого пузыря, а также уровня С-реактивного белка крови [9].

Аналогичного мнения придерживается М.И. Коган с соавторами (2023). По мнению автора, заместительная терапия тестостероном, проводимая длительно, и восстановление сывороточных концентраций тестостерона до нормальных значений у пациентов с возрастным гипогонадизмом благоприятным образом отражается как на динамике течения СНМП, так и на потенцировании эффекта от проводимого лечения в комплексной терапии данного заболевания [10].

Таким образом, на сегодняшний день следует считать доказанной роль дефицита тестостерона в патогенезе ХП/СХТБ. В то же время требуются дальнейшие исследования в этом направлении, главной целью которых является повышение эффективности лечения означенного заболевания.

Цель исследования

Изучить уровень тестостерона и его взаимосвязь с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с ХП/СХТБ.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов обследования 393 пациентов, страдающих ХП (категории II, IIIA и IIIB по классификации NIH, 1995), обратившихся в урологическое отделение клиники Группы компаний «Здоровье» (г. Томск). Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от 3 до 10 лет, в среднем 6,13±2,12 г. Проспективное наблюдение не входило в задачи исследования.

Средний возраст пациентов составил 44,33±10,01 года. Распределение пациентов в зависимости от возраста представлено в таблице 1.

Табл. 1. *Распределение пациентов в зависимости от возраста*

Возрастная группа (годы)	Количество пациентов (n)	Доля (%)	Средний возраст (годы, M±δ)
20-29	23	5,9	26,39±2,10
30-39	113	28,8	35,15±2,69
40-49	140	35,6	44,41±2,75
50-59	88	22,0	54,51±3,15
60-69	29	7,4	63,07±2,91

Распределение пациентов в зависимости от категории ХП/СХТБ (по классификации NYHI, 1995) представлено в таблице 2.

Табл. 2. *Распределение пациентов в зависимости от категории ХП/СХТБ*

Категория ХП/СХТБ	Количество пациентов (n)	Средний возраст (годы, M±δ)	Доля (%)
II	46	42,80±8,31	11,70
IIIA	95	43,46±9,29	32,06
IIIB	252	44,94±10,52	56,23

Возраст пациентов с различными категориями ХП/СХТБ статистически значимо не различался (p>0,05).

Все пациенты заполняли опросник NIH-CPSI, им выполнялось ректальное пальцевое исследование с получением секрета предстательной железы (СПЖ), который подвергался микроскопии, бактериологическому исследованию и ПЦР в реальном времени, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ ПЖ), исследование максимальной объемной скорости мочеиспускания (Qmax, мл/с) и измерение объема остаточной мочи (ООМ, мл).

Уровень тестостерона в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на стандартизированном платформенном автоматизированном иммуноанализаторе Abbot (анализаторы подобного типа демонстрируют хорошую корреляцию с жидкостной хроматографией-тандемной масс-спектрометрией [11]). Забор крови производился натощак в интервале с 7 до 11 часов утра.

Оценивалась статистическая значимость различия (p) уровня тестостерона у пациентов: с количеством баллов по шкале NIH-CPSI ⩽ 21 и ⩾ 22; с содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы (СПЖ) ⩽ 10 и ⩾ 11; с Qmax ⩽ 15,0 мл/с и ⩾ 16,0 мл/с; с ООМ ⩽ 20,0% и ⩾ 21,0% от исходного объема мочевого пузыря.

Также оценивалась взаимосвязь (коэффициент корреляции, r) между уровнем тестостерона крови (нмоль/л) и: суммарным баллом симптомов по шкале NIH-CPSI (1), содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы (2), максимальной объемной скоростью мочеиспускания (Qmax, мл/с) (3) и объемом остаточной мочи (ООМ, мл) (4). Указанные взаимосвязи оценивались как в общей группе пациентов, так и в отдельных группах, выделенных на основании уровня тестостерона: менее 8 нмоль/л (группа 1), 8-12 нмоль/л (группа 2) и более 12 нмоль/л (группа 3) (таблица 3).

Критерием исключения из исследования для пациентов в возрасте 50 лет и старше (а при наличии семейного анамнеза – 45 лет и старше) было наличие подозрения на рак предстательной железы по результату как минимум одного из трех ее исследований (ректальное пальцевое, ультразвуковое либо определение уровня простатспецифического антигена в сыворотке крови), а также преобладание клинических и ультрасонографических признаков доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Результаты исследования

В таблице 3 представлены результаты исследования уровня тестостерона крови у пациентов, включенных в исследование.

Как представлено в таблице, у большей части (почти 70%) пациентов уровень тестостерона был выше 12 нмоль/л, у четверти – в интервале 8-12 нмоль/л, и менее чем у 7% уровень тестостерона составлял менее 8 нмоль/л. Таким образом, доля пациентов, уровень тестостерона крови у которых был менее 12 нмоль/л, составила 31,04% от всех мужчин, включенных в исследование. Средний возраст пациентов в группах статистически значимо не различался (p>0,05).

Табл. 3. *Результаты исследования уровня тестостерона крови у пациентов, включенных в исследование*

Группа	Средний уровень тестостерона (нмоль/л, M±δ)	Количество (n) и доля (%) пациентов	Средний возраст (годы, M±δ)
Группа 1	6,38±1,60	25 (6,36)	45,67±10,07
Группа 2	10,01±1,06	97 (24,68)	44,52±8,80
Группа 3	17,58±4,3	271 (68,96)	44,16±10,39

Табл 4. *Уровень тестостерона крови у пациентов с различными категориями ХП/СХТБ*

Категория ХП/СХТБ	Средний уровень тестостерона (нмоль/л, M±δ)	Статистическая значимость различий (p)
II	15,66±5,25	0,24
IIIA	14,60±5,27	0,49
IIIB	15,05±5,41	0,49

Табл. 5. *Результаты сравнения уровня тестостерона крови у пациентов с ХП/СХТБ в зависимости от результатов диагностических тестов*

Диагностический показатель		Средний уровень тестостерона (нмоль/л, M±δ)	Статистическая значимость различий (p)
Балл по шкале NIH-CPSI	⩾22	14,66±5,66	0,53
	⩽21	15,21±5,29	
Qmax (мл/с)	⩾15,0	15,39±5,13	0,96
	⩽14,9	15,36±5,55	
ООМ (мл)	⩾50,1	16,37±6,59	0,35
	⩽50,0	15,24±5,19	

Табл. 6. *Результаты диагностических тестов у пациентов с ХП/СХТБ и различными уровнями тестостерона крови*

Диагностический тест	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Балл по шкале NIH-CPSI	12,71±8,12	15,06±7,52	15,62±7,02
Qmax (мл/с)	14,90±5,41	17,36±9,84	18,34±8,96
ООМ (мл)	23,0±60,1	16,68±49,25	13,33±36,25
Содержание лейкоцитов в СПЖ	56,88±34,63	23,41±12,12*	39,22±28,39

* – *статистически значимое различие с группами 1 и 3 (p=0,0005 и 0,01 соответственно)*

Табл. 7. *Значения коэффициента корреляции между уровнем тестостерона крови у пациентов, включенных в исследование, и результатами диагностических тестов*

Диагностический тест	Значение коэффициента корреляции (r)			
	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Балл по шкале NIH-CPSI	0,05	– 1,00	0,29	0,32
Qmax (мл/с)	0,03	– 0,59	0,27	0,01
ООМ (мл)	0,03	– 0,02	0,00	– 0,17
Содержание лейкоцитов в СПЖ	0,12	– 0,08	0,07	– 0,11

В таблице 4 представлены результаты исследования уровня тестостерона крови у пациентов с различными категориями ХП/СХТБ.

Как представлено в таблице, средний уровень тестостерона крови был выше порогового значения (12 нмоль/л) у пациентов со всеми категориями ХП/СХТБ, различия среднего уровня тестостерона при последовательном сравнении групп были статистически незначимы (p>0,05). Следовательно, в рамках данного исследования нам не удалось обнаружить взаимосвязь уровня тестостерона крови и наличия патогенной микрофлоры в предстательной железе (у пациентов с категорией II ХП/СХТБ (бактериальным хроническим простатитом)).

В таблице 5 представлены результаты сравнения уровня тестостерона крови у пациентов с ХП/СХТБ в зависимости от результатов диагностических тестов.

Как представлено в таблице, уровень тестостерона у всех пациентов, включенных в исследование, вне зависимости от результата диагностического теста, превышал пороговое значение в 12 нмоль/л; различия между подгруппами, выделенными в зависимости от результата диагностического исследования, были статистически не значимы (p>0,05).

В таблице 6 представлены результаты диагностических тестов (опросник по шкале NIH-CPSI, максимальная объемная скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи, содержание лейкоцитов в СПЖ) у пациентов, включенных в исследование, при условии разделения их на три группы (в зависимости от уровня тестостерона крови). Содержание лейкоцитов в СПЖ было проанализировано только у пациентов, страдающих категорией IIIA ХП/СХТБ, поскольку при распределении пациентов с категорией II на группы последние были слишком малочисленны для получения статистически значимых результатов.

Как представлено в таблице, балл по опроснику NIH-CPSI был наименьшим в группе 1, наибольшим – в группе 3, однако различия были статистически незначимыми (p>0,05).

Максимальная объемная скорость мочеиспускания была наибольшей в группе 3, наименьшей – в группе 1, однако различия были статистически незначимы (p>0,05). Объем остаточной мочи был наибольшим в группе 1, наименьшим – в группе 3, однако, как и в предыдущих двух случаях, различия были статистически незначимы (p>0,05).

Содержание лейкоцитов в СПЖ у пациентов, страдающих категорией IIIA ХП/СХТБ, было статистически значимо ниже у мужчин группы 2 (с «субнормальным» содержанием тестостерона), чем у пациентов, отнесенных к группам 1 и 3.

В таблице 7 представлены значения коэффициента корреляции между уровнем тестостерона крови у пациентов, включенных в исследование, и результатами диагностических тестов

Как представлено в таблице, до разделения пациентов на группы значение коэффициента корреляции было минимальным, не достигая величины 0,3, необходимой для констатации как минимум слабой взаимосвязи между результатом конкретного диагностического теста и уровнем тестостерона крови.

Однако повторный расчет коэффициента корреляции в отдельных группах пациентов, выделенных в зависимости от уровня тестостерона крови, позволил получить значения вышеозначенного коэффициента, свидетельствующие о наличии значимой взаимосвязи изучаемых признаков.

Так, в группе 1 выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем тестостерона крови и баллом по шкале NIH-CPSI и средней силы отрицательная корреляция содержания тестостерона и максимальной объемной скоростью мочеиспускания.

В группе 2 выявлена слабая положительная взаимосвязь уровня тестостерона, с одной стороны, и балла по шкале NIH-CPSI и максимальной объемной скорости мочеиспускания, с другой.

В группе 3 выявлена слабая положительная взаимосвязь между уровнем тестостерона крови и баллом по шкале NIH-CPSI.

Обсуждение результатов

Роль дефицита тестостерона в патогенезе ХП на сегодняшний день не вызывает сомнений, подтверждением чему служат результаты многочисленных исследований, в том числе процитированных выше.

Тем не менее, пока не существует единой теории, объясняющей патогенетическую связь между дефицитом тестостерона и возникновением воспалительного процесса в предстательной железе.

Настоящее исследование было предпринято с целью изучения уровня тестостерона у мужчин, страдающих ХП/СХТБ, и его взаимосвязь с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями у означенных пациентов.

Для достижения поставленной цели исследования было предпринято ретроспективное изучение уровня тестостерона крови, его взаимосвязи с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями у 393 пациентов, страдающих ХП/СХТБ.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 44,33±10,01 года, а доля лиц, имевших уровень тестостерона менее 12 нмоль/л, составила 31,04%. Средний возраст пациентов с низким и нормальным уровнем тестостерона

статистически значимо не различался. Согласно сведениям, опубликованным рядом авторов, среди мужчин в возрасте 40-79 лет доля лиц с симптоматическим гипогонадизмом составляет от 2,1 до 5,7% [12–14]. На наш взгляд, уместно предположить, что более высокая доля лиц с низким уровнем тестостерона среди пациентов, включенных в наше исследование, является отражением роли дефицита тестостерона в патогенезе ХП/СХТБ.

Средний уровень тестостерона крови был выше порогового значения (12 нмоль/л) и статистически значимо не отличался у пациентов с разными категориями ХП/СХТБ, что, по нашему мнению, указывает на условно-независимую роль уровня тестостерона в формировании изучаемого заболевания. Однако для подтверждения данного тезиса следует продолжить исследование на группах большего размера (в частности, с увеличением группы пациентов с ХП/СХТБ категории II (бактериальным)).

Сравнительная оценка результатов диагностических тестов у пациентов, включенных в исследование, выявила статистически значимое различие содержания лейкоцитов в СПЖ (наименьшее в группе 2 – с уровнем тестостерона от 8 до 12 нмоль/л, наибольшее – у пациентов с уровнем тестостерона менее 8 нмоль/л), что позволяет сделать предположение о неоднозначном влиянии тестостерона на воспалительный процесс в ПЖ – вероятно, его «низкие» и «нормальные» уровни способствуют более активной воспалительной реакции, в то время как «субнормальное» содержание тестостерона крови не способствует активности воспалительного процесса.

Уродинамические показатели (максимальная объемная скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи) различались у пациентов групп 1, 2 и 3 (наибольшая скорость мочеиспускания и наименьший объем остаточной мочи наблюдался у пациентов группы 3), однако подтвердить статистически данное различие нам не удалось. Однако следует предположить, что расширение исследования и включение в него большего количества пациентов позволит статистически доказать роль дефицита тестостерона в генезе нарушения мочеиспускания у пациентов с ХП/СХТБ.

На наш взгляд, представляет интерес выявленная отрицательная корреляция между уровнем тестостерона и количеством баллов по шкале NIH-CPSI, а также содержанием лейкоцитов в СПЖ в группе 1. Следует предположить, что у пациентов с низким уровнем тестостерона его повышение приводит к снижению выраженности симптоматики и воспалительной реакции. В то же время в группах 2 и 3 корреляция между количеством баллов по шкале NIH-CPSI была положительной, хотя и слабой; в группе 2 также была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем тестостерона и содержанием лейкоцитов в СПЖ.

Коэффициент корреляции между уровнем тестостерона и количеством баллов по шкале NIH-CPSI в группах 1, 2 и 3 последовательно изменяется от величины минус 1,00 в группе 1 до плюс 0,32 в группе 3; корреляция между уровнем тестостерона и содержанием лейкоцитов в СПЖ изменяется от отрицательной в группе 1 (минус 0,59) до положительной в группе 2 (плюс 0,27). Вероятно, увеличение содержания тестостерона в крови обуславливает повышение реактивности ткани предстательной железы и усиление воспалительной реакции и, соответственно, выраженности симптоматики.

Заключение

Результаты проведенного «пилотного» исследования позволили определить направление дальнейших изысканий в группе пациентов с ХП/СХТБ и дефицитом тестостерона; следует целенаправленно формировать группу пациентов с низким и «субнормальным» содержанием тестостерона крови. Среди оцениваемых параметров должна присутствовать оценка: нарушений мочеиспускания по шкале IPSS; эректильной функции по шкале МИЭФ-5; симптомов дефицита тестостерона по шкале AMS; результатов культурального исследования СПЖ и ультрасонографического исследования ткани предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Черный А.А. Особенности клинического течения и лечения хронического бактериального простатита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2015. 22 с.
2. Yoshihisa Matsukawa, Yasuhito Funahashi, Shohei Ishida et al. Clinical features and urodynamic findings in eldery men with chronic prostatitis. Int J Urol. 2022 May; 29 (5): 441-445. PMID: 35146792. DOI: 10.1111/iju.14805.
3. Min Ho Lee, Deok Ha Seo, Chun Woo Lee et al. Relationship between Hypogonadal Symptoms, Sexual Dysfunction and Chronic Prostatitis in Middle-Aged Men by Self-Reported Questionnaires, even without Biochemical Testosterone Deficiency. World J Mens Health 2020 Apr;38(2):243-249. PMID: 32180375. DOI: 10.5534/wjmh.190117.
4. Chen-Hsun Ho, Yu-Chuan Lu, Chia-Kwung Fan et al. Testosterone regulates the intracellular bacterial community formation of uropathogenic Escherichia coli in prostate cells via STAT3. Int J Med Microbiol. 2020 Oct;310(7):151450. PMID: 33092696. DOI: 10.1016/j.ijmm.2020.151450.
5. Nur-Vaizura Mohamad, Sok Kuan Wong, Wan Nuraini Wan Hasan et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. Aging Male 2019 Jun;22(2):129-140. PMID: 29925283. DOI: 10.1080/13685538.2018.1482487

6. Vinarov A.Z., Rozhivanov R.V. Effect of transdermal testosterone on the quality of life of men with androgen deficiency and chronic prostatitis in routine clinical practice. Urologiia 2018 Mar:(1):71-76. PMID: 29634137
7. Yuki Kato, Kazuyoshi Shigehara, Shohei Kawaguchi et al. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal men with chronic pain syndrome: a subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). Andrologia 2020 Oct; 52(9): e13768. DOI: 10.1111/and.13768. PMID: 32706428
8. G Rastrelli, S Cipriani, F Lotti, et al. Testosterone does not affect lower urinary tract symptoms while improving markers of prostatitis in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. J Endocrinol Invest. 2022 Jul;45(7):1413-1425. PMID: 35298833. DOI: 10.1007/s40618-022-01776-9.
9. Aksam Yassin, Joanne E Nettleship, Raidh A Talib et al. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. Aging Male 2016; 19(1):64-9. DOI: 10.3109/13685538.2015.1126573 PMID: 26742589
10. Коган, М.И., Авадиева Н.Э., Геворкян Л.С. и др. Результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования препарата Андрогель® у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона и симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы («Поток»). Урология 2023; 2:32-40. Doi: https: //dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.32-40
11. Ilpo T Huhtaniemi, Abdelouahid Tajar, David M Lee et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. Eur J Endocrinol. 2012 Jun;166(6):983-91. DOI: 10.1530/EJE-11-1051. PMID: 22423144.
12. Araujo, A.B. et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: 3007. DOI: 10.1210/jc.2011-1137 PMID: 21816776
13. Wu, F.C. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med, 2010. 363: 123. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101 PMID: 20554979
14. Zarotsky, V. et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology, 2014. 2: 819. DOI: 10.1111/andr.274 PMID: 25269643

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
Калинкин Дмитрий Евгеньевич, профессор кафедры общей и детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (Томск), заведующий отделением общей и детской урологии Группы Компаний «Здоровье» (Томск), д-р мед. наук, доцент, https://orcid.org/0000-0002-6948-6075, РИНЦ 8348-2698, контактный телефон: +79234406136

Сведения об авторах статьи:
Бощенко Вячеслав Семенович, заведующий кафедрой общей и детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (Томск), д-р мед. наук, доцент.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-55-63

CC BY 4.0

Первичная реконструкция эписпадии при экстрофии: модифицированная техника Cantwell с наружной ротацией кавернозных тел

В.В. Николаев[1,2], Н.В. Демин[2,3], Е.А. Ладыгина[2], О.О. Саруханян[2]

[1]ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Россия, г. Москва, 17997, ул. Островитянова, д. 1
[2]ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ, Россия, г. Москва, 119180, ул. Большая Полянка, 22
[3] Кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН); Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Демин Никита Валерьевич, *urodemin@gmail.com*

Цель исследования: представить модификацию техники реконструкции эписпадии по Cantwell, направленную на удлинение и выпрямление ствола полового члена.

Пациенты и методы: проведено проспективное наблюдение за всеми мальчиками с классической экстрофией, у которых применялась предложенная техника. Критериями включения были пациенты с экстрофией периодом послеоперационного наблюдения более 12 месяцев, имевшие уретральную пластинку длиной более 15 мм.

Результаты: в период с ноября 2021 г. по июнь 2023 г. реконструкция полового члена была выполнена 36 пациентам с экстрофией. Из этой когорты 14 мальчиков в возрасте от 12 до 47 месяцев соответствовали критериям включения и перенесли модифицированную реконструкцию. Операция и послеоперационный период не сопровождались серьезными осложнениями. В среднесрочном периоде оценивали внешний вид полового члена, форму при эрекции и мочеиспускание как в амбулаторных условиях, так и посредством фото- и видеофиксации.

Выводы: представленная методика, примененная в однородной группе пациентов с классической экстрофией мочевого пузыря, позволила добиться удлинения полового члена, улучшения внешнего вида, сохранения эрекции и устранения дорсального искривления.

Ключевые слова: экстрофия, эписпадия, генитальная хирургия.

Primary reconstruction of epispadias in exstrophy: modified Cantwell technique with external rotation of the corpora cavernosa

V.V. Nikolaev[1,2], N.V. Demin[2,3], E.A. Ladygina[2], O.O. Sarukhanyan[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997)
[2] Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Bolshaya Polyanka St, 22, Moscow, Russia, 119180)
[3] Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, Russia, 117198)

Contacts: Demin Nikita Valerievich, *urodemin@gmail.com*

Objective: to present a modification of the Cantwell epispadias reconstruction technique aimed at lengthening and straightening the penile shaft.

Patients and methods: a prospective follow-up of all boys with classic exstrophy who underwent the proposed technique was conducted. Inclusion criteria were patients with exstrophy with a postoperative follow-up period of more than 12 months, who had a urethral plate longer than 15 mm.

Results: between November 2021 and June 2023, penile reconstruction was performed on 36 patients with exstrophy. Of this cohort, 14 boys aged 12 to 47 months met the inclusion criteria and underwent a modified reconstruction. The surgery and the postoperative period were not accompanied by serious complications. In the medium term, penile appearance, erectile shape, and urination were assessed both in an outpatient setting and by photo and video recording.

Conclusion: the presented technique, applied in a homogeneous group of patients with classic bladder exstrophy, allowed to achieve penile elongation, improved appearance, erectile function, and elimination of dorsal curvature.

Keywords: exstrophy, epispadias, genital surgery.

Введение

Реконструкция эписпадии у пациентов с экстрофией остается трудной задачей. Модификации метода лечения эписпадии Cantwell [1] с вентральным перемещением уретры, получившие название неполной, Ransley [2] или полной разборки полового члена Mitchell [3] улучшили внешний вид и снизили количество осложнений. Однако малый размер полового члена у пациентов с экстрофией, рецидивы дорсального искривления [4–6] и уретрокожные свищи вследствие неполного покрытия уретры кавернозными телами [7–9] остаются общими проблемами после реконструкции эписпадии, оставляя место для дальнейших усовершенствований техники операций [10, 11].

В основе лечения эписпадии в большинстве центров лежат варианты неполной разборки члена являющиеся модификациями методики Cantwell-Ransley [12–14].

Кавернозные тела в этих техниках остаются зависимыми – прикрепленными с одной стороны к головке, с другой к лонным костям. Уретральная площадка с губчатым телом не разобщается с головкой. Другой особенностью этих методов является внутренняя ротация кавернозных тел. Тела соединяются короткими вогнутыми сторонами – хордами. Это приводит к укорочению ствола члена и отсутствию корпорального покрытия шва уретры в проксимальной части, что рассматривается как основная причина уретрокожных фистул [7, 9].

Кроме того, эти техники не позволяют полностью выпрямить ствол члена и придать ему правильную цилиндрическую форму. Описаны и такие осложнения операции Cantwell-Ransley, как рецидив дорзальной курватуры, S-образная форма полового члена. Другим вариантом коррекции дорсальной курватуры является графтинг кавернозных тел после их поперечного рассечения в области хорды [13–16].

Однако в связи с тем, что факторами, ограничивающими удлинение полового члена является длина уретральной пластинки и сосудисто-нервных пучков, а не длина кавернозных тел, то эти методы не нашли широкого применения.

Мы предположили, что наружная ротация и сшивание над уретрой вентральных поверхностей кавернозных тел позволит увеличить покрытие уретральных швов и удлинить ствол полового члена и одновременно исправить дорсальную курватуру. Однако для реализации данной идеи потребовалось существенно доработать технику мобилизации и перемещения кавернозных тел, а также реконструкцию ствола полового члена, которую мы и представляем для рассмотрения.

В данном отчете мы представляем усовершенствованную технику реконструкции эписпадии у пациентов с классической экстрофией, направленную на устранение дорсальной курватуры с одновременным удлинением и выпрямление ствола полового члена, а также на увеличение покрытия швов уретры кавернозными телами, чтобы снизить риск формирования уретрокожных фистул.

Материалы и методы

Модифицированная техника неполной разборки и сборки члена при первичном ремонте эписпадии применена у 14 мальчиков в возрасте от 12 до 47 месяцев. Ранее этим пациентам в нашем учреждении были выполнены закрытия экстрофии – у 10 больных первичные и у 4 вторичные – у пациентов, поступивших после неудачных закрытий. Техника закрытия мочевого пузыря описана в предыдущих статьях [17, 18].

На этапе закрытия пузыря для подготовки к коррекции эписпадии и увеличения мобильности кавернозных тел выполняли маневр Jonston [19], отсоединяя вместе с надкостницей фиксированные к лонно-седалищным ветвям передние отделы кавернозных тел от лонно-седалищных ветвей. В дополнение к описанной технике закрытия экстрофии выполнялась частичная аппроксимация лонных костей, не приводящая к погружению полового члена. Предоперационная подготовка заключалась в аппликациях тестостерона 2-3 раза в день в течение 3 недель. При тотальном недержании мочи выполняли 2 инъекции тестостерона (testosterone enanthate) 2мг/кг за 6 и 3 недели до операции.

Техника операции

В основе представленной техники реконструкции эписпадии у пациентов с экстрофией лежит более проксимальная диссекция кавернозных тел, дорсальное перемещение и сшивание зависимых кавернозных тел поверх уретры, используя локальную наружную ротацию в основании ствола члена.

Разрез кожи выполняли вдоль краев уретральной пластины с очерчиванием меатуса и далее вдоль короны (рис. 1).

Послабляющие боковые разрезы кожи до мошонки устраняли натяжение краев раны и обеспечивали свободный доступ к кавернозным телам. Диссекция кавернозных тел выполнялась субфасциально под фасцией Бака через продольные разрезы на вентральной поверхности кавернозных тел от середины головки и до исхиокавернозных мышц (рис. 2).

Сосудисто-нервные пучки и уретральную пластинку со спонгиозным телом оставляли соединенными с фасцией Бака, что позволяло избежать их повреждения, снижало кровоточивость тканей и упрощало технику. Кавернозные тела оставляли зависимыми – прикрепленными к головке и лонно-седалищным ветвям. Уретральная пластинка не отсекалась от головки члена.



Рис. 1. *Разметка кожных разрезов. Зеленым маркированы линии разрезов на коже*
Picture 1. *Marking of skin incisions. The incision lines on the skin are marked in green*



Рис. 2. *Диссекция фасции Бака. Разрезы в фасции Бака выполнены для мобилизации кавернозных тел*
Picture 1. *Dissection of Buck's fascia. Incisions in Buck's fascia are made to mobilize the corpora cavernosa*

Важный этап – мобилизация кавернозных тел в проксимальном направлении на достаточную глубину с отделением от бульбуса уретры (рис. 3). На этом же уровне в кавернозное тело дорсально проникает глубокая пенильная артерия, которая в значительной степени обеспечивает кровенаполнение кавернозных тел и должна быть сохранена.

Дорсальные разрезы проводили по краю уретральной пластинки от края головки до неомеатуса, отделяя нейроваскулярные пучки латерально и одновременно рассекая фасцию Бака вплоть до тазового дна, образуя длинные периуретральные прорези, через которые кавернозные тела перемещаются поверх уретры. Тубуляризация уретральной пластинки выполнялась на катетере №8Ch непрерывным внеслизистым швом 6/0. Кавернозные тела, отделенные от фасции Бака, при отгибании члена каудально образуют мобильные петли, которые перемещаются дорсально через прорези между нейроваскулярными пучками и уретрой (рис. 4). Хорды истончаются поперечными насечками для некоторого увеличения длины и эластичности кавернозных тел. Кавернозные тела только в основании члена поворачиваются друг к другу вентральными поверхностями, что представляет собой вариант локальной наружной ротации на 90 градусов.

Для корректного восстановления ствола полового члена в процессе пластики выполняется несколько Гиттес-тестов. Кавернозные тела после их наружной ротации сшиваются между собой отдельными узловыми швами. У большинства пациентов при этом получено полное покрытие кавернозными телами швов уретры. В единичных случаях не закрытые швы уретры накрывали жировыми лоскутами. Апикальные участки кавернозных тел не сшиваются для предотвращения нарушений кровообращения в головке и дистальной части уретры (рис. 5). В результате кавернозные тела в основании члена полностью покрывают швы уретры и находятся в оппозиции друг другу.

Далее выполнялась гландулопластика по общепринятой методике. Восстановление фасциального футляра ствола члена проводилось без натяжения во избежание рецидива дорсальной хорды. С этой же целью медиальное соединение фасции Бака и сосудисто-нервных пучков не проводилось. Выполнялось срединное закрытие только поверхностной фасции и вентро-латеральная фиксация краев фасции Бака к белочной оболочке кавернозных тел.

При диастазе между лонными костями более 4 см проводили аппроксимацию лонных костей. Кожная пластика выполнялась с использованием параскротальных лоскутов и кожи члена (рис. 6).

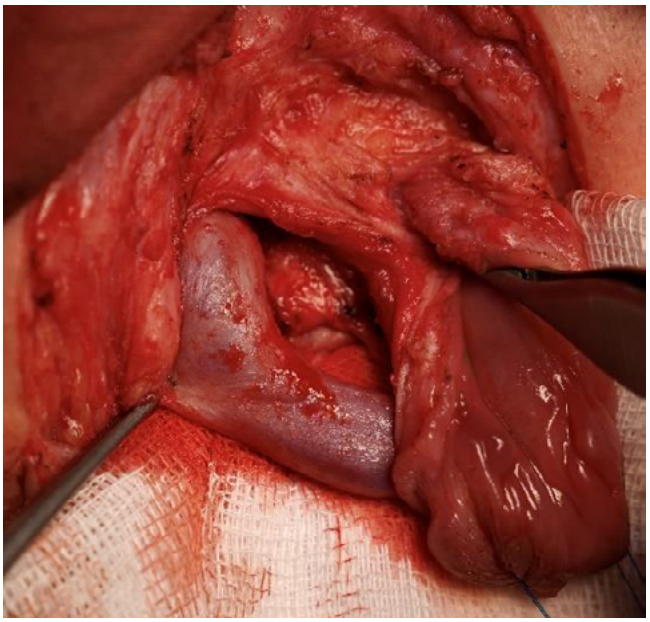


Рис. 3. *Диссекция кавернозных тел с отделением от уретры и сосудисто-нервного пучка*
Picture 3. *Dissection of the cavernous bodies with separation from the urethra and vascular-nerve bundle*



Рис. 4. *Перемещение кавернозных тел над уретрой. Кавернозные тела перемещены сквозь периуретральные прорези дорсально. Можно заметить, что сосудисто-нервный пучок остается вместе с фасцией Бака латерально от кавернозных тел*
Picture 4. *Relocation of the corpora cavernosa above the urethra. The corpora cavernosa is relocated through the periurethral slits dorsally. It can be seen that the neurovascular bundle remains with Buck's fascia lateral to the corpora cavernosa*

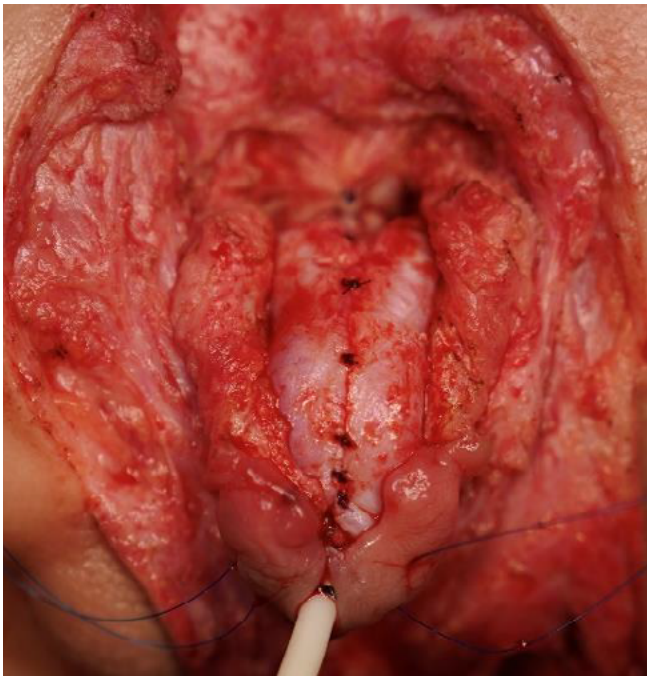


Рис. 5. *Реконструкция ствола члена. Соединение кавернозных тел. Основание кавернозных тел укрепляют дополнительными швами для предотвращения расхождения швов при эрекции*
Picture 5. *Reconstruction of the penis shaft. Connection of the cavernous bodies. The base of the cavernous bodies is reinforced with additional sutures to prevent the sutures from diverging during erection*



Рис. 6. *Внешний вид после реконструкции*
Picture 6. *Exterior view after reconstruction*

Послеоперационный период

Всех детей после выписки осматривали амбулаторно через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Отчеты родителей включали видео мочеиспускания после сна и фото полового члена при утренней спонтанной эрекции через 6–12 месяцев после операции.

Результаты

В процессе оперативных вмешательств полное кавернозное покрытие уретральных швов достигнуто у 14 пациентов. После операций отмечены лишь небольшие расхождения кожной раны у 3 пациентов (Clavien-Dindo – I) без несостоятельности швов уретры. Подготовка тестостероном способствовала хорошему кровоснабжению и некоторому удлинению члена. В двух случаях после удаления катетера отмечена однократная фебрильная мочевая инфекция с умеренным затруднением мочеиспускания, что потребовало дополнительной 2-недельной катетеризации уретры и курса антибиотиков. Мы не встретили уретро-кожных фистул в данной группе. Регулярные спонтанные эрекции и отсутствие дорсальной курватуры были зафиксированы и задокументированы фото- и видеоматериалами у всех пациентов в течение 6 месяцев после выписки (рис 7).

У всех пациентов был прямой ствол полового члена, во время спонтанных эрекций на 90 ±20 градусов отклонявшийся от фронтальной плоскости. Отмечена правильная цилиндрическая форма и эстетичный вид пениса в среднесрочном наблюдении.

Дискуссия

Реконструкция анатомии члена у пациентов с классической экстрофией значительно продвинулась в конце XX века, но последние четверть века не были отмечены существенными усовершенствованиями. Анатомические исследования способствовали развитию техники реконструкции эписпадии, но некоторые препятствия остались непреодоленными. Несмотря на достигнутые успехи, ведущими жалобами взрослых пациентов все еще остаются малая длина полового члена, дорсальная курватура и наличие кожно-уретральных свищей [20, 21].

Модификации неполной разборки члена служат основными методами ремонта эписпадии в настоящее время [2, 14, 22]. Эти методы рассматриваются как имеющие меньший риск ишемического повреждения с потерей ткани члена, по сравнению с полной разборкой члена Mitchell-Bagli, и не приводят к формированию гипоспадии, отмеченной после полной разборки в 50-70% случаев [23].

Характерными особенностями методов частичной разборки члена является сохранение единства



Рис. 7. *Результат реконструкции эписпадии у пациентов с экстрофией через год после операции (без применения препаратов тестостерона). Можно заметить характерные для описанной техники внешние признаки:*
– наличие видимой стволовой части члена, имеющей цилиндрическую форму,
– отсутствие курватуры,
– ортотопическое положение меатуса,
– нормальное отклонение члена от кожи лобка при спонтанной эрекции.

Picture 7. *The result of epispadias reconstruction in patients with exstrophy one year after the operation (without the use of testosterone preparations). You can notice the external signs characteristic of the described technique:*
– the presence of a visible shaft of the penis having a cylindrical shape,
– the absence of curvature,
– orthotopic position of the meatus,
– normal deviation of the penis from the pubic skin during spontaneous erection.

головки с кавернозными телами и уретральной пластинкой, а также внутреннее вращение кавернозных тел над уретрой для исправления дорсальной курватуры. Преимуществом внутренней ротации считается достижение удовлетворительного результата у большинства пациентов без мобилизации сосудисто-нервного пучка и риска его повреждения. Однако внутренняя ротация предполагает сшивание коротких – вогнутых сторон кавернозных тел, содержащих хорды – наименее растяжимые участки белочной оболочки. Сближение двух расходящихся в стороны и фиксированных к костям хорд закономерно приводит к укорочению полового члена. В результате часть швов сформированной уретры остаются непокрытыми кавернозными телами, что общепризнанно является предрасполагающим

фактором к формированию уретрокожных фистул [7, 9, 23].

Кроме того, эти техники не позволяют получить член цилиндрической формы, так как выпуклые поверхности кавернозных тел при медиальном вращении оказываются снаружи, а в основании члена нередко образуется талия.

Мы предположили, что сшивая более длинные – выпуклые стороны зависимых кавернозных тел над уретрой, удастся удлинить ствол члена, укрыть зону уретральных швов и одновременно исправить дорсальную курватуру.

Данная идея была воплощена в представленной технике, которую мы применили стереотипно в однородной проспективно наблюдаемой группе при первичном ремонте эписпадии после закрытия экстрофии. В известных отчетах обычно приводились смешанные группы пациентов как с экстрофией, так и с изолированной эписпадией [12, 13].

Однако при изолированной эписпадии многие пациенты имеют более длинные кавернозные тела, чем при экстрофии, следовательно эти группы нельзя считать сопоставимыми. В то же время при демонстрации результатов в смешанных группах приводятся фото члена у пациентов с изолированной эписпадией, а не с экстрофией. Мы проводили оценку внешнего вида полового члена на основании фото и видеоматериалов в покое и при спонтанных эрекциях, а также при осмотре, что позволило получить более достоверные сведения о форме пениса во время эрекции и эффективности исправления дорсальной курватуры.

По нашему мнению, реконструкция ствола члена у пациентов с экстрофией должна решить несколько задач:

– переместить кавернозные тела над уретрой;

– накрыть кавернозными телами область уретральных швов;

– максимально удлинить и сделать цилиндрическим ствол члена;

– придать кавернозным телам нормальную Г-образную форму;

– устранить дорсальную курватуру;

– сохранить кровообращение тканей.

Предложенная техника, используя несколько взаимосвязанных приемов, позволяет решить эти задачи. При зависимых кавернозных телах и фиксации уретры со спонгиозным телом к головке необходима высокая мобильность кавернозных тел, которую обеспечивает более протяженная мобилизация корпор в проксимальном направлении. На этом же уровне необходимо контролировать положение дорсально проникающей в корпоры глубокой артерии полового члена, имеющей важное значение в корпоральном кровообращении. Артерия хорошо видима при внимательной диссекции на дорсальной стороне.

Удлинить ствол члена и покрытие кавернозными телами уретральных швов позволяют длинные инцизии фасции Бака, через которые кавернозные тела перемещаются дорсально. Устранение курватуры, удлинение и формирование цилиндрического ствола члена и покрытие кавернозными телами уретрального шва достигается сшиванием над уретрой средних участков корпор. Таким способом мы получаем максимальную длину ствола от головки до бифуркации зависимых кавернозных тел.

Надо сказать, что распространенный термин ротация кавернозных тел, введенный в обиход автором метода Koff 1984, мало подходит для данной ситуации, так как при ротации все точки тела совершают круговые движения вокруг оси [24].

В данном случае мы имеем дело с локальной ротацией лишь ограниченного участка кавернозных тел в основании ствола члена, а соседние участки подвергаются кручению, которое при избыточном повороте кавернозного тела ведет к блоку глубокой кавернозной артерии и ишемии. Введенные нами ограничения по протяженности ротируемого участка и углу кручения лишь в 90 градусов позволяют получить положительный эффект удлинения и выпрямления ствола члена, не приводя к ишемическим расстройствам. Сборке ствола члена практически не уделялось внимания в литературе, хотя от нее зависит окончательная форма и положение члена. В процессе сборки следует проводить дополнительные тесты искусственной эрекции, чтобы не нарушить достигнутой конфигурации ствола и избежать как дорсального, так и вентрального искривления. Кавернозные тела сшиваются поверх уретрального шва по всей длине до середины головки. Поэтому удлиняется ствол и швы уретры полностью оказываются покрыты кавернозными телами, что снижает риск образования уретрокожных фистул. Наш предыдущий опыт показал, что сближение дистальных участков кавернозных тел не рационально, так как может вызывать нарушение апикального кровоснабжения и локальную ишемию головки. Хорды в основании ствола занимают латеральное положение, не создавая искривления. Дублирование проксимальных швов важно, так как в этой области создается максимальное напряжение во время эрекции. Надо отметить, что наложение второго ряда дорсальных межкавернозных швов может вызывать отклонение члена к животу. Коррекция положения члена достигается при создании контртяги – наложении дополнительных швов вентрально между кавернозными

телами и губчатым телом уретры. Заметное искривление может возникать и при сшивании фасции Бака с сосудисто-нервными пучками дорсально, что рекомендует большинство авторов, выполняющих как неполную, так и полную разборку члена. По нашим наблюдениям, это может привести к рецидиву дорсальной девиации ствола, так же как и к рецидиву дорсальной курватуры и плотному прижатию члена к животу при эрекции в подростковом возрасте. Сшивание медиального и латерального листков фасции Бака излишне зауживает ствол члена и может создавать компрессию и нарушать кровоснабжение. Поэтому мы предпочитаем дорсальное закрытие лишь суперфициальной фасции, а фиксацию листков фасции Бака к вентролатеральной поверхности альбугинии выполняем без натяжения, что не приводит к искривлению и безопасно в отношении кровоснабжения.

Ограничения: данная техника применялась в однородной группе пациентов, однако не при всех вариантах экстрофии. Для однородности группы исключены результаты пластики при вторичных деформациях у пациентов с экстрофией и результаты операций у подростков. Отсутствие отдаленных результатов не позволяет оценить риск рецидива дорсальной курватуры и истинные размеры члена после пубертата, хотя ближайшие результаты многообещающие. К сожалению, технику мы не можем рекомендовать для широкого использования, так как она требует достаточно большого опыта и владения методами разборки члена.

Заключение

Модифицированная техника разборки и сборки члена зависимых кавернозных тел позволила удлинить ствол члена, улучшить внешний вид органа, сохранить эрекции, устранить прижатие к животу и дорсальную курватуру. Техника показала выполнимость и надежность, а использованные приемы не повлияли негативно на кровоснабжение тканей. Отсутствие уретро-кожных свищей мы относим к полному корпоральному покрытию швов уретры у большинства пациентов и предотвращению компрессии при сборке члена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cantwell, F.V. (1895). I. Operative treatment of epispadias by transplantation of the urethra. Annals of surgery, 22(6), 689. https://doi.org/10.1097/00000658-189507000-00084
2. Diamond, D.A., & Ransley, P.G. (1995). Male epispadias. The Journal of urology, 154(6), 2150-2155. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66719-3
3. Mitchell, M.E., & Bagli, D.J. (1996). Complete penile disassembly for epispadias repair: the Mitchell technique. The Journal of urology, 155(1), 300-304. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66649-7
4. Braga, L.H., Lorenzo, A.J., Bägli, D.J., Khoury, A.E., & Pippi Salle, J.L. (2008). Outcome analysis of isolated male epispadias: single center experience with 33 cases. The Journal of urology, 179(3), 1107-1112. https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.095
5. Morrill, C.C., Haffar, A., Harris, T.G., Crigger, C., & Gearhart, J.P. (2023). Current management of classic bladder exstrophy in the modern era. African Journal of Urology, 29(1), 27. https://doi.org/10.1186/s12301-023-00356-4
6. Reddy, S.S., Inouye, B.M., Anele, U.A., Abdelwahab, M., Le, B., Gearhart, J.P., & Rao, P.K. (2015). Sexual health outcomes in adults with complete male epispadias. The Journal of Urology, 194(4), 1091-1095. https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.04.082
7. Baird, A.D., Gearhart, J.P., & Mathews, R.I. (2005). Applications of the modified Cantwell–Ransley epispadias repair in the exstrophy–epispadias complex. Journal of pediatric urology, 1(5), 331-336. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2005.02.003
8. Grady, R.W., & Mitchell, M.E. (2002). Management of epispadias. Urologic Clinics, 29(2), 349-360. https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00027-7
9. Sholklapper, T., Crigger, C., Morrill, C., Harris, T. G., Haney, N., Lue, K., & Gearhart, J. P. (2023). Application of Tunica Vaginalis Flap for Epispadias Repair in the Epispadias-Exstrophy Complex. Urology, 171, 190-195. https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.10.015
10. de Jesus, L. E., Dekermacher, S., & Pippi-Salle, J. L. (2022). Bladder exstrophy: We need to improve. A lot. Journal of Pediatric Urology, 18(1), 38-e1. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.11.007
11. Salle, J. P., Elifranji, M., Abbas, T., Alhadi, A., Elkadhi, A., Leslie, B., & Vallasciani, S. (2022). Technical details in the primary repair of male epispadias: Step by step video. Urology Video Journal, 13, 100127. https://doi.org/10.1016/j.urolvj.2022.100127
12. Gearhart, J. P., Sciortino, C., Ben-Chaim, J., Peppas, D. S., & Jeffs, R. D. (1995). The Cantwell-Ransley epispadias repair in exstrophy and epispadias: lessons learned. Urology, 46(1), 92-95. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80167-8
13. Perovic, S. V., Vukadinovic, V., Djordjevic, M. L., & Djakovic, N. G. (1999). Penile disassembly technique for epispadias repair: variants of technique. The Journal of urology, 162(3 Part 2), 1181-1184. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)68122-9
14. Bar-Yosef, Y., Sofer, M., Ekstein, M. P., Binyamini, Y., & Ben-Chaim, J. (2017). Results of epispadias repair using the modified cantwell-ransley technique. Urology, 99, 221-224. https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.018
15. Woodhouse, C. R. J. (1986). The management of erectile deformity in adults with exstrophy and epispadias. The Journal of urology, 135(5), 932-935. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45927-1
16. Рудин, Ю.Э., Марухненко, Д.В., Алиев, Д.К., & Чекериди, Ю.Э. (2016). Комплексное этапное лечение порока полового члена у мальчиков с эписпадией и экстрофией мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология, (4), 128-135.
17. Nikolaev, V. V. (2019). A less invasive technique for delayed bladder exstrophy closure without fascia closure and immobilisation: can the need for prolonged anaesthesia be avoided?. Pediatric Surgery International, 35, 1317-1325. https://doi.org/10.1007/s00383-019-04530-0

18. Николаев В.В., Демин Н.В., Ладыгина Е.А. Отсроченное хирургическое лечение детей с экстрофией без аппроксимации лонных костей, использования перемещенных лоскутов и иммобилизации пациента // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 4. С. 445–454. DOI: https://doi.org/10.17816/psaic1031
19. Johnston, J. H. (1975). The genital aspects of exstrophy. The Journal of Urology, 113(5), 701-705. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59557-9
20. Perovic, S. V., & Djinovic, R. P. (2008). New insight into surgical anatomy of epispadiac penis and its impact on repair. The Journal of urology, 179(2), 689-696. https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.105
21. Wood, D., Baird, A., Carmignani, L., De Win, G., Hoebeke, P., Holmdahl, G., ... & Tekgul, S. (2019). Lifelong congenital urology: the challenges for patients and surgeons. European Urology, 75(6), 1001-1007. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.019
22. Lottmann, H. B., Yaqouti, M., & Melin, Y. (1999). Male epispadias repair: surgical and functional results with the Cantwell-Ransley procedure in 40 patients. The Journal of urology, 162(3 Part 2), 1176-1180. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)68120-5
23. Fahmy, O., Khairul-Asri, M. G., Schwentner, C., Schubert, T., Stenzl, A., Zahran, M. H., & Gakis, G. (2016). Algorithm for optimal urethral coverage in hypospadias and fistula repair: a systematic review. European urology, 70(2), 293-298. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.047
24. Koff, S. A., & Eakins, M. (1984). The treatment of penile chordee using corporeal rotation. The Journal of urology, 131(5), 931-931. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50716-8

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

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

Вклад авторов
Николаев В.В. – концепция, дизайн исследования и написание текста, 40%
Демин Н.В. – написание текста, сбор материала, 40%
Ладыгина Е.А. – обработка материала, 10%
Саруханян О.О. – коррекция, обработка материала, 10%

Authors' contribution:
Nikolaev V.V. – concept, research design and writing of the text, 40%
Demin N.V. – writing of the text, collection of materials, 40%
Ladygina E.A. – processing of materials, 10%
Sarukhanyan O.O. – correction, processing of materials, 10%

Информация об авторах

Николаев Василий Викторович – д.м.н., профессор. ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ. E-mail: vasnik@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-7815-4825.

Nikolaev Vasily Viktorovich – PhD, Professor. Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Researcher at the Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma. E-mail: vasnik@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-7815-4825.

Демин Никита Валерьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ; доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН); Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. ORCID ID: 0000-0001-7508-5019, SPIN код автора 2757-6028, E-mail: urodemin@gmail.com

Demin Nikita Valerievich – PhD Medical Sciences, Leading Researcher at the Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma; Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology, Faculty of Professional Development for Health Care Employees, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya street, Moscow 117198, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-7508-5019. E-mail: urodemin@gmail.com

Ладыгина Елизавета Александровна – старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ. ORCID ID: 0000-0002-9916-419X. E-mail: doc.lizaladygina@yandex.ru

Ladygina Elizaveta Aleksandrovna – MD, Senior Researcher at the Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma. ORCID ID: 0000-0002-9916-419X. E-mail: doc.lizaladygina@yandex.ru

Саруханян Оганес Оганесович – д.м.н., детский хирург, руководитель отдела «детской хирургии» ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ E-mail: oganes_sarukhan@mail.ru

Sarukhanyan Oganes Oganesovich – MD, pediatric surgeon, head of the department of «pediatric surgery» at the Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma E-mail: oganes_sarukhan@mail.ru

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-64-76

CC BY 4.0

Нарушение сперматогенеза и мейоза у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы

М.И. Штаут[1], О.А. Соловова[1], Т.М. Сорокина[1], А.О. Седова[1], М.В. Андреева[1], С.Ш. Хаят[1], Л.Ф. Курило[1], Н.В. Опарина[2,3], Н.В. Шилова[1], В.Ю. Табаков[1], В.Б. Черных[1,4]

[1] ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия
[2] ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия
[3] ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия
[4] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Контакты: Штаут Мария Имреевна, *staut@yandex.ru*

Введение. Структурные несбалансированные аномалии и патогенные микроделеции Y-хромосомы являются частой генетической причиной мужского бесплодия вследствие нарушения сперматогенеза. Аномалии половых хромосом (гоносом) часто связаны с гоносомным мозаицизмом, наличие, тип и выраженность которого могут модифицировать негативный эффект анеусомий, структурных вариантов половых хромосом, X- и Y-сцепленных мутаций. Недостаточно изучен совместный патогенный эффект структурных вариантов и мозаицизма Y-хромосомы на сперматогенез, мейоз и мужскую фертильность.

Цель работы. Исследование генетических и спермиологических нарушений у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы.

Материалы и методы. Обследована группа из 40 мужчин возраста 31±7 (от 16 до 49) лет, у которых в кариотипе обнаружены мозаицизм и/или структурные аномалии/варианты Y-хромосомы. Кариотип определяли по результатам стандартного цитогенетического исследования (на культивированных лимфоцитах периферической крови), у части пациентов дополнительно выполняли FISH исследование с ДНК-зондами для хромосом X и Y. Наличие Y-специфичных последовательностей локусов SRY и AZF(a,b,c) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Стандартное спермиологическое исследование выполняли согласно рекомендациям лабораторного Руководства ВОЗ (2010), у 12 мужчин выполнен количественный кариологический анализ (ККА) незрелых половых клеток (НПК).

Результаты. У 29 (72,5%) мужчин выявлен мозаицизм по хромосоме Y. Патогенные делеции в локусе AZF (AZFa+b+c, n=3; AZFb+c, n=19; AZFc, n=3) детектированы у 25 (62,5%) пациентов, из них у 17 пациентов обнаружен мозаицизм. Необструктивная азооспермия и тяжелая олигозооспермия диагностированы у 88% и 12% мужчин с делециями AZF, и у 47% и 20% пациентов без AZF делеций, соответственно. Нормозооспермия и нетяжелые формы патозооспермии выявлены только среди мужчин без патогенных делеций в локусе AZF. У пациентов с кольцевыми и псевдодицентрическими хромосомами Y, терминальными делециями Yq11.2 обнаружены только тяжелые формы нарушения сперматогенеза. ККА НПК выявил криптозооспермию у 7 из 10 обследованных пациентов с азооспермией (по данным спермограммы), а также признаки нарушения деления сперматоцитов в пахитене и/или на допахитенных стадиях профазы I мейоза.

Заключение. Сперматологические нарушения у мужчин с мозаицизмом и/или структурными аномалиями хромосомы Y выраженно варьируют от их отсутствия до тяжелых форм. Характер и тяжесть поражения сперматогенеза зависит от варианта структурной аномалии, типа (и генного состава) CNV, локализации точек разрыва, дополнительных патогенных факторов. Гоносомный мозаицизм является дополнительным патогенным нарушающим фертильность фактором, который может утяжелять генетические и фенотипические изменения.

Ключевые слова: азооспермия, олигозооспермия, сперматогенез, мейоз, локус AZF, мозаицизм, микроделеции, Y-хромосома, незрелые половые клетки (НПК), сперматозоиды.

Spermatogenesis and meiosis defects in patients with mosaicism and/or the Y chromosome structural abnormalities

M.I. Shtaut[1], O.A. Solovova[1], T.M. Sorokina[1], A.O. Sedova[1], M.V. Andreeva[1], S.Sh. Hayat[1], L.F. Kurilo[1], N.V. Oparina[2,3], N.V. Shilova[1], V.Yu. Tabakov[1], V.B. Chernykh[1,4]

[1] Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow, Russia;
[2] The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
[3] Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;
[4] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contacts: Chernykh V.B., *chernykh@med-gen.ru*

Unbalanced structural Y chromosome abnormalities and pathogenic Y chromosome microdeletions are common genetic cause of severe male infertility due to spermatogenesis damage. Sex chromosomes (gonosomes) abnormalities are often associated with mosaicism the presence and percentage of gonosomal mosaicism may modify the damage of the negative effect of sex chromosome abnormalities and X- and Y-linked mutations. The combined effect of structural abnormalities and mosaicism of the Y chromosome on male fertility and semen parameters has not been sufficiently studied. **The aim of the study** was the analysis of the spermatological and genetic examination in mosaic patients with/or without structural abnormalities of the Y chromosome to evaluate the spermatogenesis and meiosis defects.

Material and methods. A group of 40 men aged 31±7 (from 16 to 49) years was examined, mosaicism and/or structural abnormalities/variants of the Y chromosome were found in the karyotype of patients. The karyotype detected on the results of a standard cytogenetic study (on cultured peripheral blood lymphocytes), a FISH study with DNA probes for X and Y chromosomes was additionally performed. The presence/absence of Y-specific sequences (SRY and AZFa,b,c loci) was determined by multiplex polymerase chain reaction. A standard spermiological examination was performed according to the WHO Laboratory Manual, quantitative karyological analysis (QKA) of immature germ cells (IGCs) was performed in 12 patients.

Results. Y chromosome mosaicism was found in 29 (72.5%) patients. Pathogenic AZF microdeletions (AZFa+b+c, n=3; AZFb+c, n=19; AZFc, n=3) were detected in 25 (62.5%) men, 17 of them had the Y chromosome mosaicism. Non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia were found in 88% and 12% of men with AZF deletions, and without AZF deletions in 47% and 20% of patients, respectively. Normozoospermia and mild forms of pathozoospermia were revealed in patients without AZF deletions. Only severe forms of spermatogenesis defects were found in all men with Yq11.2 deletions, ring and pseudodicentric Y chromosomes. QKA of IGCs revealed cryptozoospermia in 7 out of 10 azoospermic patients (according to semen analyses data) and signs of a partial meiotic arrest of spermatogenesis at pachytene and/or at the pre-pachytene stages of prophase I of meiosis.

Conclusion. In patients with mosaicism and/or structural abnormalities of the Y chromosome, the spermatogenesis disorders vary from their absence to their severe forms. The severity of the spermatogenesis depletion depends on structural anomalies and Yq11.2(AZF) deletions, their type, and the breakpoints location, the additional pathogenic factors. Gonosomal mosaicism is an additional pathogenic factor affected fertility that can increase genetic and phenotypic changes.

Keywords: azoospermia, oligozoospermia, spermatogenesis, meiosis, AZF locus, mosaicism, microdeletions, Y chromosome, immature germ cells (IGCs), spermatozoa.

Введение

Генетические нарушения мужской фертильности являются причиной многих случаев тяжелых форм патозооспермии и первичного мужского бесплодия неясного генеза [1]. Структурные несбалансированные аномалии и патогенные микроделеции Y-хромосомы являются частой генетической причиной нарушения сперматогенеза, нарушений формирования пола (НФП) и первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма [2, 3]. Необструктивная форма азооспермии (НОА) и олигозооспермия могут быть вызваны как структурными аномалиями/вариантами хромосом X и Y, так и мозаицизмом по половым хромосомам (гоносомам). Среди них наиболее часто обнаруживают микроделеции в эухроматиновом регионе длинного плеча Y-хромосомы. В регионе (Yq11.2) выделяют «фактор азооспермии» (AZF – Azoospermia factor), в котором 30 генов с тестис-специфической экспрессией, вовлеченных в генетическую регуляцию сперматогенеза [4, 5].

Аномалии половых хромосом (гоносом) часто связаны с мозаицизмом, наличие, тип и выраженность которого может модифицировать выраженность негативного эффекта анеусомий, структурных аномалий, вариантов числа копий (copy number variation, CNV) половых хромосом и X- и Y-сцепленных мутаций. Недостаточно изучен совместный эффект структурных вариантов Y-хромосомы и мозаицизма на сперматогенез.

У пациентов и супружеских пар могут встречаться два или несколько патогенных генетических факторов нарушений репродукции, например, хромосомные аномалии, вариации числа копий Y-хромосомы. У мозаиков по хромосоме Y часто обнаруживают несбалансированные структурные варианты (терминальные Yq делеции, кольцевые и дицентрические хромосомы Y) [6]. Вероятно, наличие у одного индивидуума нескольких таких патогенных генетических факторов может усиливать их негативное влияние. Несбалансированные структурные аномалии и протяженные цитогенетические делеции и микроделеции Y-хромосомы могут вызывать нестабильность структурно аномальной (дериватной) хромосомы, что приводит к ее анафазному отставанию и постзиготической потере в части клеток эмбриона, и как следствие – к возникновению гоносомного мозаицизма [5–7]. Мозаицизм может являться дополнительным патогенным фактором, усугубляющим проявления генетических и фенотипических изменений, степень нарушения сперматогенеза, особенно часто отмечаемого у носителей структурных аберраций хромосомы Y (кольцевых и дицентрических хромосом, протяженных терминальных Yq11 делеций). Поэтому важно оценить состояние гаметогенеза и репродуктивной функции при сочетанном влиянии различных патогенных факторов.

Целью работы являлось исследование результатов генетического и спермиологического обследования у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы для оценки нарушений в сперматогенезе и мейозе.

Материалы и методы

Выборка сформирована из мужчин, обратившихся для медицинского обследования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва) в связи с бесплодием в браке или планированием беременности, или – в связи с аномалиями развития половой системы и/или задержкой полового созревания, гипогонадизмом. Данное исследование одобрено этическим комитетом при ФГБНУ «МГНЦ». Письменное добровольное информирование согласие на проведение исследования получено от всех участников исследования или их законных представителей. Отобрано для данного исследования 40 мужчин возраста 31±7 (от 16 до 49) лет.

Критерием, по которому производился отбор пациентов для данного исследования, являлось обнаружение в кариотипе мозаицизма по Y-хромосоме и/или наличие в кариотипе структурных аномалий Y-хромосомы. Результаты цитогенетического исследования описаны в соответствии с Международной системой цитогенетической номенклатуры человека (ISCN, 2020) [8].

Кариотипирование проводилось при помощи стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) в соответствии с ранее описанными стандартными протоколами [9, 10]: на препаратах, метафазных хромосом культуивированных лимфоцитов периферической крови. Зафиксированные препараты метафазных пластинок окрашивали с помощью GTG-метода.

В некоторых случаях дополнительно выполняли флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) [11]. Необходимость ее проведения определялась уточнением типов структурных аномалий, мозаицизма, происхождения маркерных хромосом. Набор гоносом в лимфоцитах периферической крови, в клетках буккального эпителия, фибробластах кожи [12–4] оценивали ДНК-зондами, из коммерчески доступных наборов реактивов специфичными к центромерным участкам хромосом X (DXZ1) и Y (DYZ3), используя зонд к хромосоме 18 (D18Z1) в качестве внутреннего контроля гибридизации (Cytocell Aquarius, Oxford Gene Technology, Cytocell Ltd., Великобритания; Kreatech, Leica, Нидерланды).

Y-специфичные ДНК-последовательности анализировали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (мПЦР), определяя наличие или отсутствие локусов, рекомендованных лабораторным Руководством [15] для детекции патогенных AZF делеций; методика данного исследования описана нами ранее [16].

По результатам стандартного спермиологического исследования (ССИ) [17] анализировали объем эякулята, цвет, вязкость, pH, количество сперматозоидов в 1 мл спермы, общее количество сперматозоидов у пациента, подвижность сперматозоидов. Сперматологический диагноз определяли согласно рекомендациям лабораторного Руководства ВОЗ (WHO, 2010) [17]. У 12 пациентов дополнительно выполнен количественный кариологический анализ незрелых половых клеток (ККА НПК) – цитологическое исследование половых клеток, методика которого описана нами ранее [18].

Для статистического анализа результатов спермиологического исследования и ККА НПК использовали критерий хи-квадрат и U-критерий Манна-Уитни и компьютерную программу StatSoft STATISTICA, версия 11 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали различия при значении вероятности (p) менее 0,05.

Результаты

С помощью цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследования структурные аномалии/варианты Y-хромосомы в кариотипе обнаружены у 32 (80%) из 40 пациентов. У 29 (72,5%) мужчин выявлен мозаицизм по хромосоме Y в лимфоцитах периферической крови, в том числе у 7 пациентов с цитогенетически нормальной и у 22 мужчин со структурно аномальной хромосомой Y. У 8 (20%) мужчин при стандартном цитогенетическом анализе обнаружены дериватные хромосомы Y – der(Y), у 8 пациентов в кариотипе выявлены маркерные (mar) – неидентифицированные хромосомы. Молекулярно-цитогенетическое (FISH) и/или молекулярно-генетическое исследование позволило установить, что все данные маркерные хромосомы являются вариантами хромосомы Y (табл. 1).

Большинство структурных аномалий Y-хромосомы в исследованной выборке являлись псевдодицентрическими хромосомами по ее короткому плечу – psu idic(Y)(q11.2) или psu idic(Y)(q11.1). Данные структурные аберрации обнаружены у 17 (42,5%) мужчин. Патогенные делеции в локусе AZF детектированы у 25 (62,5%) пациентов, у 24 из них были обусловлены крупными несбалансированными вариантами с потерей большей части или всего длинного плеча Y-хромосомы. У 15 (37,5%) индивидуумов микроделеции Y-хромосомы не обнаружены (табл. 1).

Наиболее частыми типами выявленных микроделеций Y-хромосомы являлись полные делеции AZFb+c (76%), которые обнаружены у 19 (47,5%) мужчин, у 17 из них по данным стандартного спермиологического исследования диагностирована азооспермия, у двух – олигозооспермия крайне тяжелой степени. Делеции, полностью удаляющие локус AZFc, выявлены у 3 (7,5%) пациентов, в том числе у двух мужчин с НОА и одного пациента с олигозооспермией. Терминальные делеции целиком захватывающие все три региона локуса AZF (делеции AZFa+b+c) детектированы у 3 (7,5%) пациентов с НОА (табл. 1).

У 6 пациентов без патологических делеций в локусе AZF обнаружен мозаицизм по цитогенетически нормальной Y (пациенты 4, 6, 7, 13, 21 и 26), у 9 – структурные аномалии Y-хромосомы: r(Y) – кольцевые (пациенты 1 и 20), psu idic(Yq) – псевдодицентрические хромосомы Y (5, 10 и 33), терминальные делеции Yq12 (пациенты 2 и 40), мозаицизм по перицентрической инверсии inv(Y) (пациент 29) (табл. 1).

У 24 (96%) из 25 пациентов, у которых выявлены AZF делеции, полная или частичная потеря эухроматинового региона длинного плеча Y-хромосомы обусловлена ее несбалансированными структурными аномалиями: псевдодицентрическими хромосомами psu idic(Yp), изохромосомами i(Yp) или терминальными Yq11.2 делециями (табл. 1). Наличие последовательности локуса SRY, по данным ПЦР-анализа, свидетельствует, что в исследованных псевдодицентриках psu idic(Yq) и кольцевых r(Y) хромосомах точки разрыва располагались в локусе Yp11.3, в псевдоаутосомном регионе PAR1 или на его границе, а в длинном плеча кольцевых r(Y) хромосом – в гетерохроматином регионе длинного плеч (локус Yq12), т.е. дистальнее AZFc. У пациента с кариотипом 47,X,mar,+mar обнаружена делеция регионов AZFb и AZFc, при сохранении AZFa, что свидетельствует о расположении точки разрыва между регионами AZFa и AZFb, поэтому перестроенная хромосома является псевдодицентриком по короткому плечу – psu idic(Y)(q11.2).

Частота AZF делеций у немозаиков была большей, чем у мозаиков, но статически значимо не различалась между данными группами пациентов (55,2% против 81,8%, соответственно; $\chi 2=2,416$; $p=0,121$). У пациентов-мозаиков, имеющих AZF делеции (n=12), количество клеток без Y-хромосомы в лимфоцитах было выше, чем у мозаиков без AZF делеций (n=10) (39,38±21,28% (10,0-76,5%) против 32,92±28,05% (1,2-80,0%), соответственно), но без статистически значимого различия (p= 0,40).

Таблица 1. *Данные обследования пациентов с структурными аномалиями и/или мозаицизмом Y-хромосомы*
Table 1. *Examination data of patients with structural abnormalities and/or of the Y chromosome mosaicism*

Код пациента	Возраст, лет	Клинический диагноз	Сперматологический диагноз	Кариотип (по лимфоцитам периферической крови)	Кариотип по результатам FISH	Делеции в локусе AZF
1	28	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 46,X,r(Y)(77%)/45,X(23%)	mos 45,X(57%)/46,X,r(Y)(43%) – лимфоциты	Не обнаружены
2	29	Мужское бесплодие	Астенотератозооспермия – олигоастенотератозоо-спермия	46,X,der(Y)	mos 46,X,del(Y)(q12)(94%)/45,X(6%) – лимфоциты	Не обнаружены
3	36	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 46,X,der(Y) (76%)/45,X(24%)	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2) (83%)/45,X(17%) – лимфоциты	AZFb+c
4	49	Планирование беременности	Астенотератозооспермия	mos 46,XY(91%)/45,X(9%)	mos 46,XY(92%)/45,X(8%) – лимфоциты, mos 46,XY(89%)/45,X(11%) – буккальный эпителий	Не обнаружены
5	24	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия / Криптозооспермия	46,X,der(Y)	46,X,psu idic(Y)(p11.32)(100%) – лимфоциты	Не обнаружены
6	46	Вторичное бесплодие, мужской фактор	Астенотератозоо-спермия	mos 45,X(63%)/46,XY(37%)	mos 45,X(56%)/46,XY(44%) – лимфоциты, mos 45,X(22%)/46,XY(78%) – буккальный эпителий; 46,XY (100%) – фибробласты	Не обнаружены
7	16	Гоносомное НФП, первичный гипогонадизм	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени	mos 45,X/46,XY/47,XYY	Не исследовали	Не обнаружены
8	30	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия / Криптозооспермия	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2) (77%)/ 45,X(23%)	Не исследовали	AZFc
9	29	Мужское бесплодие, первичное	Олигоастенотератозоо-спермия тяжелой степени	mos 45,X(26%)/46,X,mar(74%)	Не исследовали	AZFc
10	44	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X/46,XY	mos 45,X(56%)/46,X,psu idic(Y)(q11.2) (9%)/ 46,XY(35%) – лимфоциты; mos 45,X(9%)/46,X,psu idic(Y)(q11.2)(20%)/ 46,XY(71%) – буккальный эпителий	Не обнаружены
11	30	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 46,X,mar(90%)/45,X(10%)	mos 45,X(22%)/46,X,del(Y)(q11.2)(40%)/ 46,X,psu idic(Y)(q11.2)(36%)/ 47,X,psu idic(Y)(q11.2),+psu idic(Y)(q11.2)(2%) – лимфоциты	AZFb+c
12	33	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия / Криптозооспермия	mos 45,X/46,X,del(Y)(q11.2)	mos 45,X(60%)/46,X,del(Y)(q11.2)(40%) – лимфоциты	AZFb+c
13	29	Мужское бесплодие, первичное	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени	mos 46,XX(80%)/46,XY(20%)	Не исследовали	Не обнаружены
14	36	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X(37%)/46,X,der(Y) (63%)	mos 45,X(67%)/46,X,psu idic(Y)(q11.2) (32%)/ 47,X,psu idic(Y)(q11.2)+psu idic(Y)(q11.2)(1%) – лимфоциты	AZFb+c

15	27	Мужское бесплодие, первичное	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени	46,X,psu idic(Y)(q11.2)	Не исследовали	AZFb+c
16	35	Мужское бесплодие, первичное	Олигоастенотерато-зооспермия тяжелой степени	mos 45,X/46,X,mar	Не исследовали	AZFb+c
17	22	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия / Криптозооспермия	47,X,mar,+mar	mos 47,X,i(Y)(p10)(SRY 2)(49%)/ 47,X,mar,+mar (SRY 4)(51%) – лимфоциты	AZFb+c
18	25	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,der(Y)	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2) (82%)/45,X(18%) – лимфоциты	AZFb+c
19	31	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия / Криптозооспермия	mos 46,X,der(Y) (53%)/45,X(47%)	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2) (60%)/45,X(40%) – лимфоциты 45,X (100%) – фибробласты	AZFb+c
20	27	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 46,X,r(Y) (49%)/45,X(39%)/ 46,XY(12%)	Не исследовали	Не обнаружены
21	34	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X/46,XY	Не исследовали	Не обнаружены
22	26	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X(10%)/46,XY(90%)	Не исследовали	AZFb+c
23	23	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2) (60%)/ 45,X(40%)	Не исследовали	AZFb+c
24	28	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X/46,X,psu idic(Y) (q11.2)	Не исследовали	AZFc
25	31	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X/46,X,mar	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2) (80%)/45,X(20%)– лимфоциты	Не обнаружены
26	33	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X/46,XY	mos 45,X(1%)/46,XY(99%)	Не обнаружены
27	30	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,der(Y)	Не исследовали	AZFa+b+c
28	36	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X/46,X,i(Y) (p10)/46,X,psu idic(Y)(q11.1)	Не исследовали	AZFa+b+c
29	37	Бесплодие в браке, вторичное	Нормозооспермия	mos 46,X,inv(Y)(p11.2q11.23) (92%)/ 45,X(8%)	Не исследовали	Не обнаружены
30	35	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,mar	Не исследовали	AZFb+c
31	35	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 46,X,der(Y) (83%)/45,X(17%)	Не исследовали	AZFb+c
32	32	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,del(Y)(q11.22)	Не исследовали	AZFb+c
33	26	Мужское бесплодие, первичное	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени	46,X,psu idic(Y)(p11.32)	Не исследовали	Не обнаружены

34	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X(50%)/46,X,del(Y)(q11.2)(50%)	Не исследовали		AZFb+c
35	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,del(Y)(q11.2)	Не исследовали		AZFb+c
36	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,mar	Не исследовали		AZFb+c
37	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,del(Y)(q11.2)	Не исследовали		AZFb+c
38	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	46,X,del(Y)(q11.2)	Не исследовали		AZFa+b+c
39	Мужское бесплодие, первичное	Азооспермия	mos 45,X(81%)/46,X,mar(19%)	mos 46,X,psu idic(Y)(q11.2)(24%)/45,X(76%)– лимфоциты		AZFb+c
40	Мужское бесплодие, первичное	Олигоастенотератозооспермия	46,X,del(Y)(q12)	Не исследовали		Не обнаружены

Примечания: НФП – нарушение формирования пола.

Средние значения основных параметров спермограммы у обследованных мужчин: объем эякулята – 2,8±1,6 мл (0,2–5,0 мл), значения pH эякулята – 7,6±0,3 (7,0-8,0), концентрация сперматозоидов – 13,2±59,2 млн/мл (0-351 млн/мл). У 30 (75%) из 40 мужчин диагностирована азооспермия, у 6 (15%) – олигозооспермия тяжелой степени, у 3 (7,5%) – астенотератозооспермия, у одного из них (пациент 3), в некоторых сперматологических исследованиях отмечали олигоастенотератозооспермию нетяжелой степени; у одного мужчины (пациент 29) выявлена нормозооспермия (табл. 1, рис. 1). Олигоспермия отмечена у 4 (10%) пациентов, объем эякулята составлял от 0,2 до 1,2 мл, при этом у трех пациентов обнаружены гоносомное нарушение формирование пола и/или первичный гипогонадизм (пациенты 7, 10, 13).

Сравнительный анализ сперматологических диагнозов у пациентов без делеций (n = 15), и с делециями в локусе AZF (n = 25) выявил существенное различие в их частоте встречаемости в данных группах (рис. 2). Так, азооспермия и олигозооспермия тяжелой степени обнаружены у 22 (88%) и 3 (12%) мужчин с микроделециями Y-хромосомы. Среди мужчин без AZF делеций данные формы патозооспермии выявлены у 7 (47%) и 3 (20%) пациентов, соответственно. Только среди мужчин, не имеющих делеций AZF, были диагностированы нетяжелые формы патозооспермии, а у одного – нормозооспермия. Таким образом по данным комплексного спермиологического исследования установлено, что у 5 (33%) из 15 пациентов без патогенных микроделеций Y-хромосомы сперматогенез был сохранен или частично сохранен.

Среди пациентов с AZF делециями по сравнению с индивидуумами без AZF делеций отмечена более высокая частота азооспер-

Рисунок 1. *Сперматологические диагнозы у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы*
Figure 1. *Spermatology diagnosis in the patients with the Y chromosome mosaicism and/or structural abnormalities*

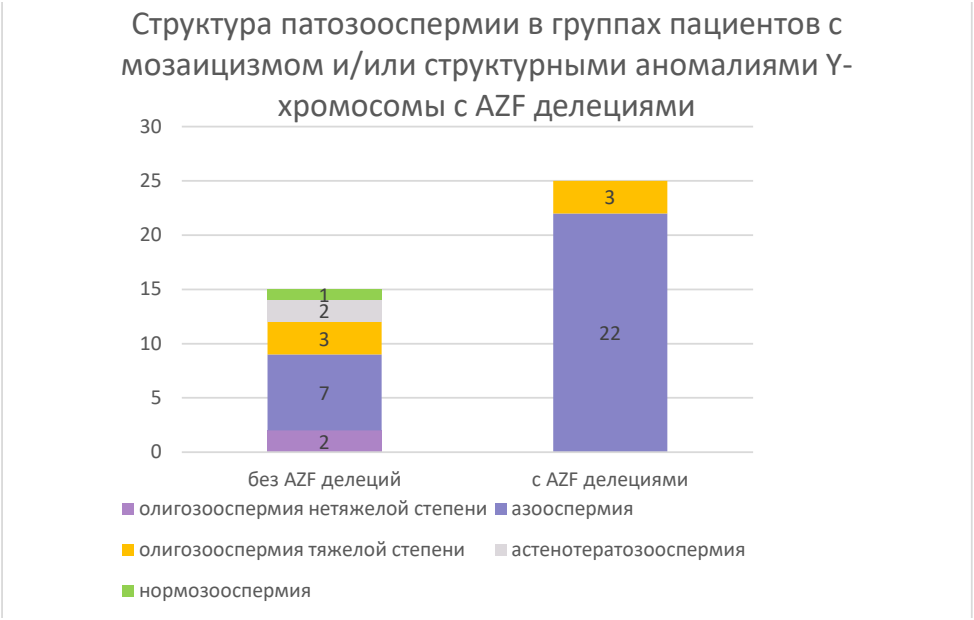


Рисунок 2. *Сперматологические диагнозы у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы с делециями и без делеций в локусе AZF*

Figure 2. *Spermatology diagnosis in the patients with the Y chromosome mosaicism and/or structural abnormalities of with and with no AZF deletions*

мии и олигозооспермии тяжелой степени вместе и только азооспермии (100,0% против 66,7%; $\chi2$=9,524; p = 0,003 и 88,0% против 46,7%, $\chi2$ = 8,033; p = 0,005, соответственно). Частота олигозооспермии тяжелой степени у мужчин с делециями и без делеций AZF составила 12% и 20% без статистически значимого различия по ее частоте ($\chi2$ = 0,4711; p = 0,493).

Сравнение сперматологических диагнозов у пациентов с мозаицизмом по цитогенетически нормальной Y-хромосоме и пациентов с мозаицизмом по структурно аномальной Y-хромосоме выявило более высокую частоту азооспермии во второй группе – 22 из 34 (65%), по сравнению с первой – 2 из 6 (33%). Общее количество сперматозоидов в эякуляте в группе пациентов со структурными аномалиями Y-хромосомы было значимо ниже 2,1±8,1 (0,0-35,0) млн, чем в группе пациентов с мозаицизмом по цитогенетически нормальной Y-хромосоме – 60,6 ± 93,7 (0,0-185,0) млн. (U = 41,0; Z = 2,143; p = 0,032). Количество клеток без Y-хромосомы в лимфоцитах периферической крови у пациентов (n=16) с тяжелым нарушением сперматогенеза было несколько выше, чем у мужчин-мозаиков (n=6) без тяжелых форм патозооспермии (38,67±21,93% (1,2-76,5%) против 30,50±30,93% (5,0-80,0%), соответственно), но без статистически значимого различия (p= 0,39).

У 12 индивидуумов проведен количественный кариологический анализ (ККА) незрелых половых клеток (НПК) из осадка эякулята (10 мужчин с азооспермией и два – с олигозооспермией тяжелой степени). У 8 мужчин в осадке эякулята выявлены как НПК, так и сперматозоиды (табл. 2). Среди четырех остальных индивидуумов с азооспермией сперматозоиды не были найдены у трех пациентов, также не были обнаружены и НПК, что свидетельствовало о тяжелом угнетении сперматогенеза. Таким образом у 7 из 10 обследованных мужчин с азооспермией (по данным ССИ) при ККА НПК выявлена криптозооспермия. Сперматозоиды, обнаруженные в осадке эякулята, являлись морфологически аномальными. Среди 7 пациентов с микроделециями Y-хромосомы сперматозоиды обнаружены в осадке эякулята у 4, в том числе у двух из 5 мужчин, имеющих делеции AZFb+c, у пациента с делецией AZFc, а также с делецией AZFa+b+c. Сперматозоиды не обнаружены у трех пациентов, имеющих делеции AZFb+c (табл. 2).

У одного мужчины с олигоастенотератозооспермией тяжелой степени (пациент 13) при ККА в осадке эякулята обнаружено более 1000 сперматозоидов, что позволило рассчитать индекс НПК, который превышал нормальное значение – 38% (референсные значения от 2 до 4%) (табл. 2). У трех мужчин (пациенты 1, 10 и 17) отмечено повышенное количество клеток на допахитенных стадиях и в пахитене профазы I мейоза, что свидетельствовало о нарушении деления сперматоцитов первого порядка и дегенерации большей их части. Большое количество НПК на данных стадиях (18% и 3,8%, соответственно) наблюдали у мужчины с кольцевой хромосомой Y (пациент 1) (табл. 2).

Таблица 2. *Результаты ККА НПК у у 12 пациентов мужчин с мозаицизмом по Y-хромосоме*
Table 2. *Results of QKA of IGCs in 12 patients with the Y chromosome mosaicism*

Код пациента	Сперматологический диагноз	Половые клетки, обнаруженные в осадке эякулята		Стадии мейоза, %				Вторичные сперматоциты и сперматиды от всех обнаруженных НПК, %	Неидентифицированные половые клетки от всех обнаруженных НПК, %	Неразошедшиеся ядра в ПК от общего количества обнаруженных сперматоцитов II и сперматид
		Сперматозоиды, n	НПК, n /индекс НПК	Прелептена-зиготена	Пахитена	Диплотена	Диакинез, MI, MII			
1	АЗ/КЗ	33	103	18,0	3,8	0,8	0,2	62,4	14,8	29,0
3	АЗ	0	0	-	-	-	-	-	-	-
7	ОАТ III	0	н.р.	0,0	0,0	0,0	0,0	82,2	17,0	27,3
8	АЗ/КЗ	18	н.р.	0,0	0,0	0,0	0,0	91,9	8,1	64,0
10	АЗ/КЗ	33	140	3,6	0,7	0,7	0,0	80,0	15,0	21,0
13	ОАТ III	>1000	38%	0,0	0,0	0,0	0,0	98,0	2,0	34,0
12	АЗ/КЗ	85	н.р.	0,83	0,0	0,0	0,0	95,3	3,87	31,0
14	АЗ	0	0	-	-	-	-	-	-	-
17	АЗ/КЗ	14	91	3,2	0,0	0,0	0,0	77,0	19,8	29,0
19	АЗ/КЗ	4	50	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	4,0
38	АЗ/КЗ	1	22	0,0	0,0	0,0	5,0	95,0	0,0	0,0
39	АЗ	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Среднее значение (min-max)				2,85 ± 5,86 (0,00–18,00)	0,50 ± 1,25 (0,00–3,80)	0,17 ± 0,33 (0,00–0,80)	0,58 ± 1,66 (0,00–5,00)	86,87 ± 12,37 (62,40–100,00)	8,94 ± 7,81 (0,00–19,8)	26,59 ± 18,49 (0,00–64,00)

Н.р. – не рассчитывали.

Обсуждение

Аномалии половых хромосом характеризуются широким спектром генетических нарушений и вызываемых ими заболеваний и фенотипических проявлений, либо их отсутствием [2, 3, 5]. В обзоре Chang [19] представлены данные о 92 случаях X/XY мозаицизма, обнаруженных с помощью инвазивной пренатальной цитогенетической диагностики. При этом 95% плодов с кариотипом 45,X/46,XY имели нормально развитые по мужскому типу гениталии, при этом в 27% исследованных биоптатов гонад выявлено нарушение дифференцировки тестикулярной ткани. Частота мозаицизма по хромосоме Y оценивается в среднем 1 на 10-15 тыс. человек. В одной из наиболее крупных выборок мужчин-мозаиков по хромосоме Y мужского пола (n=49 мужчин) азооспермия диагностирована у 43% пациентов, олигозооспермии и нормозооспермии – у 49% и 8% мужчин [20]. Структура сперматологических диагнозов, выявленных в исследованной нами группе мужчин со структурными аномалиями и/или мозаицизмом Y, в целом схожа с этими данными.

Полученные нами и другими авторами результаты свидетельствуют, что структурные аномалии Y хромосомы, в частности кольцевые и дицентрические хромосомы Y, терминальные Yq делеции и крупные микроделеции в локусе AZF (AZFa+b+c, AZFb+c) часто связаны с мозаицизмом по Y-хромосоме. В проанализированной нами литературе в 9 работах [3, 19–32] у мозаиков по хромосоме Y был выполнен поиск делеций в локусе AZF. В исследовании [24] у всех мужчин, имеющих микроделеции длинного плеча Y-хромосомы, диагностирована НОА. Среди мозаиков по Y-хромосоме наиболее частыми являлись делеции AZFb+c (79%), реже

отмечены полные делеции AZFc (15%). В исследованной нами выборке также наиболее частым типом являлись делеции AZFb+c, которые составили 76% от всех обнаруженных AZF делеций. Следует отметить, что у пациентов без мозаицизма и несбалансированных аномалий Y-хромосомы в локусе Yq11.2 преобладают делеции региона AZFc, а делеции AZFb+c встречаются значительно реже и занимают второе по частоте место [2, 4–6]. Несбалансированные аномалии Y-хромосомы у пациентов с мозаицизмом по хромосоме Y обнаружены с более высокой частотой (10–30%) по сравнению с ожидаемой, если бы мозаицизм по Y-хромосоме и делеции AZF были бы не связанными мутационными изменениями [21–22]. Показано, что многие структурные аномалии Y хромосомы предрасполагают к гоносомному мозаицизму [33, 34]. Мозаицизм по хромосоме Y может нарушать половую дифференцировку [4, 29, 34].

Тяжелые формы патозооспермии отмечены у мужчин с делециями AZF и с перестройками Y-хромосомы и у мозаиков по хромосоме Y, не имеющих их несбалансированных аномалий. Так, из 10 пациентов после диагностики азооспермии по ССИ три пациента (3, 14, 39), у которых не обнаружены сперматозоиды при ККА НПК, имели делецию AZFb+c. У четырех пациентов без азооспермии или тяжелой олигозооспермии (пациенты 2, 4, 6, 29) не найдено микроделеций Y-хромосомы.

Среди пациентов с сохранным сперматогенезом не отмечены несбалансированные структурные аномалии Y-хромосомы и делеций AZF, при этом у 3 из 4 пациентов количество (%) клеток с мономосомией X не превышало 11% (табл. 1). У четвертого мужчины (пациент 6) отмечено выраженное различие по гоносомному мозаицизму в различных тканях: лимфоциты – X(56%)/XY(44%), X(22%)/XY(78%) – буккальный эпителий; XY (100%) – фибробласты. Признаков дефицита маскулинизации, гипоплазии тестикул и гипогонадизма у него не обнаружено. У пациента отмечено вторичное бесплодие в браке, связанное с мужским фактором (астенозооспермия). У единственного мозаика в исследованной нами выборке, у которого установлена нормозооспермия, в кариотипе выявлен мозаицизм по структурной аномально Y-хромосоме с наличием перицентрической инверсии. Данный тип структурных хромосомных перестроек является сбалансированным вариантом, и, как показано ранее, не оказывает патогенного влияния на сперматогенез и X-Y рекомбинацию, прохождение мейотических делений сперматоцитами [2, 34]. У данного пациента отсутствовали признаки нарушения развития половой системы или гипогонадизма; в лимфоцитах отсутствие Y-хромосомы (моносомия) X обнаружено в 8% клеток.

В группе из 12 пациентов, у которых выполнен ККА НПК, сперматозоиды были обнаружены в осадке эякулята у 3 из 4 пациентов без AZF делеций, в том числе у четырех мужчин с НОА (пациенты 1 и 10) и мужчины (пациент 13) с олигозооспермией тяжелой степени, имеющего кариотип mos 46,XX[24]/46,XY[6] (табл. 2). У одного пациента с крайне тяжелой олигозооспермией при ККА НПК в осадке не были обнаружены сперматозоиды.

В исследованной выборке пациентов не обнаружено статистически значимой зависимости тяжести патозооспермии от выраженности мозаицизма – количества (%) Y-несущих клеток. Ранее нами было показано, у мозаиков по хромосоме Y часто регистрируется выраженная межтканевая вариабельность содержания клеточных линий с разным набором половых хромосом [35].

При оценке патогенного действия структурной аномалии Y-хромосомы на мейоз и сперматогенез следует учитывать и расположение точек разрыва. У мужчин с кольцевыми или псевдодицентрическими Y-хромосомами точки разрыва в коротком плече хромосомы Y располагаются в локусе Yp11.3, приводя к полной или частичной потере его псевдоаутосомного региона PAR1. Нарушения в мейозе у данных пациентов вызвано затруднением конъюгации между X и Y-хромосомами в процессе формирования полового бивалента в профазе I [26].

Наличие аномалий дифференцировки пола зависит от сохранности гена *SRY*, а также варианта мозаицизма и количества Y-несущих клеток в гонадах и других половых органах [27]. Поэтому пациентам с мозаицизмом по Y-хромосоме требуется комплексное андрологическое, эндокринологическое и генетическое обследование, клиническое наблюдение в динамике.

Исследования набора гоносом в различных тканях свидетельствуют о его относительно высокой частоте гоносомного мозаицизма у пациентов с несбалансированными аномалиями половых хромосом [23]. Признаки андрогенной недостаточности свидетельствуют у пациентов с цитогенетически идентифицируемыми структурными аномалиями и крупными вариациями числа копий (CNV) Y-хромосомы о возможности наличия скрытого гоносомного мозаицизма [5, 24, 27]. У пациентов с несбалансированными структурными аномалиями/вариантами Y, в частности патогенными делециями Yq11.2 и микроделециями в локусе AZF, часто выявляют явный или скрытый мозаицизм по Y-хромосоме, что обусловлено нестабильностью структурно аномальной Y-хромосомы в митозе [23]. В исследованной нами выборке по крайней мере у трех пациентов, имеющих структурные аномалии Y, с помощью молекулярно-цитогенетического исследования выявлен мозаицизм хромосоме Y, в том числе у двух пациентов с наличием клона с моносомией X,

у двух пациентов обнаружены делеции AZFb+c (табл. 1).

Низкоуровневый X/XY мозаицизм, особенно у мужчин старшего возраста, может быть следствием потери Y в части клеток (Loss of the Y chromosome – LOY) [34, 36]. Возможность присутствия небольшого количества клеток с моносомией X следует учитывать при интерпретации низкоуровневого мозаицизма в лимфоцитах периферической крови. Однако у пациентов с признаками синдрома тестикулярной дисгенезии, с недостаточностью маскулинизации, первичным гипогонадизмом следует исследовать гоносомы в двух и более тканях, и сопоставлять результаты генетического исследования с фенотипом и данными негенетического обследования.

Дополнительным фактором, влияющим на мужскую фертильность, является количество анеуплоидных половых клеток. Ранее с помощью FISH исследования половых хромосом в сперматозоидах было показано, что у пациентов с AZF делециями как мозаиков, так и немозаиков повышена частота гоносомных анеусомий в гаметах, в частности количества сперматозоидов с нуллисомией по гоносомам (не несущих X- и Y-хромосом) [25]. Оплодотворение ооцита таким сперматозоидом приводит к формированию эмбриона с моносомией X (кариотип 45,X). У некоторых мужчин со структурными аномалиями в кариотипе получить сперматозоиды из эякулята и/или биоптата яичка возможно в случае сохранного или частично сохранного сперматогенеза, но при этом важно учитывать риск гоносомных аномалий у потомства [2, 4-6]. Эти и другие факторы важно оценивать при медико-генетическом консультировании данных пациентов, планировании и проведении преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) и неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) и пренатальной диагностики.

Заключение

Сперматологические нарушения у мужчин с мозаицизмом и/или структурными аномалиями хромосомы Y выраженно варьируют от их отсутствия (нормозооспермии) до наиболее тяжелых форм нарушения сперматогенеза (необструктивной азооспермии). Для большинства мужчин с несбалансированными структурными аномалиям и мозаицизмом Y-хромосомы характерны НОА и олигозооспермия тяжелой степени, что указывает на выраженные дефекты деления и созревания сперматогенных клеток. При этом характер и тяжесть поражения сперматогенеза зависит от варианта структурной аномалии, типа (и генного состава) CNV, локализации точек разрыва, дополнительных патогенных факторов. Очевидно, присутствие гоносомного мозаицизма является дополнительным патогенным фактором, который может утяжелять генетические и фенотипические изменения, однако необходимы комплексные исследования на более крупных выборках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garcia-Herrero S, Simon B, Garcia-Planells J. The Reproductive Journey in the Genomic Era: From Preconception to Childhood. Genes (Basel). 2020 Dec 19;11(12):1521. doi: 10.3390/genes11121521. PMID: 33352697; PMCID: PMC7767043
2. Черных В.Б. Макро- и микроструктурные перестройки Y-хромосомы. Медицинская генетика. 2007. – №10. – С. 45-52.
3. Hsu LY. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. Am J Med Genet. 1994;53(2):108-40. doi: 10.1002/ajmg.1320530204
4. Krausz C, Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. Hum. Genet. 2017, 136, 637–655. doi: 10.1007/s00439-017-1793-8
5. Черных В.Б. Гоносомные аномалии и CNV и их диагностика. Медицинская генетика. 2018;17(10):8-14. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.10.8-14
6. Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. Пробл. репрод. 2009;15(1):10-15.
7. Patsalis PC, Skordis N, Sismani C et al. Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. Am J Med Genet A. 2005 Jun 1;135(2):145-9. doi: 10.1002/ajmg.a.30712. PMID: 15880425.
8. McGovan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. ISCN 2020 – An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2020) Karger, 2020: 170p.
9. Hsieh CL. Basic cytogenetic techniques: culturing, slide making, and G-banding. In Cell Biology: A Laboratory Handbook, (2nd edition.), 1998, Vol.3. Elsevier, Academic Press. New York.
10. Bates S.E. Classical cytogenetics: karyotyping techniques Methods Mol. Biol., 767 (2011), pp. 177-190
11. Gu J, Smith JL, Dowling PK. Fluorescence In Situ Hybridization Probe Validation for Clinical Use. Methods Mol Biol. 2017;1541:101-118. doi: 10.1007/978-1-4939-6703-2_10. PMID: 27910018.
12. Romczak EZ, Punnett HH. An improved method for chromosome enumeration using fluorescent in situ hybridization of buccal epithelium. J Ass Genet Tech. 1998;24:6-7.
13. Moore LE, Titenko-Holland N, Smith MT. Use of fluorescence in situ hybridization to detect chromosome-specific changes in exfoliated human bladder and oral mucosa cells. Environ Mol Mutagen. 1993;22(3):130-7. doi: 10.1002/em.2850220304. PMID: 8404872.
14. Paulo Jd, Andrade JG, Santos AP et al. The use of FISH on buccal smear to investigate mosaicism with a 45,X cell line: study on healthy men and patients with disorders of sex development. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Jun;58(4):328-34. Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000002853. PMID: 24936726.
15. Krausz C, Navarro-Costa P, Wilke M et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal

microdeletions: State of the art 2023. Andrology. 2023 Sep 6. doi: 10.1111/andr.13514.
16. Черных В.Б., Рыжкова О.П., Кузнецова И.А. и др. Делеции AZFc региона Y-хромосомы у российских фертильных мужчин. Генетика, 2022, Т. 58, № 7, С. 838-845.
17. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010, 287 pp.
18. Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В. и др. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята. Проблемы репродукции. 1995; 3: 33-38.
19. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. Am J Hum Genet. 1990;46(1):156-167.
20. Mohammadpour Lashkari F, Sadighi Gilani MA, Ghaheri A et al. Clinical aspects of 49 infertile males with 45,X/46,XY mosaicism karyotype: A case series // Andrologia. 2018; e13009. https://doi.org/10.1111/and.13009
21. Li L, Zhang H, Yang Y et al. High frequency of Y chromosome microdeletions in male infertility patients with 45,X/46,XY mosaicism. Braz J Med Biol Res. 2020 Feb 14;53(3):e8980. doi: 10.1590/1414-431X20198980. eCollection 2020.
22. Valetto A, Bertini V, Rapalini E et al. Molecular and cytogenetic characterization of a structural rearrangement of the Y chromosome in an azoospermic man. Fertil Steril 2004; 81: 1388-1390. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.069
23. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod. 2000; 15(12): 2559-2562. doi: 10.1093/humrep/15.12.2559.
24. Wu Q, Wang C, Shi H et al. The clinical manifestation and genetic evaluation in patients with 45,X/46,XY Mosaicism. Sex Dev 2017; 11: 64-69. DOI: 10.1159/000455260
25. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. Mol Hum Reprod. 2000;6(8):688-693. doi: 10.1093/molehr/6.8.688.
26. Hong-Ge Li, Li-Hong Fan, Bei Liu et al. The association between the two more common genetic causes of spermatogenic failure: a 7-year retrospective study. Asian Journal of Andrology 2020; 22, 642–648; doi: 10.4103/aja.aja_13_20
27. Wu YH, Sun KN, Bao H et al. SRY-negative 45,X/46,XY adult male with complete masculinization and infertility: A case report and review of literature. World J Clin Cases. 2020;8(24):6380-6388. doi: 10.12998/wjcc.v8.i24.6380.
28. Rosa RF, D'Ecclesiis WF, Dibbi RP et al. 45,X/46,XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study. Sao Paulo Med J. 2014;132(6):332-338. doi: 10.1590/1516-3180-2014-1326729.
29. Ketheeswaran S, Alsbjerg B, Christensen P et al. 45,X/46,XY mosaicism and normozoospermia in a patient with male phenotype. Case Rep Med. 2019;2019:2529080. doi: 10.1155/2019/2529080.
30. Valetto A, Bertini V, Rapalini E et al. Molecular and cytogenetic characterization of a structural rearrangement of the Y chromosome in an azoospermic man. Fertil Steril 2004; 81: 1388-1390. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.069
31. Lehmann KJ, Kovac JR, Xu J et al. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions. J Assist Reprod Genet. 2012;29(9):939-42. doi: 10.1007/s10815-012-9822-y.
32. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E. et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):E1540-9. doi: 10.1210/jc.2012-1388.
33. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet. 1996; 5(7): 933-943. doi: 10.1093/hmg/5.7.933.
34. Gardner RJ, McKinlay Amor DJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford University Press. Hum Genet 137, 971 (2018) https://doi.org/10.1007/s00439-018-1946-4.
35. Опарина Н.В., Райгородская Н.Ю., Латышев О.Ю. и др. Тканевой гоносомный мозаицизм у пациентов с нарушением формирования пола, связанным с аномалиями дифференцировки гонад. Генетика, 2021, Т. 57 (11). С. 1306-1317. doi: 10.31857/S0016675821110102
36. Guo X, Dai X, Zhou T et al. Mosaic loss of human Y chromosome: what, how and why. Hum Genet. 2020 Apr;139(4):421-446. doi: 10.1007/s00439-020-02114-w.

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 для ФГБНУ «МГНЦ».
Funding. The study was performed within work of the state task of the Ministry of education and science of Russia for «RCMG».

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

Вклад авторов
М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование, цитогенетическое исследование), анализ полученных данных, написание текста;
О.А. Соловова: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);
Т. М. Сорокина: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);
А.О. Седова: получение данных для анализа (спермиологическое исследование);
М.В. Андреева: анализ полученных данных и статистический анализ;
С.Ш. Хаят: получение данных для анализа (молекулярно-генетическое исследование);
Л.Ф. Курило: разработка методов спермиологического исследования, редактирование текста рукописи;
Н.В. Опарина: получение данных для анализа (цитогенетическое исследование);
Н.В. Шилова: получение данных для анализа (цитогенетическое исследование);

В.Ю. Табаков: получение и культивирование клеточных культур, хранение биоматериалов;
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contribution
M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (semen examination, FISH analysis); analysis of the obtained data, writing the text;
O.A. Solovova: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);
T.M. Sorokina: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);
A. O. Sedova: obtaining data for analysis (semen examination);
M.V. Andreeva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
S.Sh. Hayat: obtaining data for analysis (DNA analysis);
L.F. Kurilo: development of semen analysis method (QKAof IGCs), manuscript editing;
N.V. Oparina: obtaining data for analysis (cytogenetic examination);
N.V. Shilova: obtaining data for analysis (cytogenetic examination);
V.Yu. Tabakov: growing of cell cultures, storage of biomaterials;
V.B. Chernykh: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ ORCID of authors
М.И. Штаут: https://orcid.org/0000 0002 0580 5575
О.А. Соловова: https://orcid.org / 0000-0002-1389-4731
Т.М. Сорокина: https://orcid.org/0000 0002 4618 2466
А.О. Седова: https://orcid.org/0000 0002 7032-0793
М.В. Андреева: https://orcid.org/0000-0002-5048-5486
Л.Ф. Курило: https://orcid.org/0000 0003 3603 4838
Н.В. Опарина: https://orcid.org/0000-0001-8662-4794
Н.В. Шилова: https://orcid.org/0000-0002-0641-1084
В.Ю. Табаков: https://orcid.org/0000-0003-0291-153X
В.Б. Черных: https://orcid.org/0000 0002 7615 8512

Сведения об авторах:
Штаут Мария Имреевна – научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», staut@yandex.ru
Седова Анна Олеговна – научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», luoravetlanka@gmail.com
Соловова Ольга Александровна – научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», врач-генетик, olga_pilyaeva@list.ru
Сорокина Татьяна Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», reprolab@med-gen.ru
Андреева Марина Владимировна – научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», reprolab@med-gen.ru
Хаят Сабина Шаукатовна – старший научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», sabina_hayat@mail.ru
Курило Любовь Федоровна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», kurilo@med-gen.ru
Опарина Наталья Вячеславовна – зав. лаб. цитогенетики ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б. В. Петровского», n.oparina@mknc.ru
Шилова Надежда Владимировна – д.м.н., зав. лаб. цитогенетики ФГБНУ «МГНЦ», nvsh05@mail.ru
Табаков Вячеслав Юрьевич – к.б.н., заведующий ЦКП (Центр коллективного пользования «Биобанк») ФГБНУ «МГНЦ, vyutab@yandex.ru
Черных Вячеслав Борисович* – д.м.н., зав. лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», chernykh@med-gen.ru

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-77-84

CC BY 4.0

Спермиологические нарушения у пациентов с мужским бесплодием, связанным с дисплазией фиброзной оболочки жгутика сперматозоида

С.Ш. Хаят[1], Е.Е. Брагина[1,2], Л.Ф. Курило[1], Т.М. Сорокина[1], О.А. Соловова[1], М.И. Штаут[1], Черных В.Б.[1,3]

[1] ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия
[2] НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, 119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 40.
[3] ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

Введение. Дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) – специфичная структурная аномалия сперматозоидов, которая характеризуется дезорганизацией поперечных ребер и вертикальных колонн фиброзной оболочки и приводит к нарушению подвижности и морфологии сперматозоидов, патозооспермии и мужскому бесплодию.

Целью данной работы являлось комплексное спермиологическое обследование пациентов с бесплодием, связанным с ДФО.

Материалы и методы. Обследовано 26 неродственных пациентов с мужским бесплодием, у которых по результатам трансмиссионной электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС) выявлено высокое содержание гамет с ДФО (группа I – 50-79%, n=14; группа II – 80-100%, n=12). Стандартное спермиологическое исследование проводили согласно лабораторному Руководству ВОЗ (2010).

Результаты. У 11 (42%) пациентов диагностирована тотальная астенозооспермия, у 21 (81%) мужчин – тотальная тератозооспермия. У 85% пациентов с ДФО выявлено повышенное содержание сперматозоидов с прореагировавшей акросомой, у 38% – повышенное содержание гамет с нарушением конденсации хроматина. В 88% образцов обнаружены гетерогенные дефекты структуры аксонемы. В 42% случаев диспластические изменения фиброзной оболочки сочетались с отсутствием центральной пары микротрубочек аксонемы жгутика сперматозоида.

Заключение. У пациентов с дисплазией фиброзной оболочки обнаружено выраженное снижение подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, у большинства в сочетании с их пониженной концентрацией (олигоастенотератозооспермия), повышенным содержанием гамет с прореагировавшей акросомой и гетерогенными дефектами структуры аксонемы, характерными для первичной цилиарной дискинезии.

Ключевые слова: аксонема, астенотератозооспермия, дисплазия фиброзной оболочки жгутика, мужское бесплодие, первичная цилиарная дискинезия, ЭМИС.

Подписка и реклама И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com

Spermatology defects in patients with male infertility associated with fibrous sheath dysplasia of the sperm flagellum

S.Sh. Khayat[1], E.E. Bragina[1,2], L.F. Kurilo[1], V.B., T.M.Sorokina[1], O.A. Solovova[1], Shtaut M.I.[1], Chernykh V.B.[1,3]

[1]Research Centre for Medical Genetics, 115522, Moscow, Moskvorechye St.1,
[2]A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, 119992, Moscow, Leninskye gory, house 1, building 40
[3] Pirogov Russian National Research Medical University, 117997 Moscow, Ostrovityanova St., 1

Contacts: Chernykh V.B., *chernykh@med-gen.ru*

Dysplasia of the fibrous sheath (DFS) is a specific structural abnormality of sperm, which is characterized by disorganization of the transverse ribs and vertical columns of the fibrous membrane and leads to impaired motility and morphology of sperm, impaired male fertility.

The purpose of this work was a comprehensive spermiological study of patients with infertility associated with DFS.

Material and methods. Twenty-six unrelated patients with male infertility were examined, in whom, according to the results of transmission electron microscopy of spermatozoa (TEM), a high content of gametes with DFO was detected (group I – 50-79%, n=14; group II – 80-100%, n=12). Standard semen examination was performed according to WHO laboratory manual (2010).

Results. Total asthenozoospermia was detected in 11 (42%) patients and total teratozoospermia in 21 (81%) patients. Increased content of spermatozoa with spontaneous acrosome reaction in 85% of patients with DFS and incomplete chromatin condensation in 38% were detected. Heterogeneous defects of axoneme structure were found in 88% of samples. In 42% of cases, dysplastic changes in the fibrous sheath were combined with the absence of the central pair of microtubules of the axoneme of the sperm flagellum.

Conclusion. In patients with severe dysplasia of the fibrous sheath, a decrease in motile and morphologically normal sperm, combined with their reduced concentration (oligoasthenoteratozoospermia), was revealed. DFS is often combined with an increased content of sperm with a reacted acrosome and heterogeneous defects in the axoneme structure, including primary ciliary dyskinesia. In patients with high percentage DFS, severe decrease in sperm motility and morphology was found, in most in combination with their reduced concentration (oligoastenotheratozoospermia). An increased percentage of gametes with a reacted acrosome and heterogeneous defects in the axoneme structures characteristic of primary ciliary dyskinesia also was revealed.

Keywords: axonema, asthenotheratozoospermia, dysplasia of the fibrous sheath of the sperm flagellum, male infertility, primary ciliary dyskinesia, transmission electron microscopy.

Введение

Нарушение фертильности отмечают не менее чем у 7% мужчин репродуктивного возраста. «Мужской фактор» в большинстве случаев связан с наличием патозооспермии и обусловливает 40–50% случаев бесплодия в браке (WHO, 2010) [1]. Астенозооспермия и астенотератозооспермия являются наиболее частыми формами патозооспермии, их специфичные, мономорфные формы часто обусловлены генетическими обусловленными, синдромальными морфологическими дефектами мужских гамет, отмечаемыми у 1-2% мужчин с бесплодием в браке [2]. Одной из них является дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) сперматозоида. ДФО (DFS-синдром) – генетически обусловленная морфологическая аномалия (атипия) сперматозоидов, которая приводит к первичному мужскому бесплодию [3]. Нарушение формирования жгутика спермия может приводить к фенотипу, сходному с первичной цилиарной дикинезией (ПЦД), отмечается у пациентов с множественными аномалиями жгутика (MMAF, OMIM 617965).

В интактном жгутике сперматозоида человека, длина которого составляет около 50 мкм, различают четыре отдела: соединительный отдел, или шейка, прикрепленный к головке, средний отдел длиной 3-5 мкм, основной отдел составляет около 2/3 от всей длины жгутика) и короткий концевой участок. Центральную часть жгутика занимает аксонема, состоящая из девяти периферических дуплетов микротрубочек и центральной пары микротрубочек, тянется вдоль среднего и основного отделов жгутика. В основном отделе жгутика аксонема окружена фиброзной оболочкой жгутика сперматозоида – уникальной цитоскелетной структурой, состоящей из дорсальной и вентральной колонн, соединенных поперечными ребрами (рис. 1).

В аксонемном комплексе и фиброзном слое жгутика сперматозоида сосредоточены многие белки, обеспечивающие поддержание и регуляцию подвижности. Основными белками фиброзной оболочки жгутика сперматозоида являются якорные структурные белки AKAP4, AKAP3 и TAKAP80. Они относятся к семейству белков AKAP (A-kinase associated proteins), связывающих протеинкиназу А (PKA) со специфическими внутриклеточными мишенями. В сперматозоидах белки AKAP связывают PKA с фиброзным слоем, таким образом ограничивая действие протеинкиназы в непосредственной близости от ее мишеней в аксонеме, связанных с подвижностью [4]. AKAP3 обнаружен только в фиброзном слое и локализован в поперечных ребрах сперматозоидов человека. Он встраивается в фиброзный слой в процессе образования ребер и даже вовлечен в синтез их предшественников [5]. В работе Miki с соавторами была продемонстрирована низкая подвижность сперматозоидов и бесплодие мышей, нокаутированных по гену Akap4 [6]. Дефицит кодируемого им якорного белка (AKAP4) приводит к деградации других белков фиброзного слоя жгутика. Фиброзный слой также служит каркасом для ферментов гликолитического пути (3-фосфоглицераткиназы, лактатдегидрогеназы и спермоспецифичной глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы), которые обеспечивают энергетический обмен в анаэробных условиях для гиперактивированного и поступательного движения сперматозоида [4,7]. Белок Sp17 локализован в фиброзной оболочке жгутика сперматозоидов. Полагают, что он участвует в регуляции созревания сперматозоидов, капацитации, акросомной реакции и взаимодействия с zona pellucida ооцита в процессе оплодотворения [8]. Таким образом, фиброзная оболочка является скелетной структурой жгутика, каркасом (субстратом) для ферментов гликолиза и белков внутриклеточного сигнального каскада, центром организации метаболических путей, необходимых для нормального функционирования жгутика.

Дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) – специфичная структурная аномалия сперматозоидов, которая характеризуется дезорганизацией поперечных ребер и вертикальных колонн фиброзной оболочки и приводит к нарушению подвижности и морфологии сперматозоидов, нарушению мужской фертильности. Вариабельность морфологических дефектов, недостаточная изученность ДФО и их связь с нарушениями других структур сперматозоида и фертильностными свойствами в программах ЭКО/ICSI определяет актуальность их исследования [9-12].

Целью работы являлось комплексное спермиологическое исследование у мужчин нарушения фертильности и олиго-/астенотератозооспермии, связанных с ДФО.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов электронно-микроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС) в группе из 1160 мужчин с бесплодием в браке, связанным с патозооспермией неясного генеза.

В исследованной группе выявлено 147 пациентов (12,6%) с дисплазией фиброзной оболочки (признаки ДФО в ⩾10% сперматозоидов) (рис. 1). У 26 неродственных мужчин с бесплодием в браке, у которых диагностирована тяжелая форма ДФО в 50%–100% сперматозоидов (2,2% всех исследованных образцов). Средний возраст пациентов составил

34,8±4,2 года. Выделили две группы с различным содержанием (%) ДФО в сперматозоидах – группа I – 50-79% гамет с ДФО (n=14) и группа II – 80-100% гамет с ДФО в (n=12).

Стандартный спермиологический анализ выполняли согласно рекомендациям лабораторного руководства ВОЗ (2010) [1].

Для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) материал фиксировали 2,5% раствором глютарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (pH7.2), 1% четырехокисью осмия и заливали в эоксидную смолу. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert Ultracut E и исследовали при 80 кВ в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованном камерой Orius SC1000 W (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США). При просмотре срезов анализировали не менее 100 сперматозоидов, оценивая по следующим параметрам: форма головки, конденсация хроматина, наличие акросомы и ее форма. Строение аксонемы оценивали на строго поперечных срезах через жгутик. Исследовали не менее 10 жгутиков в каждом образце при увеличении ×50 000. В качестве референсных значений для оценки результатов ЭМИС использовали собственные данные, полученные ранее [13].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью прикладного пакета Statistica 10.2 (StatSoft Inc., США). Наличие коррелятивной связи определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R). Считали, что есть корреляционная связь при значениях корреляции Пирсона (R) более 0,5 и уровне значимости (p) менее 0,05. Так как дисперсии симметричных распределений различались в несколько раз, для оценки значимости различий использовали t-критерий с расчетом 95% доверительного интервала.

Результаты

Выраженно увеличенное содержание гамет с ДФО (в 50%–100% сперматозоидов) выявлено у 26 (2,2%) из 1160 пациентов. По результатам стандартного сперматологического исследования у 15 (58%) из 26 обследованных мужчин с высоким содержанием сперматозоидов с ДФО диагностирована олигоастенотератозооспермия, у 10 (38%) мужчин – астенотератозооспермия, у 1 (4%) пациента–олигоастенозооспермия (рис. 2).

В 11 (42%) образцах эякулята выявлено полное отсутствие подвижных сперматозоидов (тотальная астенозооспермия), в 15 образцах количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов составило 2,5±4,4%, неподвижных (IM) сперматозоидов – 87,2±14,5%, морфологически аномальных сперматозоидов – 99,6±0,9%, при этом у 21 (81%) пациента выявлена тотальная тератозооспермия (0% морфологически нормальных мужских гамет).

При сравнении данных стандартного спермиологического исследования в группах пациентов статистически значимых отличий не обнаружено, только для таких параметров, как количество живых и количество мертвых сперматозоидов, оно было близким к значимому (p=0.05) (табл. 1).

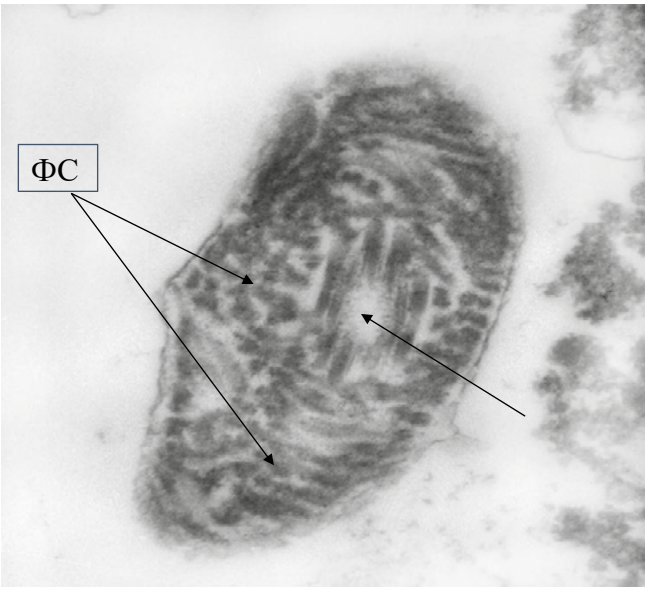


Рис. 1. *Косо-поперечный срез через основной отдел жгутика сперматозоида пациента с абсолютной астенозооспермией. Фиброзный слой (ФС) неправильной формы, отсутствует центральная пара микротрубочек аксонемы (стрелка)*

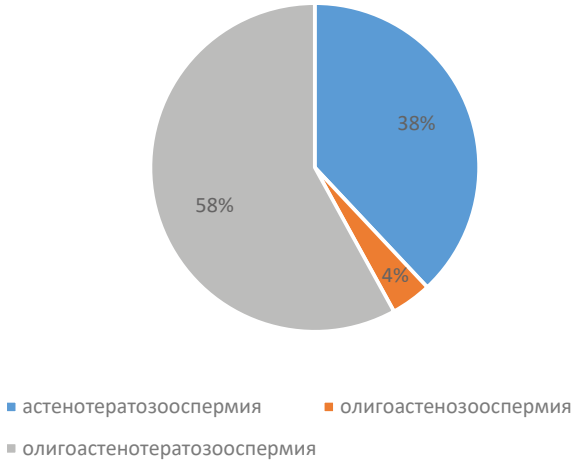


Рис. 2. *Структура сперматологических диагнозов у пациентов с ДФО*

Табл.1. *Сперматологические параметры в исследованной выборке пациентов с ДФО (n=26)*

Параметр спермограммы	Референсные значения (ВОЗ, 2010)	Минимальное – максимальное значение (Среднее значение)		
		В общей выборке пациентов с ДФО (n=26)	В группе пациентов с ДФО 50-79% (n=14)	В группе пациентов с ДФО 80-100% (n=12)
Объем эякулята, мл	1,5	1,3 – 7,5 (3,5 ± 1,6)	1,5 – 6,0 (3,5± 1,6)	1,3 – 7,5 (3,4± 2,0)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	⩾ 15	0,2 – 65,5 (18,3 ± 17,8)	0,2 – 65,5 (22,9 ± 22,5)	3,4 – 29,0 (12,9 ± 7,8)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн	⩾ 39	0,5 – 217,0 (63,6 ± 65,4)	0,5 – 217,0 (75,0 ± 77,4)	5,4 – 146,2 (50,3 ± 47,6)
Прогрессивно подвижные сперматозоиды (PR), %	⩾ 32	0 – 14 (1,4 ± 3,5)	0 – 14 (2,5 ± 4,6)	0 – 1 (0,2 ± 0,4)
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	⩾ 4	0 – 4 (0,4 ± 0,9)	0 – 4 (0,6 ± 1,2)	0 – 1 (0,1 ± 0,3)
Живые сперматозоиды, %*	⩾ 58	60 – 99 (88,5 ± 11,9)	60 – 99 (84,4 ± 14,5)	80 – 98 (93,4 ± 5,1)
Мертвые сперматозоиды, %*	⩽ 42	1 – 40 (11,5 ± 11,9)	1 – 40 (15,6 ± 14,5)	2 – 20 (6,6 ± 5,1)

*p=0.05.

Табл.2. *Основные параметры ЭМИС в исследованной выборке пациентов с ДФО (n=26)*

Параметр спермограммы	Референсные значения [8]	Минимальное – максимальное значение (Среднее значение ± стандартное отклонение)		
		В общей выборке пациентов с ДФО (n=26)	В группе пациентов с ДФО 50-79,9% (n=14)	В группе пациентов с ДФО 80-100% (n=12)
Количество интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы, %	⩾ 4%	0–14 3,5 ± 3,4%	0–7 2,7 ± 2,7%	0–14 4,4 ± 3,9%
Количество сперматозоидов с недостаточно конденсированным «незрелым» хроматином, %	⩽ 30%	6,0–64,0 29,2 ± 15,7%	6,0–64,0 31,5 ± 19,0%	9,0–44,0 26,4 ± 10,8%
Количество сперматозоидов с прореагировавшей акросомой, %	⩽ 20%	12,0–69,0 35,0 ± 15,0%	20,0–65,0 40,0 ± 13,5%	12,0–69,0 29,1 ± 14,9%
Количество сперматозоидов с нормальной морфологией аксонемы, %	⩾ 70%	4,5–73,0 33 ± 24,5%	5,0–73,0 37,6 ± 27,5%	4,5–73,0 27,7 ± 20,2%
Количество сперматозоидов с аномальным строением фиброзной оболочки жгутиков, %	⩽ 10%	51,3–100 77,7 ± 15,5%	51,3–79,6 65,8 ± 10,2%	80,4–100 91,5 ± 5,9%
Количество сперматозоидов с отсутствием центральной пары микротрубочек аксонемы (9+0), %	⩾ 30%	0–83 30,2 ± 25,8%	0–83 23,8 ± 28,8%	0–70 37,8 ± 20,6%

С помощью метода ЭМИС выявлены следующие ультраструктурные нарушения головки сперматозоида: в 22 (85%) образцах обнаружено повышенное содержание сперматозоидов с прореагировавшей акросомой (среднее значение 35,0 ± 15,0%), в 10 (38%) образцах обнаружено повышенное содержание сперматозоидов с нарушением конденсации хроматина (среднее значение 29,2±15,7%).

У 9 пациентов (35%) количество интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы соответствовало референсному значению (среднее значение 3,5 ± 3,4%). У 22 (85%) пациентов обнаружено повышенное количество сперматозоидов с прореагировавшей акросомой.

Количество сперматозоидов с диспластическими изменения жгутика составило 77,7±15,5% (50%–100%). Выявлены различные ультраструктурные

Табл. 3. *Корреляция основных сперматологических параметров и дисплазии фиброзной оболочки жгутика, r*

Параметры спермограммы	ДФО
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	-0,13
Прогрессивная подвижность (PR), %	**-0,48**
Морфологически нормальные, %	**–0,53**

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые значения (p < 0,01).

дефекты жгутика сперматозоида: в 23 (88%) образцах обнаружены гетерогенные аномалии морфологии аксонемы жгутиков сперматозоидов (среднее 33 ± 24,5%), в том числе в 11 (42%) образцах отмечено повышенное содержание сперматозоидов с отсутствием центральной пары микротрубочек (среднее 30,2 ± 25,8%) (таблэ 2).

При сравнении групп пациентов по содержанию сперматозоидов с ДФО выявлено статистически значимое различие в содержании в эякуляте гамет с прореагировавшей акросомой (p = 0,026). У пациентов с дисплазией фиброзной оболочки в 80–100% гамет прореагировавшая акросома встречалась реже. При этом не выявлено статистически значимых различий по количеству сперматозоидов с нормальной морфологией аксонемы и «незрелым» хроматином у пациентов в разных группах (p > 0,05). Также не выявлено статистически значимых различий по таким сперматологическим параметрам, как количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (PR), концентрация сперматозоидов в эякуляте, доля мертвых сперматозоидов.

Выявлена умеренная отрицательная корреляция между количеством гамет с ДФО и прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов (r = -0,48; p<0,01). Выявлена заметная положительная корреляционная зависимость ДФО от количества морфологически аномальных (атипичных) сперматозоидов (r = 0,53; p<0,01) (табл. 3).

Обсуждение

ДФО характеризуется отсутствием или значительным снижением подвижных и морфологически нормальных мужских гамет, у большинства пациентов также отмечают снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте. При этом диагностика ДФО с помощью световой микроскопии имеет некоторые ограничения поскольку не всегда ультраструктурные нарушения жгутиков возможно выявить при стандартном спермиологическом исследовании. Так, в исследованной группе пациентов у одного мужчины с ДФО (53%) при анализе эякулята было отмечено 4% морфологически нормальных сперматозоидов (норма по ВОЗ, 2010).

При помощи ЭМИС в исследуемой группе пациентов с ДФО тяжелой степени выявлены сочетанные гетерогенные ультраструктурные дефекты головки и жгутика сперматозоида. У 85% пациентов с ДФО обнаружено повышенное содержание сперматозоидов с прореагировавшей акросомой, у 38% выявлено повышенное содержание сперматозоидов с нарушением конденсации хроматина. В 88% образцов обнаружены гетерогенные дефекты структуры аксонемы. В 42% случаев диспластические изменения фиброзной оболочки сочетаются с отсутствием центральной пары микротрубочек аксонемы жгутика сперматозоида.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении количества подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов у пациентов с ДФО. У большинства из них также отмечена сниженная концентрация сперматозоидов, повышенное содержание гамет с прореагировавшей акросомой и гетерогенными дефектами структуры аксонемы, характерными для первичной цилиарной дискинезии.

Гетерогенность форм астенотератозооспермии, разнообразие ультраструктурных нарушений сперматозоидов обуславливает необходимость проведения электронномикроскопического исследования у пациентов с бесплодием, связанным с тотальной и субтотальной астенотератозооспермией. Комплексный подход, основанный на сочетании стандартного спермиологического анализа и ЭМИС позволяет повысить эффективность сперматологического исследования и диагностики синдромальных форм патозооспермии, более точно определять репродуктивный прогноз и тактику решения проблемы бесплодия, в том числе методами ВРТ. Полученные данные послужат научной основой для совершенствования имеющихся методов исследования и диагностики мужского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010, 287 p.
2. Хаят С.Ш., Брагина Е.Е., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Генетические и сперматологические аспекты синдрома ацефалических сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия. 2023;24(4):25-36. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-25-36.
3. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифулин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 16. № 3. С. 29-39.
4. Eddy EM, Toshimori K, O'Brien DA. Fibrous sheath of mammalian spermatozoa. Microsc Res Tech. 2003 May 1;61(1):103-15. doi: 10.1002/jemt.10320.
5. Carr D.W., Fujita A., Stentz C.L., Liberty G.A., Olson G.E., Narumiya S. Identification of sperm-specific proteins that interact with A-kinase anchoring proteins in a manner similar to the type II regulatory subunit of PKA. J Biol Chem. 2001 May 18;276(20):17332-8. doi: 10.1074/jbc.M011252200.
6. Miki K, Willis WD, Brown PR, Goulding EH, Fulcher KD, Eddy EM. Targeted disruption of the Akap4 gene causes defects in sperm flagellum and motility. Dev Biol. 2002 Aug 15;248(2):331-42. doi: 10.1006/dbio.2002.0728. PMID: 12167408.)
7. Miki K, Qu W, Goulding EH, Willis WD, Bunch DO, Strader LF, Perreault SD, Eddy EM, O'Brien DA. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-S, a sperm-specific glycolytic enzyme, is required for sperm motility and male fertility. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 23;101(47):16501-6. doi: 10.1073/pnas.0407708101.).
8. Chiriva-Internati M, Gagliano N, Donetti E, Costa F, Grizzi F, Franceschini B, Albani E, Levi-Setti PE, Gioia M, Jenkins M, Cobos E, Kast WM. Sperm protein 17 is expressed in the sperm fibrous sheath. J Transl Med. 2009 Jul 15;7:61. doi: 10.1186/1479-5876-7-61.)
9. Dávila Garza SA, Patrizio P. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Jun;25(3):229-46. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835faae5.
10. Olmedo SB, Rawe VY, Nodar FN, Galaverna GD, Acosta AA, Chemes HE. Pregnancies established through intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using spermatozoa with dysplasia of fibrous sheath. Asian J Androl. 2000 Jun;2(2):125-30.
11. Saito M, Tatsumi T, Nakasuji T, Ibayashi M, Harada T, Mutoh T, Ito C, Komiya A, Hiraoka K, Kawai K. Successful pregnancy and delivery achieved following intracytoplasmic sperm injection using teratozoospermic sperm exhibiting marked dysplasia of the fibrous sheath: a case report. Transl Androl Urol. 2020 Apr;9(2):800-806. doi: 10.21037/tau.2019.12.14.
12. Pariz JR, Rané C, Drevet J, Hallak J. Dysplasia of the fibrous sheath with axonemal and centriolar defects combined with lack of mitochondrial activity as associated factors of ICSI failure in primary ciliary dyskinesia syndrome. Int Braz J Urol. 2021 May-Jun;47(3):617-626. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0362.
13. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 1. – С. 41-50.

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 для ФГБНУ «МГНЦ».
Funding. The study was performed within work of the state task of the Ministry of education and science of Russia for «RCMG».

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

Вклад авторов
С.Ш. Хаят: анализ публикаций по теме исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.Е. Брагина: разработка метода электронномикроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС), получение данных для анализа (проведение ЭМИС);
Л.Ф. Курило: reviewing анализ публикаций по теме исследования, редактирование текста рукописи;
Т. М. Сорокина: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);
О.А. Соловова: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);
М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование);
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contribution
S.Sh. Khayat: reviewing of publications on the research topic, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;
E.E. Bragina development of a method for electron microscopic examination of spermatozoa; obtaining data for analysis;
L.F. Kurilo: reviewing of publications on the research topic, editing the text of the manuscript;
T.M. Sorokina: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);
O.A. Solovova: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);
M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (semen examination);

V.B. Chernykh: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов/ ORCID of authors
С.Ш. Хаят / S.Sh. Khayat: https://orcid.org/0000-0002-0535-4081
Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: https://orcid.org/0000-0002-8422-4962
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: https://orcid.org/0000-0003-3603-4838
Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina : https://orcid.org/0000-0002-4618-2466
О.А. Соловова / O.A. Solovova : https://orcid.org / 0000-0002-1389-4731
М.И. Штаут / M.I. Shtaut: https://orcid.org/0000-0002-0580-5575
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: https://orcid.org/0000-0002-7615-8512

Сведения об авторах:
Хаят Сабина Шаукатовна – к.б.н., старший научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», sabina_hayat@mail.ru
Брагина Елизавета Ефимовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», bragor@mail.ru
Курило Любовь Федоровна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», kurilo@med-gen.ru
Сорокина Татьяна Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», reprolab@med-gen.ru
Соловова Ольга Александровна – научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», врач-генетик, olga_pilyaeva@list.ru
Штаут Мария Имреевна – научный сотрудник лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», staut@yandex.ru
Черных Вячеслав Борисович* – д.м.н., зав. лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ», chernykh@med-gen.ru
*Контакты: e-mail chernykh@med-gen.ru
Тел. 8-499-324-13-20 (раб.) 8-916-527-25-03 (моб.)
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. каб.202.

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY
4 ТОМ 25 / VOL. 25 2024

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-85-96

CC BY 4.0

Оценка микробиома супружеской пары методом ПЦР-РВ, включающим цервикальный канал женщины, уретру и эякулят мужчины

Д.Г. Почерников[1,3], Н.Т. Постовойтенко[1,2], М.Н. Почерникова[3]

[1] *ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иваново*
[2] *Медицинская клиника «Гамма», г. Владимир*
[3] *Медицинская клиника «Женесс», г. Иваново*

Контакты: Денис Геннадьевич Почерников, *urologkmn@mail.ru*

Введение. При оценке микробиома урогенитального тракта как у мужчин, так и у женщин современные клинические рекомендации предлагают использовать метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, который позволяет качественно и количественно идентифицировать микробиоту половых партнеров. Микробиом урогенитального тракта супружеской пары остается мало изученным. Также остается открытым вопрос влияния микробиоты урогенитального тракта половых партнеров и возможность передачи ее друг другу. На сегодняшний день нет четких рекомендаций, какой из биотопов у мужчин выбрать первично для верификации микроорганизмов, при этом чаще обследуется один из возможных биотопов.
В ранее опубликованных нами работах отмечено, что биотопы уретры, секрета простаты и эякулята у мужчин имеют низкий уровень конкордантности между собой, а биотопы урогенитальных трактов половых партнеров в большинстве случает не совпадают, что ставит под сомнение повседневную практику назначать лечение, одновременно обоим супругам, имея данные только одного из них. Роль мужского фактора на появление бактериального вагиноза у супруги остается дискутабельной до сих пор. Современные достижения в области молекулярной диагностики позволили рассматривать бактериальной вагиноз как вероятную инфекцию, передающуюся половым путем, в том числе супругу.
Цель работы: сравнить микробиоты половых партнеров, включающие отделяемое цервикального канала супруги с микробиотой уретры и эякулята супруга.
Материалы и методы. Проведено обследование 127 супружеских пар, обратившихся по поводу прегравидарной подготовки, бесплодия или невынашивания беременности, в последующем разделенные на две группы. Первую группу «Нормоценоз» составили 67 супружеских пар, у женщин которых определялась доля Lactobacillus spp. 80–100% микрофлоры цервикального канала. Вторую группу «Дисбиоз» составили 60 пар, у женщин из которых отмечалось снижение доли Lactobacillus spp. ниже 80% от общей микрофлоры цервикального канала, что соответствовало диагнозу БВ. Биотопы цервикального канала женщин, уретры и эякулята мужчин анализировали методом ПЦР-РВ с использованием наборов реагентов «Андрофлор®» и «Фемофлор®» («ДНК-Технология ТС», Россия).
Результаты. Биотоп эякулята имел статистически меньшие значения общей бактериальной массы по сравнению с уретрой и цервикальным каналом. В биотопе цервикального канала значительно чаще по сравнению с биотопом как уретры, так и эякулята мужчин встречались Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. и Ureaplasma spp. В уретре мужчин по сравнению с цервикальным каналом чаще идентифицировались Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Eubacterium spp. и Peptostreptococcus spp. В эякуляте значимо чаще по сравнению с цервикальным каналом определялись Eubacterium spp. Встречаемость Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. в уретре и в сперме была достоверно выше по сравнению с цервикальным каналом. Конкордантность по всем определяемым бактериям в сравниваемых биотопах супругов не превышала 34%. Конкордантность по Gardnerella vaginalis и Ureaplasma spp. была достоверно выше между биотопами цервикального канала и уретры, по сравнению с конкордантностью между цервикальным каналом и эякулятом. В группе «Нормоценоз» в цервикальном канале Ureaplasma spp. и Enterobacteriaceae spp. встречались значительно реже по сравнению с группой «Дисбиоз». У мужчин в эякуляте в группе «Дисбиоз» по сравнению с группой «Нормоценоз» значимо чаще выявлялись Staphylococcus spp. и Gardnerella vaginalis. В эякуляте мужчин из группы «Дисбиоз» повышение общей бактериальной массы встречалось достоверно чаще по сравнению с группой «Нормоценоз».

Выводы. По нашему мнению, у мужчин с бесплодием и/или невынашиванием беременности необходимо проводить оценку биотопа как уретры, так и эякулята, потому что биотопы цервикального канала супруги, уретры и эякулята супруга имеют низкий процент конкордантности, что необходимо учитывать при диагностике и лечении инфекций урогенитального тракта половых партнеров.

Ключевые слова: микробиом супружеской пары, полимеразная цепная реакция в реальном времени, ПЦР в реальном времени, микробиота эякулята, микробиота уретры, микробиота цервикального канала, бактериальный вагиноз, Фемофлор, Андрофлор, мужской фактор бесплодия, невынашивание беременности, прегравидарная подготовка, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma spp., Lactobacillus spp., Enterobacteriaceae spp., инфекции добавочных половых желез.

Подписка и реклама И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com

Assessment of the microbiome of a married couple by the RT-PCR method, including the woman's cervical canal, the urethra and ejaculate of a man

D.G. Pochernikov[1,3], N.T. Postovoytenko[2], M.N. Pochernikova[3]

[1] *Department of Faculty Surgery and Urology, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia*
[2] *Clinic «Gamma», Vladimir, Russia*
[3] *Clinic «Jeness», Ivanovo, Russia*

Contacts: Denis Gennadyevich Pochernikov, *urologkmn@mail.ru*

Introduction. When assessing the urogenital tract microbiome in both men and women, modern clinical guidelines suggest using the real-time polymerase chain reaction method, which allows qualitatively and quantitatively identifying the microbiota of sexual partners. The urogenital tract microbiome of a married couple remains poorly understood. The impact of the urogenital tract microbiota of sexual partners and the possibility of transmitting it to each other also remains open. To date, there are no clear recommendations on which of the biotopes in men to choose primarily for verification of microorganisms, while one of the possible biotopes is most often examined. In our previously published works, we noted that the biotopes of the urethra, prostate secretion and ejaculate in men have a low level of concordance among themselves, and the biotopes of the urogenital tracts of sexual partners in most cases do not coincide, which calls into question the daily practice of prescribing treatment to both spouses at the same time, having data from only one of them. The role of male factors in the development of bacterial vaginosis in the spouse remains debatable to this day. Modern advances in molecular diagnostics have made it possible to consider bacterial vaginosis as a probable sexually transmitted infection, including the spouse.

Material and methods: a survey of 127 married couples who sought help for pre-conception preparation, infertility or miscarriage was conducted, and then divided into two groups. The first group, «Normocenosis», consisted of 67 married couples in whom the proportion of Lactobacillus spp. was determined to be 80-100% of the cervical canal microflora. The second group, «Dysbiosis», consisted of 60 couples in whom the proportion of Lactobacillus spp. was determined to be lower than 80% of the total cervical canal microflora, which corresponded to the diagnosis of BV. The biotopes of the cervical canal of women, the urethra and ejaculate of men were analyzed by the PCR real-time method using the «Androflor®» and «Femoflor®» reagent kits («DNA-Technology TS», Russia).

Results. The biotope of the ejaculate had statistically lower values of the total bacterial mass, compared with the urethra and cervical canal. In the biotope of the cervical canal, Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. and Ureaplasma spp. were found significantly more often compared with the biotope of both the urethra and the ejaculate of men. In the urethra of men, Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Eubacterium spp. and Peptostreptococcus spp. were identified more often than the cervical canal. Eubacterium spp. were determined significantly more often in the ejaculate, compared with the cervical canal. The occurrence of Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. in the urethra and in the sperm was reliably higher compared with the cervical canal. The concordance for all bacteria detected in the compared biotopes of the spouses did not exceed 34%. The concordance for Gardnerella vaginalis and Ureaplasma spp. was significantly higher between the biotopes of the cervical canal and urethra, compared with the concordance between the cervical canal and ejaculate. In the «Normocenosis» group, Ureaplasma spp. and Enterobacteriaceae spp. were encountered significantly less frequently in the cervical canal compared with the «Dysbiosis» group. In men, Staphylococcus spp. and Gardnerella vaginalis were detected significantly more often in the ejaculate of the «Dysbiosis» group compared with the «Normocenosis» group. In the ejaculate of men from the «Dysbiosis» group, an increase in the total bacterial mass was encountered significantly more often compared with the «Normocenosis» group.

Conclusion. In our opinion, in men with infertility and/or miscarriage, it is necessary to evaluate the biotope of both the urethra and the ejaculate, because the biotopes of the spouse's cervical canal, urethra and ejaculate have a low percentage of concordance, which must be taken into account when diagnosing and treating urogenital tract infections of sexual partners.

Keywords: microbiome of a married couple, Real-time polymerase chain reaction, Real-time PCR, ejaculate microbiota, urethral microbiota, cervical canal microbiota, bacterial vaginosis, Femoflor, Androflor, male factor infertility, miscarriage, preconceptioncare, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma spp., Lactobacillus spp., Enterobacteriaceae spp., Male Accessory Gland Infections (MAGI).

Введение

Микробные сообщества являются неотъемлемой частью системы защиты человека и сосуществуют с людьми как симбионты, способствуя метаболическим функциям и иммунной защите от патогенов [1]. Микробиом супружеской пары как единое целое остается малоизученным, особенно у супругов, проходящих прегравидарную подготовку или страдающих бесплодием. Рутинные методы обнаружения микроорганизмов, основанные на бактериологических посевах, не полностью отражают истинную картину микробиома партнеров, потому что большинство бактерий, встречающихся в урогенитальном тракте (УГТ) и приводящих к инфекции добавочных половых желез, не культивируются на стандартных питательных средах [2, 3]. Современные клинические рекомендации [4–6] при обследовании на наличие инфекций УГТ в супружеских парах с бесплодием, невынашиванием беременности и проходящих прегравидарную подготовку, рекомендуют использовать метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), который позволяет идентифицировать микробиоту партнеров не только качественно, но и количественно. Современные подходы в диагностике инфекций УГТ, в том числе передающихся половым путем (ИППП), включают в себя обязательное использование метода ПЦР-РВ и недопустимость использования в диагностике таких методов, как иммуноферментный анализ (ИФА) и прямую иммунофлюоресценцию (ПИФ) [4, 5, 7–12]. На сегодняшний день нет четких рекомендаций, какой из биотопов у мужчин выбрать первично при диагностике не только основных ИППП, но и условно-патогенных микроорганизмов. В клинических рекомендациях в качестве биотопа для исследования у женщин рекомендовано отделяемое слизистых оболочек половых органов, в том числе цервикальный канал [8], а у мужчин уретральный мазок и/или эякулят [9, 10, 12]. В клинических рекомендациях как для урологов, так и дерматовенерологов [7, 11] для диагностики урогенитальных инфекций используется мазок из уретры и/или секрет предстательной железы. Наш собственный опыт демонстрирует, что все три биотопа: уретра, секрет простаты и эякулят имеют низкий уровень конкордантности между собой [13–15], поэтому мы рекомендуем исследовать уретральный мазок и эякулят [4, 5]. В структуре микробиоты влагалища часто выявляется бактериальный вагиноз (БВ) [16, 17]. БВ очень часто встречается у женщин репродуктивного возраста и может быть как симптоматическим, так и бессимптомным. У женщин с БВ более высокий риск верификации ИППП, в том числе Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis и Trichomonas vaginalis [18–20]. По данным авторитетных исследований, частота рецидивов БВ достигает 80% через три месяца после проведенного эффективного лечения [21–23]. В нормальной вагинальной микробиоте преобладают Lactobacillus gasseri [16–19, 24], которые играют важную роль в профилактике генитальных инфекций, контролируют pH влагалища, за счет восстановления гликогена до молочной кислоты, стимулируя бактериоцины и образуя перекись водорода. При снижении уровня Lactobacillus spp. увеличивается титр микробиоты влагалища и цервикального канала за счет других условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к БВ и повышенному риску преждевременных родов [25, 26]. В самой первой публикации, посвященной БВ, основанной на большой выборке, включающей более одиннадцати тысяч пациенток, описаны клинические проявления впервые выявленного вагиноза, даны критерии клинического, микроскопического и бактериологического диагнозов, а также сделан вывод о необходимости одновременного лечения половых партнеров этих женщин [27]. Последние достижения в области гинекологии, связанные с молекулярной диагностикой БВ, позволили лучше узнать этиологию и патогенез этого заболевания, а также изучить модели формирования вагинальной биопленки, рассматривая БВ как вероятную инфекцию, передающуюся половым путем [28]. Применяемый в рутинной лабораторной практике при диагностике инфекций УГТ как у женщин, так и мужчин, метод качественной ПЦР не позволяет оценить точно количество бактериального агента и наличие условно-патогенной микрофлоры [6, 7, 9, 12, 24]. Современным критериям диагностики инфекций УГТ, в том числе ИППП, соответствует метод ПЦР-РВ с использованием тестов «Андрофлор®» у мужчин и «Фемофлор®» у женщин [6, 14, 15, 29-31]. Развитие современных методов диагностики, в том числе ПЦР-РВ [32] хорошо соотносится с применяемыми для выявления БВ критериями Амселя [33], которые применяются для дифференцирования здоровых женщин и женщин с БВ.

Во врачебном сообществе превалирует мнение о том, что в урогенитальных трактах половых партнеров микроорганизмы совпадают, в связи с этим многие врачи при обнаружении микроорганизма у одного из супругов назначают лечение обоим, не проводя обследование полового партнера. По результатам проведенных ранее опубликованных исследований, биотопы цервикального канала и эякулята у половых партнеров, как по данным ПЦР-РВ [29–31], так и бактериологического метода [31], в большинстве случаев не совпадают между собой. Актуальным остается вопрос, что оценивать первично у мужчин: уретру, секрет предстательной железы или эякулят [13, 14, 34, 35]. На сегодняшний день также открытым остается вопрос влияния микроорганизмов УГТ половых

партнеров и возможность передачи их друг другу [36]. Роль мужского фактора на появление БВ у супруги остается дискутабельна до сих пор. В доступной нам литературе нет публикаций, оценивающих результаты одновременного исследования биотопов цервикального канала, уретры и спермы в супружеских парах, не использующих методы контрацепции.

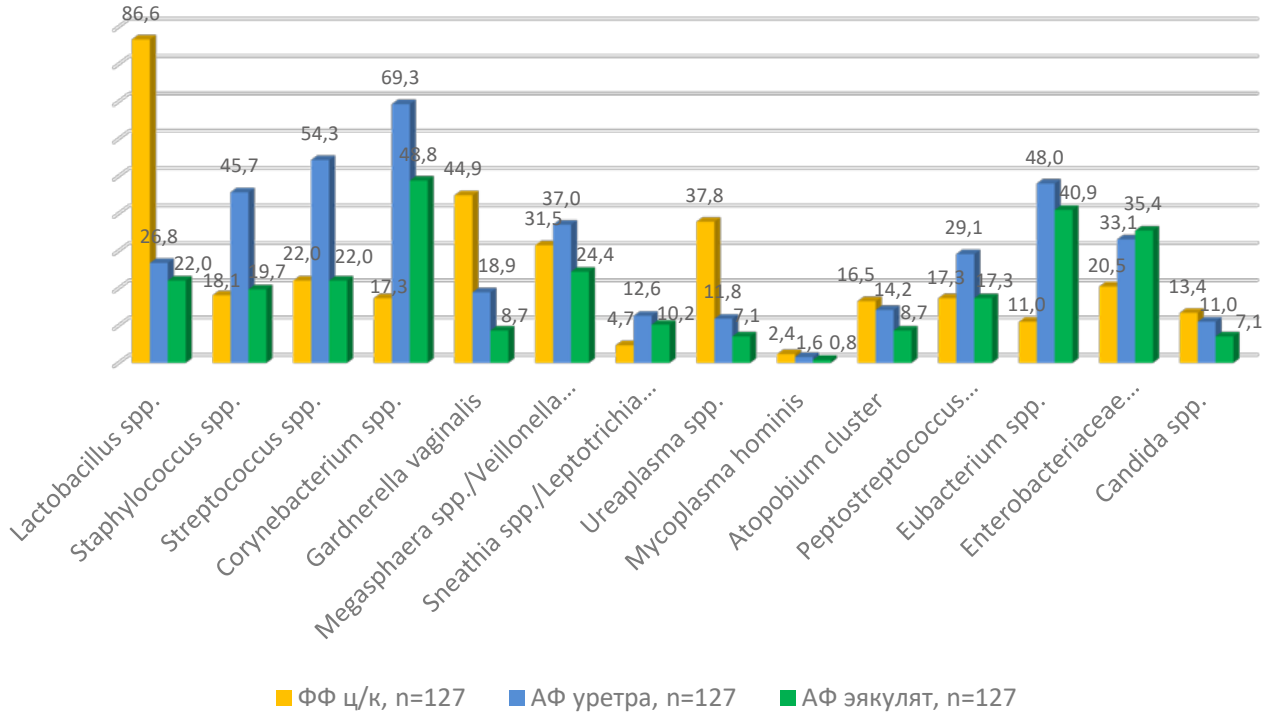
Цель исследования

Сравнительный анализ микробиоты отделяемого цервикального канала супруги с микробиотой уретры и эякулята супруга.

Материалы и методы

Нами было обследовано 127 супружеских пар, обратившихся по поводу прегравидарной подготовки, бесплодия или невынашивания беременности. Средний возраст мужчин составил 37,0 ± 8,2 года, женщин 34,8 ± 8,2 года (p>0,05). Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, сексуальной активности, частоте наступления и невынашивания беременности. В первую группу вошли 67 супружеских пар, у женщин по результатам исследования «Фемофлор®» в цервикальном канале определялась нормофлора, в дальнейшем группа «Нормоценоз». В данную группу вошли пациентки, у которых доля Lactobacillus spp. составляла 80–100% микрофлоры цервикального канала. Вторую группу составили 60 пар, у женщин отмечалось снижение доли Lactobacillus spp. ниже 80% от общей микрофлоры биотопа цервикального канала, в дальнейшем группа «Дисбиоз». Все половые партнеры не пользовались методами барьерной контрацепции, не использовали гормональные, антибактериальные, противомикробные и противовирусные препараты в течение не менее трех месяцев до сбора биоматериала. Все пары в течение минимум одного года состояли в моногамных отношениях. Из исследования исключались супружеские пары, у которых выявлялись Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis. Также исключение составили мужчины с криптозооспермией, секреторной или обструктивной азооспермией и женщины с клиническими симптомами бактериального вагиноза. Обязательным условием перед забором мазка из уретры, эякулята, отделяемого цервикального канала было воздержание супругов от половой жизни не менее трех суток, для исключения контаминации микрофлорой партнера. Перед сбором эякулята мужчина полностью опорожнял мочевой пузырь, проводил туалет рук и наружных половых органов, после чего головка полового члена и крайняя плоть высушивалась стерильной сухой салфеткой. Мужчины получали эякулят методом мастурбации, помещали его в стерильный контейнер и доставляли в лабораторию. Соскоб из уретры получали стерильным урогенитальным зондом, введя его в уретру на глубину до 1,5 см, при извлечении прокручивая зонд против часовой стрелки, далее материал помещали в пробирки типа «Эппендорф» с транспортной средой. У женщин

Диаграмма 1. *Встречаемость микроорганизмов по данным ПЦР-РВ «Андрофлор» (АФ) и «Фемофлор» (ФФ)*



перед взятием материала из цервикального канала ватным тампоном удалялась слизь, затем шейка матки обрабатывалась стерильным физиологическим раствором. В цервикальный канал вводился зонд на глубину 0,5–1,5 см, при извлечении зонда исключалось его касание стенок влагалища. Все образцы биоматериалов анализировали методом ПЦР-РВ с использованием наборов реагентов «Андрофлор®» («ДНК-Технология ТС», Россия) и «Фемофлор®» («ДНК-Технология ТС») на детектирующем амплификаторе «ДТ-96» («НПО ДНК-Технология», Россия). Конкордантность оценивалась в процентах по микроорганизмам биотопа цервикального канала с биотопом уретры и биотопом эякулята по формуле: (количество совпадений между биотопами * 100 / на наибольшее количество микроорганизмов в одном из сравниваемых биотопов). Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Достоверность полученных данных анализировали с помощью непараметрического критерия Фишера, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

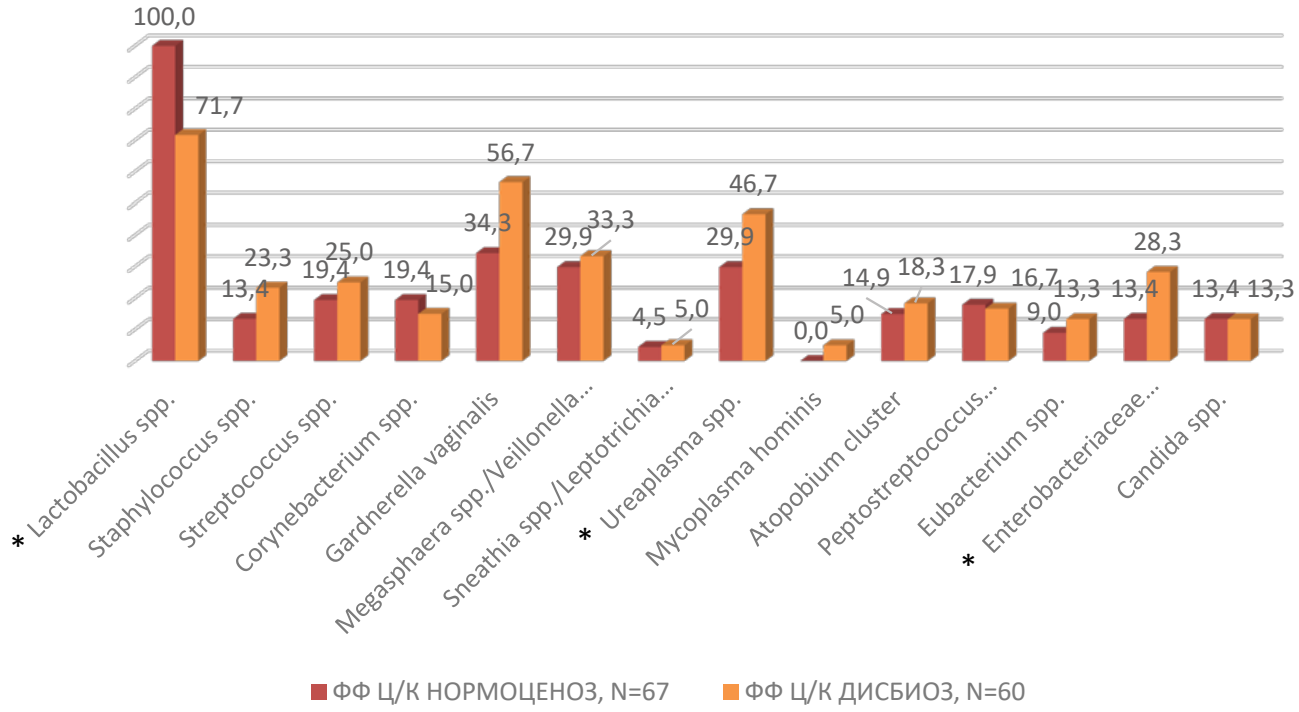
Результаты

По результатам ПЦР-РВ наибольшая общая бактериальная масса (ОБМ) выявлена в цервикальном канале $10^{6,0 \pm 1,7}$, в уретре она составляла $10^{4,5 \pm 1,9}$, что значительно выше, чем в эякуляте $10^{3,6 \pm 2,1}$, разница между вышеперечисленными биотопами статистически значимая ($p < 0,01$).

На диаграмме 1 представлена общая встречаемость микроорганизмов во всех исследуемых биотопах. У мужчин только Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. чаще встречались в эякуляте, в отличие от всех остальных микроорганизмов, которые чаще выявлялись в уретре. У женщин в биотопе цервикального канала статистически значимо чаще по сравнению с биотопом как уретры, так и эякулята мужчин встречались Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp. 44,9% и Ureaplasma spp. 37,8 % ($p < 0,05$), и имеется тенденция к более частой встречаемости Atopobium vaginae 16,5 % и Candida spp. 13,4% ($p > 0,05$). В биотопе уретры мужчин по сравнению с цервикальным каналом статистически чаще идентифицировались Staphylococcus spp. 45,7%, Streptococcus spp. 54,3%, Eubacterium spp. 48% и Peptostreptococcus spp. 29,1% ($p < 0,05$). В биотопе эякулята статистически чаще, по сравнению с цервикальным каналом определялись Eubacterium spp. 40,9% случаев. Встречаемость Enterobacteriaceae/ Enterococcus spp. как в уретре (33,1%), так и в сперме 35,4%, была статистически чаще, чем в цервикальном канале (20,5%), ($p<0,05$).

На рисунке 1 представлен процент конкордантности по микроорганизмам биотопа цервикального канала с биотопами уретры и эякулята. Конкордантность по всем определяемым бактериям в сравниваемых биотопах супругов низкая и не превышает 34%.

Диаграмма 2. *Встречаемость микроорганизмов между группами в цервикальном канале по данным ПЦР-РВ «Фемофлор»*



По Mycoplasma hominis не было выявлено ни одного случая совпадения между биотопами.

Конкордантность по Gardnerella vaginalis была статистически значимо выше между биотопами цервикального канала и уретры – 31,5% случаев, по сравнению с низкой конкордантностью между цервикальным каналом и эякулятом 12,3% наблюдений (p=0,01). По Ureaplasma spp. получены аналогичные данные достоверно большей конкордантности между биотопами цервикального канала и уретры 29,2% наблюдений, по сравнению с конкордантностью цервикального канала и спермы 12,5% случаев (p = 0,03).

На диаграммах 2–4 представлена встречаемость микроорганизмов между группами «Нормоценоз» и «Дисбиоз» в биотопах цервикального канала (диагр. 2), уретры (диагр. 3) и эякулята (диагр. 4).

Диаграмма 3. *Встречаемость микроорганизмов между группами в уретре мужчин по данным ПЦР-РВ «Андрофлор»*

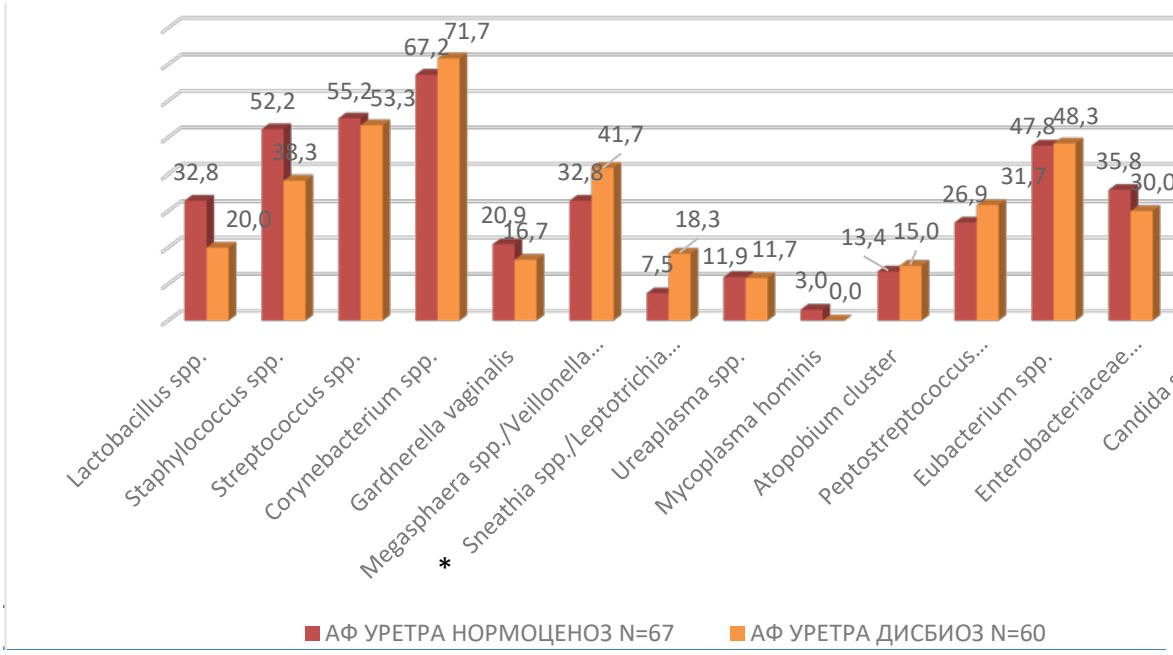
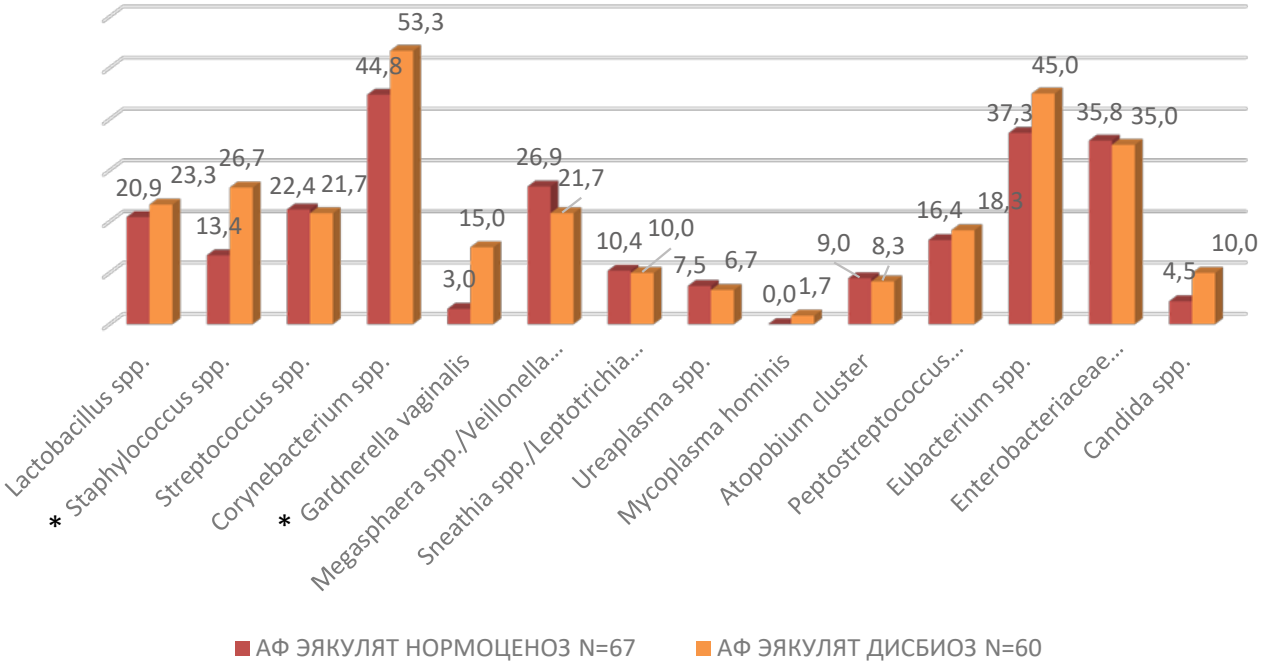


Диаграмма 4. *Встречаемость микроорганизмов между группами в эякуляте мужчин по данным ПЦР-РВ «Андрофлор»*



В группе «Нормоценоз» по сравнению со второй группой в биотопе цервикального канала достоверно чаще определялись Lactobacillus spp. (100% против 71,7% соответственно, p < 0,01). В группе «Нормоценоз» по сравнению со второй группой у женщин в цервикальном канале достоверно реже встречались Ureaplasma spp. spp. (29,9% против 46,7% соответственно; p = 0,03) и Enterobacteriaceae spp. (13,4% против 28,3% соответственно; p = 0,03). Выявлена тенденция более частой встречаемости Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. в группе «Дисбиоз» по сравнению с группой «Нормоценоз» (56,7% против 34,3% соответственно; p = 0,09). По встречаемости остальных бактерий в биотопе цервикального канала между группами статистической разницы не выявлено.

При сравнении микробиоты уретры мужчин в двух группах статистических различий не было выявлено, за исключением более частой встречаемости Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp. в биотопе уретры у мужчин в группе «Дисбиоз» по сравнению с группой «Нормоценоз» (18,3% против 7,5% соответственно; p=0,05).

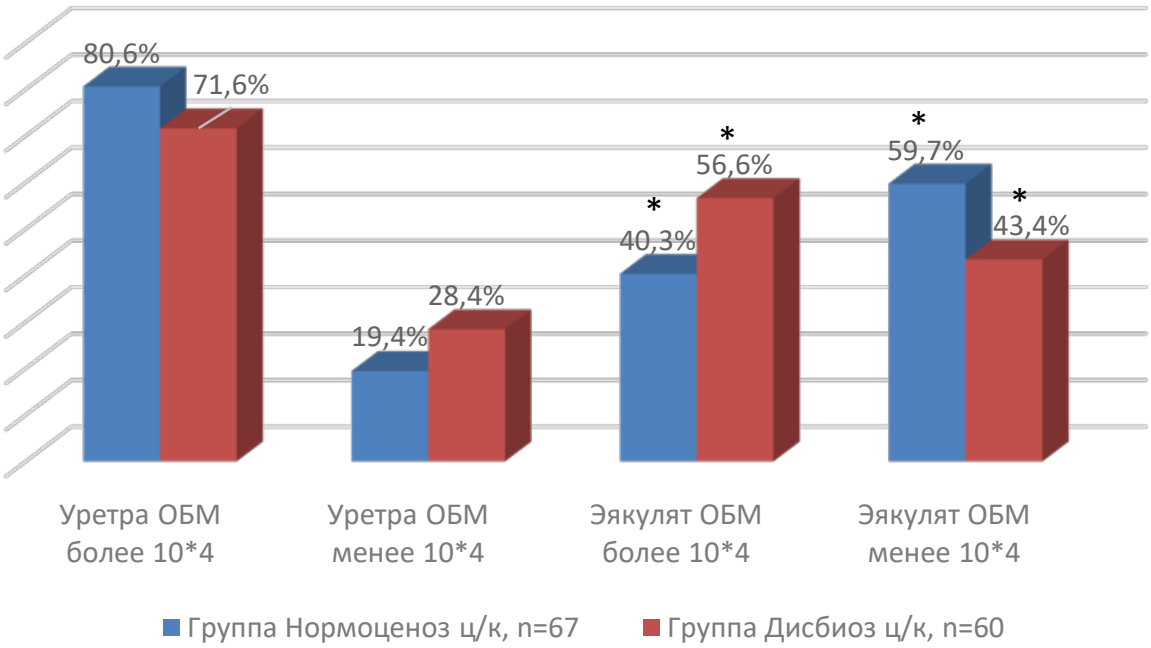
У мужчин в биотопе эякулята в группе «Дисбиоз» по сравнению с группой «Нормоценоз» чаще выявлялись Staphylococcus spp. (26,7% против 13,4% соответственно, p=0,04) и Gardnerella vaginalis (15% против 3% соответственно, p=0,01). Также в сперме в группе «Нормоценоз» не было ни одного случая встречаемости Mycoplasma hominis.

Всех мужчин в группе «Нормоценоз» и «Дисбиоз» разделили на две подгруппы, с низкой степенью обсемененности (ОБМ менее 10^4) и повышенной (ОБМ 10^4 и более). Результаты представлены на диаграмме 5. В группе «Дисбиоз» количество мужчин, эякулят которых имел высокие значения ОБМ (10^4 и более) достоверно (p = 0,04) превышало мужчин с низкой ОБМ (менее 10^4). По степени бактериальной обсемененности в уретре статистических различий между группами не выявлено (p > 0,05).

Обсуждение

Наше исследование демонстрирует более частую встречаемость Ureaplasma spp. и Gardnerella vaginalis в уретре, чем в эякуляте, что не противоречит общемировым данным. Более частое выделение этих микроорганизмов, возможно, обусловлено более высокой ОБМ в уретре, а также вероятно с выраженным антибактериальным эффектом эякулята [35]. Полученные нами результаты подтвердили данные ранее проведенных исследований, что уретра у мужчин более контаминирована микроорганизмами, чем эякулят [35]. На сегодняшний день доказано, что Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. [37] являются условно-патогенными бактериями, вызывающими большинство инфекционно-воспалительных заболеваний УГТ у женщин и инфекции добавочных половых желез у мужчин [12]. Важно отметить, что Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. выявлялись чаще в сперме, чем в уретре, по сравнению с ранее нами проведенным пилотным исследованием у

Диаграмма 5. *Встречаемость мужчин в сравниваемых группах, в зависимости от степени общей бактериальной массы биотопов уретры и эякулята*



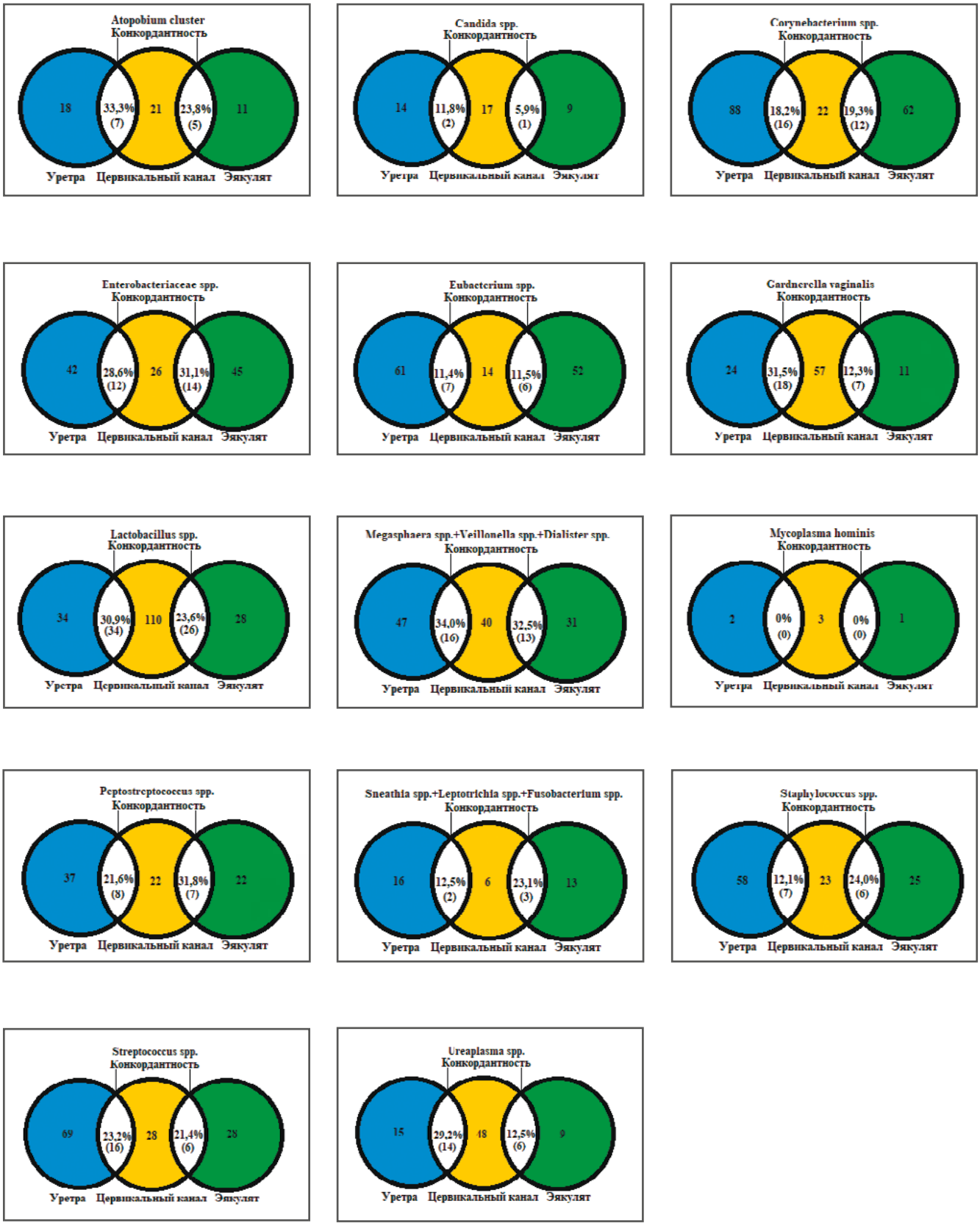


Рисунок 1. *Конкордантность по микроорганизмам в исследуемых биотопах*

относительно здоровых фертильных мужчин [35]. По результатам проведенного нами исследования, у женщин с БВ Enterobacteriaceae spp. встречались в два раза больше, чем у женщин без БВ, соответственно источником этих микроорганизмов, по нашему мнению, в цервикальном канале вероятно в большинстве случаев является супруг. Полученные нами данные доказывают, что у мужчин повышенная ОБМ в эякуляте и наличие Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. в большей степени коррелирует с нарушениями биоценоза цервикального канала, чем повышенная ОБМ (10^4 и более) в уретре.

При анализе микроорганизмов в биотопах половых партнеров нами отмечена одинаковая встречаемость повышенной ОБМ биотопов уретры у мужчин. как в группе «Нормоценоз», так и в группе «Дисбиоз», что указывает на менее значимое влияние биотопа уретры, по сравнению с эякулятом, на биотоп цервикального канала женщины. Также нами выявлена статистически значимая закономерность более частой встречаемости повышенной ОБМ (10^4 и более) в эякуляте мужчин в группе «Дисбиоз», по сравнению с группой «Нормоценоз», что позволяет утверждать, что микробиота эякулята супруга оказывает несомненное негативное влияние на микробиоту цервикального канала и способствует возникновению БВ у супруги.

Мы считаем целесообразным назначение неантибактериальных схем лечения для профилактики в дальнейшем контаминации Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. цервикального канала после общепринятых антибактериальных схем лечения. По нашему мнению, которое основано на ранее проведенных исследованиях, мужчинам, у которых выявлялись Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. в эякуляте, но отсутствовали активные жалобы, характерные для инфекций добавочных половых желез, необходимо назначать альтернативные схемы лечения без использования антибактериальной терапии, такими препаратами, как ОМ-89 [38], бовгиалуронидаза азоксимер [13, 39, 40] и простатилен [41]. Проведенное нами исследование доказывает несостоятельность подхода в назначении антибактериальной терапии одновременно обоим половым партнерам без верификации микроорганизмов у каждого из них в отдельности. Наш клинический опыт позволяет выдвинуть гипотезу, что в большинстве случаев первично возникает БВ у женщины, а затем впоследствии инфекционно-воспалительный процесс в урогенитальном тракте у мужчины при условии, если нет Enterobacteriaceae/Enterococcus spp. в эякуляте. На наш взгляд, необходимо одновременно исследовать микробиоту эякулята и уретры, так как они дополняют друг друга и позволяют в полном объеме оценить микробиом урогенитального тракта мужчины.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют, что биотопы цервикального канала супруги, уретры и эякулята супруга в большинстве случаев имеют низкий процент конкордантности, поэтому у мужчин с бесплодием и/или невынашиванием беременности необходимо проводить оценку биотопа как уретры, так и эякулята.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чаплин, А.В., Ребриков, Д.В., Болдырева, М.Н. Микробиом человека // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 5–13. doi: 10.24075/brsmu.2017-02-01
2. Ворошилина, Е.С., Зорников, Д. ., Паначева, Е.А. Сравнительное исследование микробиоты эякулята методом количественной ПЦР и культуральным методом // Вестник РГМУ. 2019. №1. С. 44–49. doi: 10.24075/vrgmu.2019.009
3. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности. Андрология и генитальная хирургия. 2019;20(2):40-47. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-2-40-47
4. Почерников Д. Г. Мужское бесплодие. // Общая андрология. / Под ред. П.А. Щеплева; научный редактор Н. П. Наумов. – М.: ПрофМед-Пресс; СПб.: Скифия-принт, 2022. С. 11-59.
5. Почерников Д.Г. Простатит. // Общая андрология. / Под ред. П.А. Щеплева; научный редактор Н. П. Наумов. – М.: ПрофМед-Пресс; СПб.: Скифия-принт, 2022. С. 78-100.
6. Почерников Д.Г., Сапожкова Ж.Ю. Тенденции использования ПЦР в обследовании мужчин на инфекции передающиеся половым путем // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 3. С. 18 – 26. doi: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.018-026
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Федеральные клинические рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Москва, 2022. С.126.
8. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. ООО «Российская ассоциация репродукции человека». Женское бесплодие. 2024г.
9. Клинические рекомендации МЗ РФ. Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Мужское бесплодие. 2021г.
10. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2018. 544 с.
11. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
12. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, P. Carvalho [et. al.] // European Association of Urology 2024
13. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Яковлева Л.В., Стрельников А.И., Костерин И.С. Сравнительный анализ выявляемости микроорганизмов в секрете предстательной

железы и эякуляте по результатам бактериологического анализа. Андрология и генитальная хирургия. 2021;22(1):43-51. https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-1-43-51
14. Почерников Д.Г., Гетьман В.В., Постовойтенко Н.Т., Рысев Д.М., Галкина И.С. Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории. Андрология и генитальная хирургия. 2020;21(1):42-48. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-1-42-48
15. Почерников Д.Г., Витвицкая Ю.Г., Болдырева М.Н., Галкина И.С. Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР РВ (пилотное исследование). Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(2): 128-133. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-128-132
16. Ворошилина, Е. С., Зорников, Д. Л., Плотко, Е. Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 42–46. doi: 10.24075/brsmu.2017-02-06
17. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15; 108 Suppl 1: 4680–7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
18. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertil Steril. 2018 Aug;110(3):327-336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
19. Хрянин А. А., Кнорринг Г. Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе // Гинекология. 2021. №1. С. 37—42. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200680
20. Fichorova RN, Morrison CS, Chen PL, Yamamoto HS, Govender Y, Junaid D, Ryan S, Kwok C, Chipato T, Salata RA, Doncel GF. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. PLoS One. 2020 Jan 8;15(1):e0224359. doi: 10.1371/journal.pone.0224359.
21. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Feb;245:143-148. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035
22. Swidsinski S, Moll WM, Swidsinski A. Bacterial Vaginosis-Vaginal Polymicrobial Biofilms and Dysbiosis. Dtsch Arztebl Int. 2023 May 19;120(20):347-354. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0090.
23. Marnach ML, Wygant JN, Casey PM. Evaluation and Management of Vaginitis. Mayo Clin Proc. 2022 Feb;97(2):347-358. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.09.022.
24. Ворошилина Е. С., Плотко Е. Э., Хаютин Л. В., Тищенко Н. А., Зорников Д. Л. Преобладание Lactobacillus iners в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 47–51. doi: 10.24075/brsmu.2017-02-07
25. Chopra C, Bhushan I, Mehta M, Koushal T, Gupta A, Sharma S, Kumar M, Khodor SA, Sharma S. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health. Future Microbiol. 2022 Dec;17:1501-1513. doi: 10.2217/fmb-2022-0112.
26. Kenfack-Zanguim J. Kenmoe S. Bowo-Ngandji A. [et. al.]. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023 Oct;289:9-18. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.013.
27. Herman L. Gardner, M.D. Charles D. Dukes. Haemophilus vaginalis vaginitis. A newly defined specific infection previously classified "nonspecific" vaginitis. TRANSACTIONS OF THE CENTRAL ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, TWENTY-SECOND ANNUAL MEETING ST. LOUIS, MISSOURI, OCTOBER 7, 8, AND 9, 1954| VOLUME 69, ISSUE 5, P962-976, MAY 1955. doi:https://doi.org/10.1016/0002-9378(55)90095-8
28. Vazquez F, Fernández-Blázquez A, García B. Vaginosis. Vaginal microbiota. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019 Nov;37(9):592-601. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2018.11.009.
29. Почерников, Д. Г., Галкина, И. С., Постовойтенко, Н. Т., Герасимов, А. М. Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 37–41. doi: 10.24075/brsmu.2017-02-05
30. Тапильская Н. И., Шахова М. А. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза. Лечащий врач № 2/2018; С. 82-87.
31. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И., Почерникова М.Н. Сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах. Андрология и генитальная хирургия. 2018;19(2):12-20. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-12-20
32. Numanovic N, Ribis S, Cukic J, Nenadic D, Zivanovic A, Sazdanovic P, Ninkovic V, Baskic D. Quantification of Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae and Lactobacillus spp. in bacterial vaginosis. J Infect Dev Ctries. 2021 Sep 30;15(9):1293-1298. doi: 10.3855/jidc.13091.
33. Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., Chen, K.C., Eschenbach, D.A., & Holmes, K.K. (1983). Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. The American Journal of Medicine, 74, 14-22.
34. Wagenlehner FM, Naber KG, Bschleipfer T, Brähler E, Weidner W. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2009 Mar;106(11):175-83. doi: 10.3238/arztebl.2009.0175.
35. Почерников Д.Г., Витвицкая Ю.Г., Болдырева М.Н., Галкина И.С. Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР РВ (пилотное исследование). Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(2): 128-133. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-128-132.
36. Царева А.В. Острый и рецидивирующий цистит. Сложный пациент. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(3):130-133. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-130-133.
37. Nickel JC. Prostatitis. Can Urol Assoc J. 2011 Oct;5(5):306-15. doi: 10.5489/cuaj.11211.
38. Почерников Д.Г., Яковлева Л.В., Стрельников А.Л., Винокуров Е. Ю., Болдин Д.И. Опыт применения лиофилизированного лизата бактерий E. COLI OM-89 (УРО-ВАКСОМ®) у мужчин при асимптомной бактериоспермиии. Урология. 2015; (4):84-9.
39. Почерников Д.Г., Белова А.С., Бабаев Д.В., Стрельников А.И. Особенности выявления патогенных микроорганизмов по данным бактериологического анализа эякулята до и после лечения в ивановском регионе в период с 2015 по 2018г. Сборник тезисов XXI конгресса РОУ, 2021г.
40. Почерников ДГ., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Способ лечения асимптоматической бактериоспермии. Патент RU 2572713
41. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительная оценка эффективности лечения хронического простатита категории IV, обусловленного ENTEROCOCCUS SPP. «Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология» №4 (34).

Вклад авторов
Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Н.Т. Постовойтенко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
М.Н. Почерникова: анализ полученных данных, написание текста статьи.
Authors' contributions
D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.
N.T. Postovoytenko: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.
M.N. Pochernikova: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.Г. Почерников / D.G. Pochernikov: https://orcid.org / 0000-0002-8944-7524
Н.Т. Постовойтенко / N.T. Postovoytenko: https://orcid.org / 0000-0001-7573-6942
М.Н. Почерникова / M.N. Pochernikova: https://orcid.org / 0000-0003-2283-3655

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

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

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

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-97-103

CC BY 4.0

Качество жизни пациентов до и после хирургического удаления конкрементов мочевого пузыря различными способами

Т.Х. Назаров, Д.Н. Мадумаров

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*

Актуальность. Появление камней мочевого пузыря чаще возникает у пожилых пациентов с инфравезикальной обструкцией, что существенно влияет на их качество жизни (КЖ). Выбор методов лечения всегда должен основываться на психологических, функциональных, социальных и экономических аспектах жизни пациентов. Трансуретральная цистолитотрипсия безопасна и эффективна, но сопровождается увеличением частоты осложнений и длительностью операций при крупных камнях, а надлобковая чрескожная цистолитотрипсия представляет собой минимально инвазивную альтернативу лечения.
Цель работы: сравнительный анализ качества жизни пациентов после чрескожной надлобковой цистолитотрипсии и трансуретральной цистолитотрипсии с литолапаксией, оценка влияющих факторов.
Материалы и методы. Обследовано 85 пациентов с цистолитиазом и обструкцией выходного отдела мочевого пузыря, которым было проведено хирургическое лечение (основная группа – чрескожная пункционная цистолитотрипсия, n = 40; контрольная группа – трансуретральная цистолитотрипсия, n = 45). Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, был проведен опросник Study-Short Form – 36 (SF-36) и визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ). Показатели оценены до и после литотрипсии, через 7, 30 дней.
Результаты. В группе сравнения после лечения получены положительные результаты в виде уменьшения болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Обнаружены статистически значимые различия в физическом и психологическом состоянии пациентов по данным опросника SF-36 в разных группах исследования ($p < 0,05$), что подтверждает эффективность примененного лечения в основной группе.
Заключение. Улучшение качество жизни после литотрипсии было выше при чрескожной цистолитотрипсии по сравнению с трансуретральной цистолитотрипсией в динамике исследования. Наличие послеоперационных осложнений и более выраженная послеоперационная боль явились определяющими факторами более низкого качества жизни в контрольной группе.
Ключевые слова: цистолитиаз, инфравезикальная обструкция, перкутанная цистолитотрипсия, трансуретральная цистолитотрипсия, оценка качества жизни.

Подписка и реклама И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com

The quality of life of patients before and after surgical removal of bladder stones in various ways

T.Kh. Nazarov, D.N. Madumarov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 191015 St. Petersburg, Kirochnaya St., 41

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

Background. The choice of treatments should be based on the impact on the psychological, functional, social and economic lives of patients. According to the 2023 European Association of Urology (EAU) Guidelines, transurethral cystolithotripsy is safe and effective, but is associated with an increased complication rate and operating time for large stones. Suprapubic percutaneous cystolithotripsy is a minimally invasive alternative for the treatment of bladder stones and obstructive causes of their formation. Cystolithiasis and its treatment significantly affect the quality of life (QoL) of patients, which is important to evaluate in patients with bladder stones and bladder outlet obstruction after percutaneous and transurethral cystolithotripsy.

Aim of the study: to compare health-related quality of life after surgery with transurethral cystolithotripsy with litholapaxy (TUC) and percutaneous suprapubic cystolithotripsy (PCCL) and to evaluate factors influencing quality of life in patients with urolithiasis.

Material and methods. A total of 85 patients who suffered from cystolithiasis secondary to bladder outlet obstruction and underwent surgical treatment (the main group was percutaneous puncture cystolithotripsy, n = 40; the control group was transurethral cystolithotripsy, n = 45). All patients were administered the Short-Form 36-item survey (SF-36) and Visual Analog Scale for Pain (VAS) to assess health-related quality of life at four timepoints: before and after surgery, 1 week after, and 1 month after lithotripsy. Stone-free rates, complications, and analgesic requirements were evaluated to compare the effects of the two procedures on HRQoL.

Results. After treatment, in the main group there was a statistically significant decrease in the level of pain on the VAS scale compared to the control group ($p<0.05$). According to the SF-36 questionnaire, statistically significant differences in the physical and psychological functioning of patients in different study groups were also revealed ($p<0.05$), which confirms the effectiveness of the treatment used in the main group.

Conclusion. Quality of life after lithotripsy was higher in PCCL compared with TUC in the dynamics of the study. The presence of postoperative complications and greater postoperative pain appeared to be determinants of lower quality of life in the TUC group.

Keywords: cystolithiasis, bladder outlet obstruction, lithotripsy, transurethral cystolithotripsy, percutaneous cystolithotripsy, quality of life assessment.

Введение

Эпидемиология мочекаменной болезни свидетельствует, что данная нозология имеет один из наиболее высоких показателей распространенности в структуре заболеваний мочеполового тракта и характеризуется частым возникновением рецидивов [1, 2]. Она занимает 2-е место среди урологических заболеваний и составляет 30–45% заболеваний мочеполовой системы [3].

Данное заболевание в большинстве случаев локализуется в чашечно-лоханочной системе почек, мочеточниках, однако среди некоторых групп пациентов также встречаются конкременты мочевого пузыря. Образование конкрементов в мочевом пузыре представляет собой малоизученную, но достаточно распространенную проблему, с которой ежедневно сталкиваются специалисты урологического профиля. Появление камней мочевого пузыря, которые проявляются в результате изменения физико-химических свойств мочи, чаще возникает у пациентов пожилого возраста с доброкачественной гиперплазией простаты, при этом ее степень тяжести определяет риск цистолитиаза [4].

Хирургические методы лечения камней в мочевом пузыре включают в себя разнообразные подходы, такие как открытая хирургия, лапароскопическая техника, роботизированная лапароскопия, экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, а также эндоскопические методы, такие как трансуретральная или чрескожная хирургия. Открытая надлобковая цистолитотомия хотя и демонстрирует успешные результаты, сопровождается необходимостью катетеризации и увеличенным периодом пребывания в стационаре как у взрослых, так и у детей по сравнению с другими методами удаления камней [5].

Согласно Руководству Европейской ассоциации урологов (EAU) 2023, как у взрослых, так и у детей трансуретральная цистолитотрипсия обеспечивает одинаковые высокие показатели отсутствия камней и, по-видимому, безопасна [6]. Однако данная методика сложна при обструкции нижних мочевых путей, стриктурах уретры, характеризуется увеличением частоты осложнений и продолжительности операции при цистолитиазе с большими размерами конкрементов [6–8]. Цистолитотрипсия с надлобковым доступом через кожу – безопасная, минимально инвазивная альтернатива лечению крупных камней мочевого пузыря [9, 10]. Данная методика используется, если трансуретральная операция невозможна или связана с высоким риском стриктуры уретры (например, маленькие дети, пациенты с предыдущей реконструкцией уретры, пациенты с травмой спинного мозга) [6, 11–12].

Высокая распространенность рецидивирующего камнеобразования, что, в свою очередь, связано с увеличением заболеваемости и госпитализаций, позволяет предположить, что мочекаменная болезнь может быть серьезной проблемой для здоровья, оказывающей существенное влияние на КЖ больных, которое является многогранным понятием, включает в себя психосоциальный и физический статус, а также биоэтический принцип автономии пациента. Любое заболевание оказывает влияние на качество жизни, которое может быть оценено исходя из субъективного мнения пациента, а также при помощи специальных опросников [13]. Лишь несколько исследований изучали качество жизни у пациентов, перенесших литотрипсию по поводу мочекаменной болезни, и ни одно из них не оценивало КЖ у больных с цистолитиазом и инфравезикальной обструкцией после надлобковой чрескожной цистолитотрипсии и трансуретральной цистолитотрипсии с литолапаксией, несмотря на высокую распространенность, пик заболеваемости у социально активного поколения, выраженную симптоматику и высокую частоту рецидивов. Таким образом, мы разработали данное исследование с целью оценки качества жизни пациентов с применением визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), анкет-опросников SF-36, а также проанализировали факторы, имеющие выраженное влияние на качество жизни пациентов.

Материалы и методы

В исследование было включено 85 пациентов мужского пола с цистолитиазом и инфравезикальной обструкцией, которые проходили лечение на базах кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, преимущественно в клинической больнице Петра Великого, на протяжении 5 лет. Средний возраст участников составил 69,1±15 лет (в диапазоне от 23 до 94 лет).

Каждому пациенту было проведено стандартное обследование перед хирургическим вмешательством, а также через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца после литотрипсии. Оценивались как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения, осложнения, клинико-лабораторные показатели крови и мочи, биохимические параметры крови, маркеры воспаления, а также проводился посев мочи на флору. Для диагностики использовались лучевые методы, включая рентгенографию органов мочевыделительной системы, УЗИ мочевого пузыря и мультиспиральную компьютерную томографию [14, 15].

Пациенты были разделены на основную и контрольную группу, что составило 40 и 45 человек соответственно. Пациенты основной группы получали лечение по запатентованному нами методу чрескожной

цистолитотрипсии (патент на изобретение №2776963 от 29.07.2022 г.), суть которого состоит в последовательном введении в мочевой пузырь троакара под ультразвуковым контролем, установку Амплац-трубки по страховому проводнику, далее под контролем нефроскопа проведение лапароскопического мешка со струной с эффектом памяти, с последующим помещением конкрементов в лапароскопический мешок с дальнейшей цистолитотрипсией. Контрольная группа была пролечена с помощью трансуретральной цистолитотрипсии с литолапаксией. При выборе тактики ведения пациентов учитывались современные клинические рекомендации [6, 16,17], показания к оперативному лечению, такие как выраженный болевой синдром, нарушение функции почек, обструкция верхних мочевых путей. Во время хирургического лечения применялись аппараты для контактной литотрипсии Fiberlase U2, IPG, Karlstorz «Calculase», EMS «Swiss LitoClast Master TH» и эндоскопические инструменты (уретро-, цисто-, уретеро- и нефроскоп).

Оценка качества жизни проводилась при помощи опросников SF36 [18] и шкалы боли ВАШ [19], изучалось влияние различных потенциально значимых признаков, таких как возраст пациента, характеристика камня (его размер, плотность). Оценка проводилась до операции и после нее, а также через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца после лечения.

Опросник SF-36 был разработан и проверен как общая краткая шкала для измерения качества жизни, связанного со здоровьем, широко примененяется для оценки важных показателей качества жизни в исследовании медицинских результатов. SF-36 состоит из восьми шкал: физическая активность, физическая и телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальная адаптация, эмоциональная роль и психическое здоровье; с двумя сводными компонентами и диапазоном от 0 до 100, где максимальные значения указывают на наиболее высокий уровень качества жизни, что было построено для суммирования физических и психических компонентов. Одним из основных преимуществ использования SF-36 является то, что он позволяет сравнивать показатели качества жизни с показателями в разных группах.

Для формирования базы данных использовался пакет программ Microsoft Excel 2010. Математическая и статистическая обработка данных исследования выполнялась также с помощью Microsoft Excel 2010. Полученные показатели были подвержены качественному и количественному анализу со статистической обработкой данных, которые были представлены в работе. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке клинических факторов до и после лечения, которые определяли структуру баллов

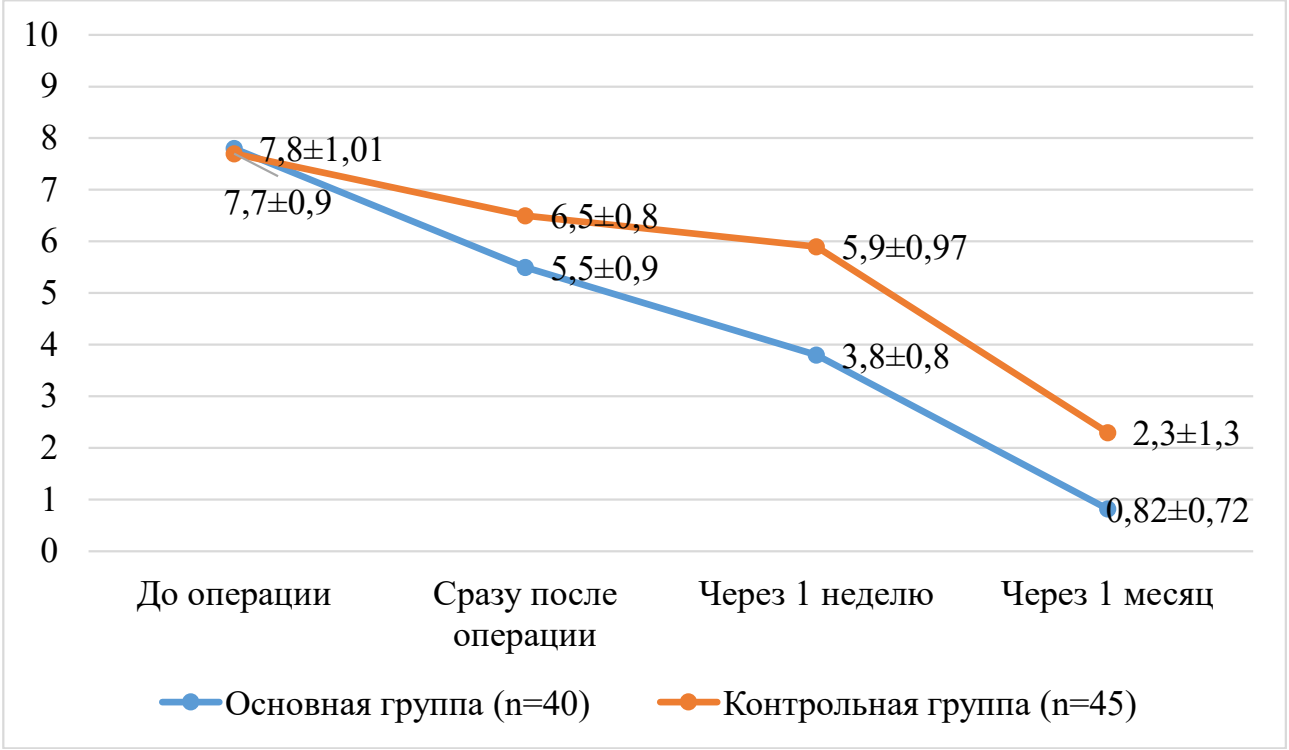


Рисунок 1. *Динамика качества жизни пациентов с цистолитиазом до и после оперативного лечения по шкале ВАШ в основной и контрольной группах исследования*

опросников качества жизни, в ходе исследования было выявлено, что возраст пациента и размер конкрементов являются определяющими факторами, влияющими на качество жизни.

В основной группе, где изучались показатели пациентов, перенесших оперативное лечение по запатентованной методике, средний показатель по шкале ВАШ на момент до операции составил 7,8±1,01. В то же время, в контрольной группе данный показатель составил 7,7±0,9. В основной группе после операции было отмечено выраженное уменьшение болевого синдрома по ВАШ (5,5±0,9), что характеризует исследуемую методику как менее травматичную. В контрольной группе, где использовались стандартные методы лечения, снижение показателя ВАШ было менее выраженным и составило 6,5±0,8. Сравнение показателей послеоперационного снижения боли между группами показывает статистически значимую разницу ($p < 0,01$).

Далее была проведена оценка результатов шкалы ВАШ через 1 неделю после лечения. В основной группе средний показатель составил 3,8±0,8, в контрольной – 5,9±0,97, $p < 0,05$ указывает на то, что разница между двумя группами статистически значима. Через 1 месяц были получены результаты 0,82±0,72 и 2,3±1,3 соответственно ($p < 0,05$). Данные пациентов через месяц указывают на длительный и стойкий положительный эффект лечения. Полученные данные продемонстрированы на рисунке 1.

Различия между изучаемыми группами после оперативного вмешательства достоверны ($p < 0,05$).

В группе сравнения после лечения было отмечено уменьшение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале ($p < 0,05$) в отличие от контрольной группы. На первой неделе после операции пациенты, прошедшие лечение по запатентованному авторами методу чрескожной цистолитотрипсии, демонстрировали более высокие показатели качества жизни в отношении боли, по сравнению с пациентами после трансуретральной цистолитотрипсии с литолапаксией. Это, возможно, обусловлено травматизацией уретры и предстательной железы из-за трансуретрального доступа по сравнению с чрескожным доступом, необходимостью применения уретрального катетера после операции и последствиями наркоза. Это подтверждает эффективность примененного лечения при анализе КЖ в основной группе, что демонстрирует значительное снижение болевого синдрома по сравнению с контрольной группой.

Согласно данным опросника SF-36, также были выявлены различия физического и психологического состояния пациентов в разных группах исследования ($p < 0,05$). До оперативного лечения пациенты основной группы показали результат 43,3±3,9, схожие показатели с контрольной группой – 43±3,7. По данным SF-36 опросника, положительная тенденция улучшения качества жизни среди пациентов после

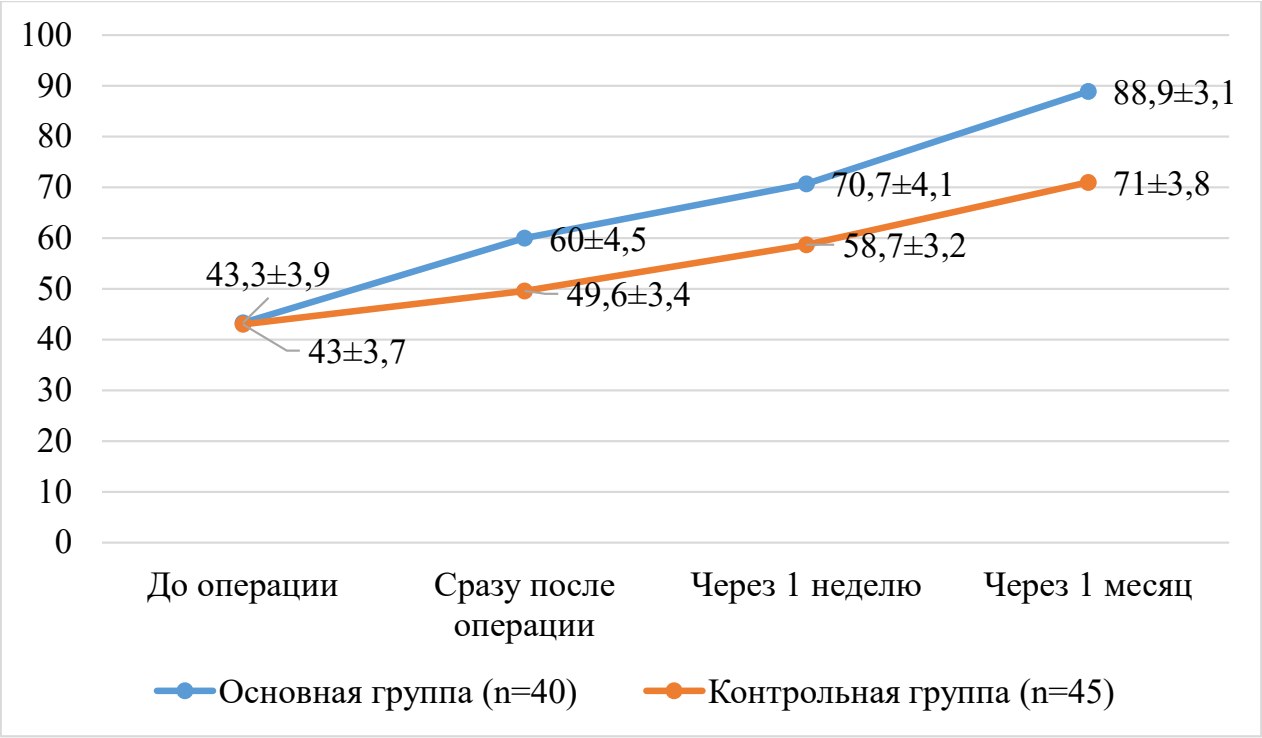


Рисунок 2. *Динамика качества жизни пациентов с цистолитиазом до и после оперативного лечения по шкале SF-36 в основной и контрольной группах исследования*

оперативного лечения по поводу камней мочевого пузыря отмечалась в обеих группах. Подробные данные представлены на рисунке 2.

Различия между изучаемыми группами после оперативного вмешательства достоверны ($p < 0,05$).

Малоинвазивность оперативной методики приводит к скорейшему восстановлению пациента, что отображается на выраженности улучшения КЖ во многих сферах жизни. Лечение по запатентованному нами методу чрескожной цистолитотрипсии имеет более высокий показатель КЖ по сравнению с традиционным лечением, что может быть связано с быстротой методики, оперативным доступом, отсутствием необходимости в катетеризации. Согласно полученным данным, пациенты основной группы имели меньшее количество послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой. Было отмечено 8 случаев гематурии (20%) и ни одного случая стриктуры уретры. В то же время в группе контроля было 34 случая гематурии (75,5%), 2 (4,4%) стриктур уретры, 29 (64,4%) уретрорагий и 1 случай (2,2%) перфораций стенки мочевого пузыря.

Выводы

Таким образом, в основной группе после лечения было отмечено уменьшение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале ($p < 0,05$) в отличие от контрольной группы. В группе пациентов, которые получили лечение по авторской методике цистолитотрипсии чрескожным надлобковым доступом, в первые 7 дней после оперативного вмешательства были получены более положительные результаты в отношении показателей качества жизни, болевого синдрома, по сравнению с группой пациентов, прошедших трансуретральную цистолитотрипсию с литолапаксией ($p < 0,05$). Это может быть связано с меньшей инвазивностью чрескожной методики и меньшим количеством послеоперационных осложнений. Также были выявлены статистически значимые различия в физическом и психологическом функционировании пациентов по данным опросника SF-36 в разных группах исследования ($p < 0,05$), что подтверждает эффективность примененного лечения в основной группе.

Предложенный метод действительно имеет место в хирургии удаления камней мочевого пузыря, так как позволяет сократить время операции, избежать ряд интра- и послеоперационных осложнений и необходимости введения пациента в наркоз, что особенно важно у коморбидных пациентов с осложненным анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Novikov, A. Epidemiology of stone disease in the russian federation and post-soviet era / A. Novikov, T. Nazarov, V. Y. Startsev // Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice. – London: Springer-Verlag London Ltd, 2012. – P. 97-105. – DOI 10.1007/978-1-4471-4387-1_13.
2. Васильев А.Г., Тагиров Н.С., Назаров Т.Х. и др. Современные аспекты этиологии и патогенеза мочекаменной болезни // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С.101-109. [Vasiliev A.G., Tagirov N.S., Nazarov T.Kh. and others. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of urolithiasis. Pediatrician. – 2014. – T. 5, No. 3. – P. 101-109].
3. Papatsoris AG, Varkarakis I, Dellis A, Deliveliotis C. Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy. Urol Res. 2006 Jun; 34(3):163-7. doi: 10.1007/s00240-006-0045-5. Epub 2006 Feb 10. PMID: 16470391.
4. Назаров, Т. Х. Физико-химические основы камнеобразующих свойств мочи // Урология. – 2007. – № 5. – С. 75-78. [Nazarov, T. Kh. Physico-chemical basis of stone-forming properties of urine // Urology. – 2007. – No. 5. – P. 75-78].
5. Назаров Т.Х., Рычков И.В., Николаев В.А., и др. Исторические и современные методы лечения пациентов с камнями мочевого пузыря с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Андрология и генитальная хирургия 2021;22(2):13–23. [Nazarov T.H., Rychkov I.V., Nikolaev V.A., et al. Historical and modern methods of treatment of patients with bladder stones with benign prostatic hyperplasia. Andrologija i genital'naja hirurgija 2021; 22(2):13–23. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-13-23
6. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
7. Tugcu V, Polat H, Ozbay B, Gurbuz N, Eren GA, Tasci AI. Percutaneous versus transurethral cystolithotripsy. J Endourol. 2009 Feb;23(2):237-41. doi: 10.1089/end.2008.0455. PMID: 19196058.
8. Aron M, Goel R, Gautam G, Seth A, Gupta NP. Percutaneous versus transurethral cystolithotripsy and TURP for large prostates and large vesical calculi: refinement of technique and updated data. Int Urol Nephrol. 2007;39(1):173-7. doi: 10.1007/s11255-005-0247-8. PMID: 17273902.
9. Kumar A, Dalela D, Dalela D, Goel A, Paul S, Sankhwar SN. The twin amplatz sheath method: a modified technique of percutaneous cystolithotripsy for large bladder stones in female patients. J Surg Tech Case Rep. 2013 Jul; 5(2):109-11. doi: 10.4103/2006-8808.128757. PMID: 24741433; PMCID: PMC3977324.
10. Sakhaei S, Fallah-Karkan M, Razzaghi M, Kazemzadeh Azad B, Aliakbari F. Retrograde-Assisted Percutaneous Cystolitholapaxy Versus Transurethral Cystolithotripsy With Holmium-YAG Laser: A Retrospective Study. J Lasers Med Sci. 2019 Fall; 10(Suppl 1):S54-S58. doi: 10.15171/jlms.2019.S10. Epub 2019 Dec 1. PMID: 32021674; PMCID: PMC6983873.
11. Ikari O, Netto NR Jr, D'Ancona CA, Palma PC. Percutaneous treatment of bladder stones. J Urol. 1993 Jun;149(6):1499-500. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36426-1. PMID: 7684791.
12. Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB. Bladder Stones. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28722973.
13. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Mosconi P, Rasmussen NK, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplège A; IQOLA Project Group. Health-related quality of

life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Qual Life Res. 2004 Mar;13(2):283-98. doi: 10.1023/b:qure.0000018472.46236.05. PMID: 15085901.
14. Назаров Т.Х., Комяков Б.К., Рычков И.В. и др. Роль маркеров острого повреждения почек при проведении литотрипсии конкрементов высокой плотности. Урология 2019; 1:23–7. [Nazarov T.Kh. Komyakov B.K., Rychkov I.V. et al. Role of biomarkers of acute kidney damage during lithotripsy of high-density stones. Urologiya = Urology 2019; 1:23–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.1.23-27.
15. Назаров Т.Х., Рычков И.В., Лебедев Д.Г. и др. Сравнительный анализ данных двухэнергетического компьютерного томографа и результатов минералогического исследования мочевых камней при уролитиазе // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 2(9). – С.54-58. [Nazarov T.Kh., Rychkov I.V., Lebedev D.G. et al. Comparative analysis of dual-energy computed tomography data and the results of mineralogical examination of urinary stones in urolithiasis. Radiation diagnostics and therapy. – 2018. – No. 2(9). – pp. 54-58]. DOI 10.22328/2079-5343-2018-9-2-54-58.
16. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 345. [Urologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii / pod red. Ju.G. Aljaeva, P.V. Glybochko, D.Ju. Pushkarja. – M.: GJeOTAR-Media, 2015. – 345. (In Russ.)]
17. Назаров Т.Х., Топузов М.Э, Рычков И.В. и др. Камни мочевого пузыря: патогенез, диагностика и лечение. Учебное пособие. — СПб.: Издательство ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2023. – с.61 [Nazarov T.H., Topuzov M.Je, Rychkov I.V., et al. Kamni mochevogo puzyrja: patogenez, diagnostika i lechenie. Uchebnoe posobie. — SPb.: Izdatel'stvo FGBOU VO SZGMU im. I.I.Mechnikova, 2023. – s.61 (In Russ.)].
18. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1993.
19. Hawker G. A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 Suppl 11:S240-S252. doi:10.1002/acr.20

Вклад авторов

Т.Х. Назаров: разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Д.Н. Мадумаров: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, обзор и анализ публикацией по теме статьи.

ORCID авторов

Т.Х. Назаров / T.Kh. Nazarov: https://orcid.org/0000-0001-9644-720X
Д.Н. Мадумаров / D.N. Madumarov: https://orcid.org/0000-0002-1469-2023X

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

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

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-104-112

Оценка кумулятивной эффективности совместного назначения препаратов «Сперотон» и «Синергин» у пациентов с мужским бесплодием

С.И. Гамидов[1], А.Ю Попова[1], Т.В Шатылко[1], Т.Б. Бицоев[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117198, Москва, ул. Академика Опарина, 4;
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Контакты: Шатылко Тарас Валерьевич, *dialectic.law@gmail.com*

Введение. Бесплодие — серьезная проблема современной медицины, затрагивающая 15% супружеских пар во всем мире. В 25-87% случаев мужской фактор бесплодия обусловлен окислительным стрессом. Эффективным способом устранения оксидативного стресса является использование антиоксидантных добавок. На сегодняшний день остается открытым вопрос о влиянии комбинированных препаратов – какие именно компоненты и в каких пропорциях способны обеспечить оптимальный терапевтический эффект. Целью данного исследования стало изучение влияния комплексов «Сперотон» и «Синергин» по отдельности и в комбинации друг с другом на основные показатели спермограммы и показатели дополнительных спермиологических тестов.

Материалы и методы. В исследование вошли 90 пациентов, возраст которых составил от 25 до 45. В первой группе 30 пациентов получали препарат «Сперотон» по 1 саше в сутки на протяжении 3 месяцев, во второй группе 30 пациентов получали препарат «Синергин» по 2 капсулы в сутки на протяжении 3 месяцев, в третьей группе 30 пациентов получали оба препарата в заданной дозировке. На момент включения в исследование и через 3 месяца терапии пациентам выполнялась спермограмма, оценка индекса фрагментации ДНК сперматозоидов и уровня генерации активных форм кислорода.

Результаты. У пациентов, принимавших препарат «Сперотон», наблюдался умеренный положительный эффект в отношении концентрации сперматозоидов, отмечалось увеличение подвижности сперматозоидов, а также значительное снижение генерации активных форм кислорода и, соответственно, индекса фрагментации ДНК. Комплекс «Синергин» в виде монотерапии приводил к умеренному повышению концентрации и подвижности сперматозоидов, но практически не влиял на результаты дополнительных функциональных тестов. Комбинированная терапия («Сперотон» и «Синергин») превзошла оба вида монотерапии по влиянию на количество сперматозоидов (средний показатель увеличился с 62,4 млн до 100 млн), общее количество подвижных сперматозоидов (с 11,38 млн до 34 млн), индекс фрагментации ДНК (с 21% до 7%) и уровень генерации активных форм кислорода (с 66,09мВ до 17,64мВ).

Заключение. Антиоксидантные комплексы обладают положительным эффектом в отношении разных спермиологических показателей. Комбинация препаратов «Сперотон» и «Синергин» оказывает максимально выраженное влияние на интенсивность оксидативного стресса и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, а также на базовые показатели спермограммы.

Ключевые слова: мужское бесплодие, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, «Сперотон», «Синергин», спермограмма.

Evaluation of the cumulative efficacy of the combined administration of «Speroton» and «Sinergin» in patients with male infertility

S.I. Gamidov[1, 2], A.Yu. Popova1, T.V. Shatylko[1], T.B. Bitsoev[2]

[1] Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology 117997, Russian Federation, Moscow, 4 Oparina St.;
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, 8 Trubetskaya St. bldg. 2

Contacts: Shatylko T.V. , *dialectic.law@gmail.com*

Introduction. Infertility is a serious problem of modern medicine, affecting 15% of couples worldwide. In 25-87% of cases, the male factor of infertility is mediated by oxidative stress. An effective way to eliminate oxidative stress is the use of antioxidant supplements. To date, the question remains open about the effect of combined drugs – which components and in what proportions can provide the optimal therapeutic effect. The purpose of this study was to evaluate the effect of the «Speroton» and «Sinergin» complexes separately and in combination with each other on bulk semen analysis parameters and accessory spermiological tests.
The patient was asymptomatic and the lesion was accidental finding on the CT scan.

Materials and methods. The study included 90 patients, whose ages ranged from 25 to 45. In the first group, 30 patients received «Speroton» 1 sachet per day for 3 months, in the second group, 30 patients received «Sinergin» 2 capsules per day for 3 months, in the third group, 30 patients received both drugs at the prescribed dosage. At the time of inclusion in the study and after 3 months of therapy, patients underwent a semen analysis, an assessment of the index of sperm DNA fragmentation and the level of generation of reactive oxygen species.

Results. In patients taking «Speroton», a moderate positive effect was observed with respect to sperm concentration, an increase in sperm motility was noted, as well as a significant decrease in the generation of reactive oxygen species and, accordingly, the DNA fragmentation index. The «Sinergin» complex in the form of monotherapy led to a moderate increase in sperm concentration and motility, but had practically no effect on the results of additional functional tests. Combination therapy («Speroton» and «Sinergin») surpassed both types of monotherapy in terms of its effect on the number of spermatozoa (the average increased from 62.4 million to 100 million), the total number of motile spermatozoa (from 11.38 million to 34 million), the DNA fragmentation index (from 21% to 7%) and the level of generation of reactive oxygen species (from 66.09 mV to 17.64 mV).

Conclusion. Antioxidant complexes have a positive effect on various spermological parameters. The combination of «Speroton» and «Sinergin» has the most pronounced effect on the intensity of oxidative stress and the index of fragmentation of sperm DNA, as well as on the basic parameters of the spermogram.

Keywords: Male infertility, Oxidative stress, Antioxidant therapy, «Speroton», «Sinergin», Spermogram.

Введение

Бесплодие — серьезная проблема современной медицины, затрагивающая 15% супружеских пар во всем мире [1]. Порядка 50% этих случаев связаны с мужским фактором, и считается, что каждый двадцатый мужчина имеет репродуктивные нарушения [2]. К мужской субфертильности может приводить множество различных заболеваний и состояний, что вызывает окислительный дисбаланс в организме [1]. При этом окислительный стресс негативно влияет на сперматогенез, что вызывает бесплодие, обусловленное мужским фактором от 25% до 87% случаев [3]. Под окислительным стрессом в репродуктивной андрологии понимают преодоление естественной антиоксидантной защиты спермы активными формами кислорода (АФК) с развитием повреждений сперматозоидов [4]. Выделяют два основных механизма воздействия АФК на мужские половые клетки: во-первых, нарушение целостности клеточной мембраны, что влияет на подвижность сперматозоидов и способность их сливаться с ооцитом, и, во-вторых, повреждение ДНК сперматозоидов [5]. Известно, что целостность ДНК сперматозоидов является одним из основных факторов, определяющих нормальное оплодотворение и рост эмбриона при естественном и искусственном зачатии [6]. Эффективным способом устранения оксидативного стресса является использование антиоксидантных добавок [7, 8]. Основными антиоксидантами, изучаемыми в клинических исследованиях в рамках мужского бесплодия, являются L-карнитин, витамин Е, витамин С, каротиноиды, убихинон, фолиевая кислота, цинк и селен [8–11]. Остается открытым вопрос об относительных преимуществах комбинированных препаратов и высокодозных монопрепаратов. Также до сих пор остается открытым вопрос о влиянии комбинированных препаратов – какие именно компоненты и в каких пропорциях способны обеспечить оптимальный терапевтический эффект. А учитывая многообразие биологически активных добавок, применяемых у субфертильных мужчин, для выяснения этого вопроса потребуется, вероятно, проведение десятков проспективных клинических исследований.

Чтобы оценить целесообразность многокомпонентных назначений (>10 компонентов) в рамках терапии мужского бесплодия, мы провели исследование, целью которого было изучение влияния комплексов «Сперотон» и «Синергин» по отдельности и в комбинации друг с другом на основные показатели спермограммы и показатели дополнительных спермиологических тестов.

Материалы и методы

Исследование с участием мужчин из бесплодных пар было проведено в условиях отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Критерии включения:

- Мужской пол.
- Возраст от 18 до 60 лет.
- Отсутствие беременности у партнерши в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции.
- Лабораторно подтвержденное повышение уровня генерации АФК в сперме.
- Подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения:

- Обструкция семенных путей.
- Гипогонадизм, гиперпролактинемия.
- Крипторхизм в анамнезе.
- Наличие варикоцеле на момент включения в исследование.
- Наличие лабораторных признаков инфекции добавочных половых желез на момент включения в исследование.
- Тяжелая олигозооспермия (<10 млн/мл) и азооспермия.
- Аллергия на компоненты исследуемых препаратов.

В исследование вошли 90 пациентов, возраст которых составил от 25 до 45 лет (медиана – 35 лет, межквартильный интервал [МКР]: 30-41). В первой группе 30 пациентов получали препарат «Сперотон» по 1 саше в сутки на протяжении 3 месяцев, во второй группе 30 пациентов получали препарат «Синергин» по 2 капсулы в сутки на протяжении 3 месяцев, в третьей группе 30 пациентов получали оба препарата в заданной дозировке. На момент включения в исследование и через 3 месяца терапии пациентам выполнялась спермограмма, оценка индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (TUNEL) и уровня генерации активных форм кислорода.

Шесть пациентов не вошли в финальный анализ в связи с тем, что не явились вовремя на контрольный визит.

Учитывая ненормальный характер распределения данных, подтвержденный с помощью теста Шапиро–Уилка, статистический анализ проводился с использованием тестов Уилкоксона (для сравнения исходных и финальных показателей) и Краскела–Уоллиса (для сравнения результатов лечения в трех группах).

Результаты

Результаты сравнения показателей спермограммы и дополнительных спермиологических тестов у пациентов до и после 3 месяцев приема препарата «Сперотон» представлены в таблице 1. Как и ожидалось,

Таблица 1. *Динамика показателей спермограммы на фоне приема препарата «Сперотон»*

	Визит 1	Визит 2	p
Объем эякулята (мл)	3.2 [2,4-3,6]	3 [2,1-3,5]	0,61
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	24 [14-35]	27 [21-36]	0,015
Количество сперматозоидов (млн)	67,2 [40,7-96.2]	76 [54,6-99]	0,582
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%)	20 [14-26]	30 [22-32]	< 0,001
Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	11,09 [6,08-18,94]	17,6 [13,68-31,62]	0,001
Доля подвижных сперматозоидов (%)	24 [20-28]	33 [25-38]	< 0,001
Количество подвижных сперматозоидов (млн)	13,96 [8,28-18,97]	25,6 [14,44-40,05]	< 0,001
Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%)	2 [1-3]	3 [1-3]	0,134
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (%)	22 [17-25]	10 [8-15]	< 0,001
Уровень генерации активных форм кислорода (мВ)	52,49 [29,47-67,38]	39,44 [24,64-45,92]	0,019

Таблица 2. *Динамика показателей спермограммы на фоне приема препарата «Синергин»*

	Визит 1	Визит 2	p
Объем эякулята (мл)	3,2 [2,9-3,87]	2,6 [2,3-3,9]	0,141
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	22 [16,5-35]	29 [20-36,25]	0,016
Количество сперматозоидов (млн)	78.4 [47,9-100,9]	73 [52,8-115,3]	0,582
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%)	18,5 [15-23]	23 [18-31,75]	< 0,001
Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	15,22 [6,72-18,45]	17,76 [10,6-28,42]	0,012
Доля подвижных сперматозоидов (%)	22,5 [20-27]	26 [23,25-33,5]	< 0,001
Количество подвижных сперматозоидов (млн)	18,05 [10,33-22,34]	21,32 [11,85-30,25]	0,052
Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%)	2 [1-3]	3 [2-3]	0,312
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (%)	18.5 [16-24]	19,5 [12,25-25,75]	1,000
Уровень генерации активных форм кислорода (мВ)	78,11 [43,24-105,7]	74.11 [52,47-91,8]	0,81

наблюдался умеренный, но статистически значимый положительный эффект в отношении концентрации сперматозоидов. Отмечалось увеличение подвижности сперматозоидов, а также значительное снижение генерации активных форм кислорода и, соответственно, индекса фрагментации ДНК.

В таблице 2 представлены результаты сравнения показателей спермограммы и дополнительных спермиологических тестов у пациентов до и после 3 месяцев приема препарата «Синергин». В виде монотерапии комплекс «Синергин» приводил к умеренному повышению концентрации и подвижности сперма-

Таблица 3. *Динамика показателей спермограммы на фоне приема комбинации препаратов «Сперотон» и «Синергин»*

	Визит 1	Визит 2	p
Объем эякулята (мл)	3 [1,9-3,9]	3,1 [2,6-3,8]	0,307
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	25 [15-33]	33 [28-44]	0,008
Количество сперматозоидов (млн)	62,4 [39-92,4]	100 [85,8-129]	0,004
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%)	18 [12-21]	28 [18-34]	< 0,001
Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	9,79 [6,16-16,2]	27,75 [13,8-38,64]	< 0,001
Доля подвижных сперматозоидов (%)	22 [14-26]	34 [28-36]	< 0,001
Количество подвижных сперматозоидов (млн)	11,38 [7,78-20,33]	34 [18,72-46,37]	< 0,001
Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%)	3 [2-4]	3 [2-3]	0,478
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (%)	21 [17-25]	7 [3-12]	< 0,001
Уровень генерации активных форм кислорода (мВ)	66,09 [38,54-85,68]	17,64 [7,56-24,62]	< 0,001

Таблица 4. *Сравнительная оценка спермиологических показателей после 3 месяцев терапии*

	«Сперотон»	«Синергин»	Комбинация	p
Объем эякулята (мл)	3 [2,1-3,5]	2,6 [2,3-3,9]	3,1 [2,6-3,8]	0,45
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	27 [21-36]	29 [20-36,25]	33 [28-44]	0,101
Количество сперматозоидов (млн)	76 [54,6-99]	73 [52,8-115,3]	100 [85,8-129]	0,012
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%)	30 [22-32]	23 [18-31,75]	28 [18-34]	0,348
Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	17,6 [13,68-31,62]	17,76 [10,6-28,42]	27,75 [13,8-38,64]	0,141
Доля подвижных сперматозоидов (%)	33 [25-38]	26 [23,25-33,5]	34 [28-36]	0,133
Количество подвижных сперматозоидов (млн)	25,6 [14,44-40,05]	21,32 [11,85-30,25]	34 [18,72-46,37]	0,049
Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%)	3 [1-3]	3[2-3]	3 [2-3]	0,951
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (%)	10 [8-15]	19,5 [12,25-25,75]	7 [3-12]	< 0,001
Уровень генерации активных форм кислорода (мВ)	39,44 [24,64-45,92]	74,11 [52,47-91,8]	17,64 [7,56-24,62]	< 0.001

тозоидов, но практически не влиял на результаты дополнительных функциональных тестов.

В таблице 3 представлены результаты сравнения показателей спермограммы и дополнительных спермиологических тестов у пациентов до и после 3 месяцев приема комбинации препаратов «Сперотон» и «Синергин». Такая терапия привела к существенному улучшению по всем изучаемым показателям, за исключением объема эякулята и морфологии сперматозоидов.

На рисунках 1–3 представлена частота олигозооспермии, астенозооспермии и повышения индекса фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов, получавших «Сперотон», «Синергин» или комбинацию этих препаратов. Все три режима применения антиоксидантов характеризовались значимой эффективностью, хотя по этим графикам тяжело делать вывод об их сопоставимости.

Результаты сравнения спермиологических показателей при разных режимах антиоксидантной терапии показаны в таблице 4. Комбинированная терапия («Сперотон» и «Синергин») превосходила оба вида

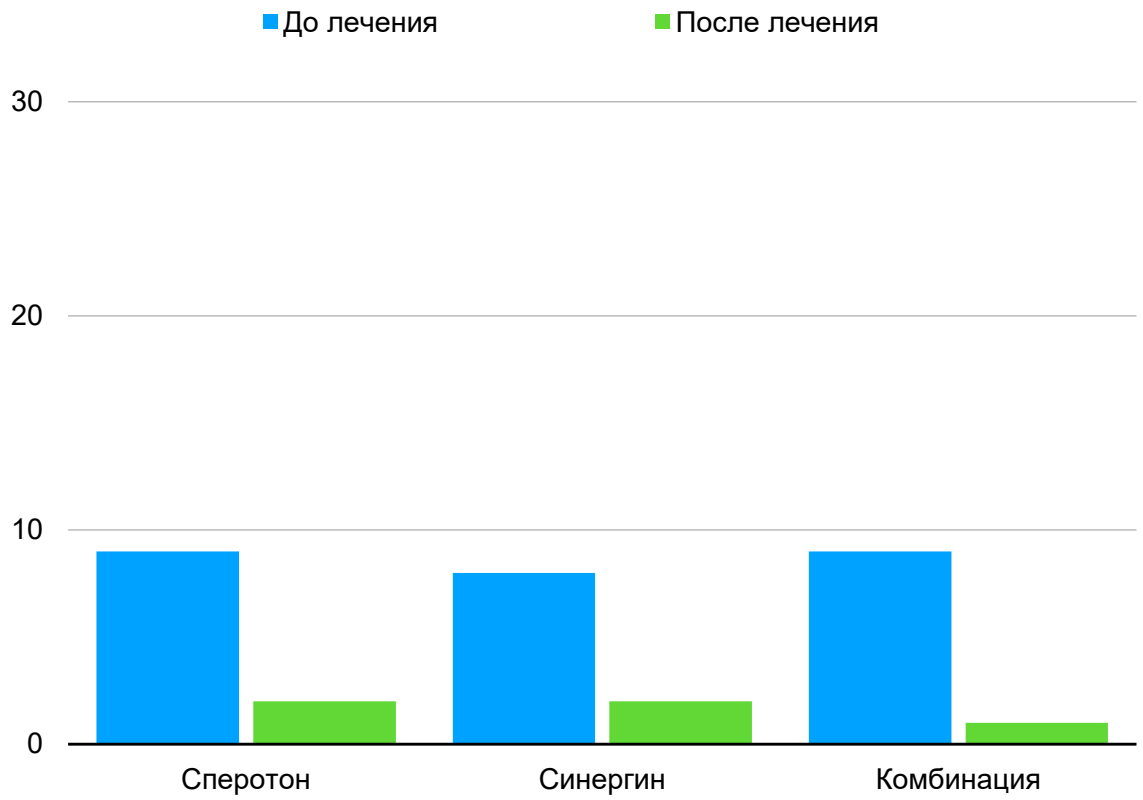


Рисунок 1. *Частота встречаемости олигозооспермии до и после 3 месяцев терапии*

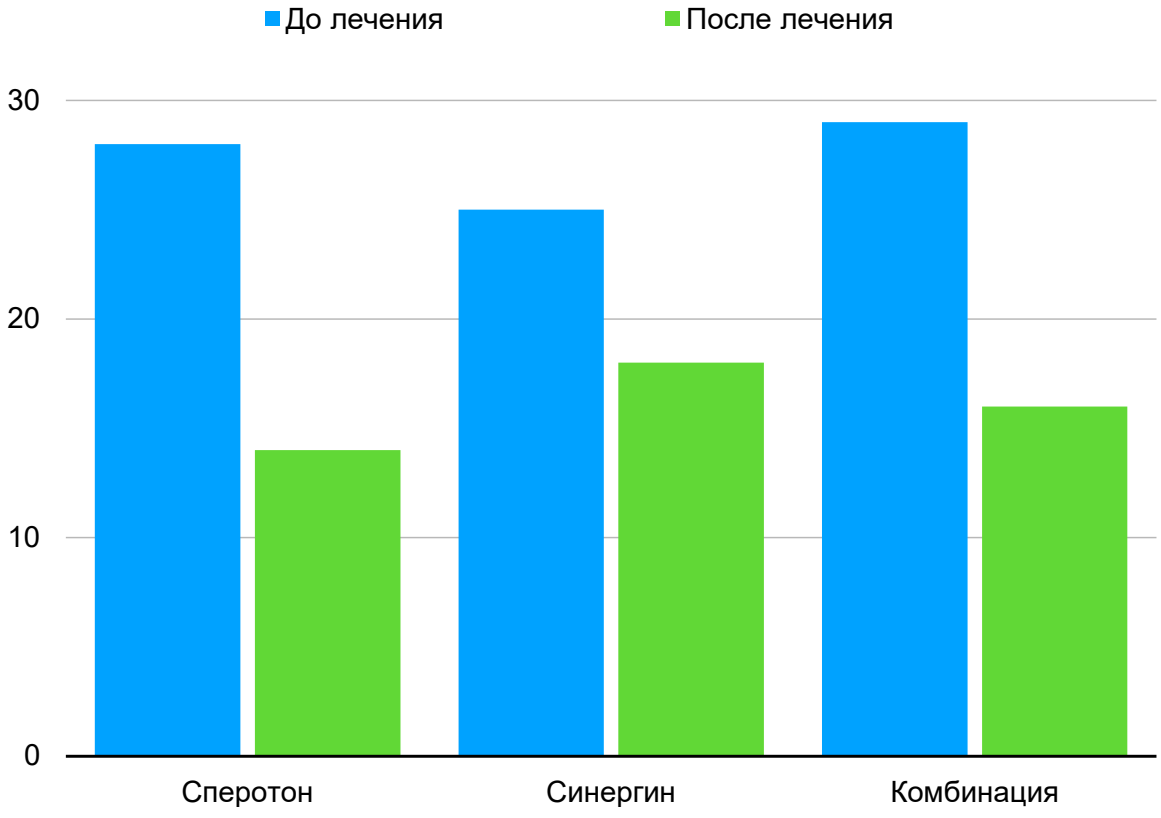


Рисунок 2. *Частота встречаемости астенозооспермии до и после 3 месяцев терапии*

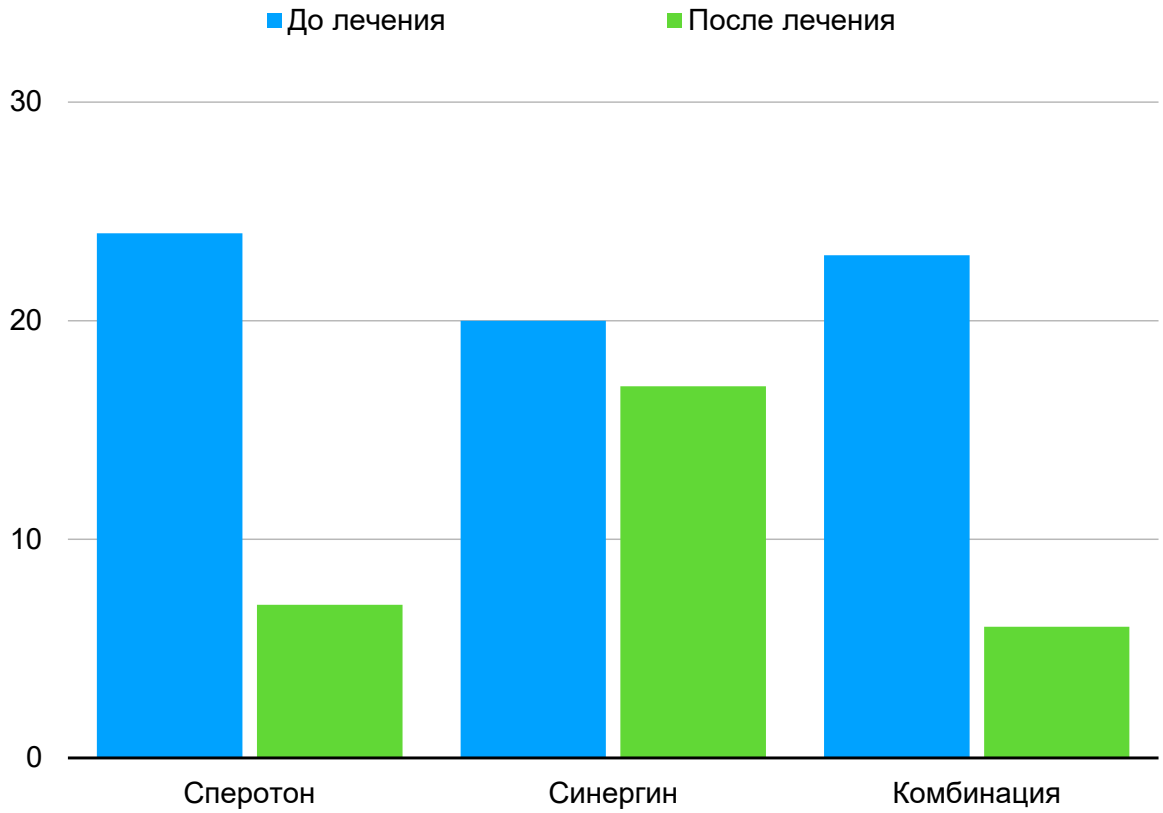


Рисунок 3. *Доля пациентов с повышением индекса фрагментации ДНК сперматозоидов до и после 3 месяцев терапии*

монотерапии по влиянию на количество сперматозоидов, общее количество подвижных сперматозоидов, индекс фрагментации ДНК и уровень генерации активных форм кислорода. Post hoc анализ с помощью теста Данна с поправкой Бонферрони показал, что по влиянию на количество сперматозоидов «Сперотон» и «Синергин» не отличаются друг от друга ($p = 0{,}915$), а комбинированная терапия превосходит оба препарата по отдельности ($p = 0{,}008$ и $p = 0{,}014$ соответственно). Однако значимых парных различий между группами по общему количеству подвижных сперматозоидов тест Данна не продемонстрировал ($p > 0{,}0167$). «Сперотон» и комбинированная терапия превосходили «Синергин» по влиянию на индекс фрагментации ДНК сперматозоидов ($p = 0{,}003$ и $p < 0{,}001$ соответственно). Любопытно, что статистически значимых различий между «Сперотоном» и комбинированной терапией по влиянию на этот показатель не было ($p > 0{,}0167$). Все различия по уровню генерации активных форм кислорода были статистически значимыми: комбинация работала лучше, чем монотерапия «Сперотоном», а «Сперотон», в свою очередь, превосходил «Синергин» ($p < 0{,}001$ для всех парных сравнений).

Обсуждение

На сегодняшний день накоплено уже довольно большое количество научных данных по применению антиоксидантной терапии при мужском бесплодии [3]. Оценивалось использование как отдельно взятых антиоксидантов [9, 12–14], так и препаратов с комбинированным составом [15, 16]. Можно предположить, что именно второй вариант дает лучшие результаты в лечении бесплодных мужчин [17]. Антиоксидантные комплексы «Сперотон» и «Синергин» хорошо известны в практике андролога. Их эффективность в лечении мужского бесплодия неоднократно изучалась в разных аспектах [18–22]. В частности, в одном из наших предыдущих исследований было показано, что у пациентов, принимающих «Сперотон», через 3 месяца достоверно увеличилась доля сперматозоидов с поступательным движением, наблюдалось более значимое увеличение концентрации сперматозоидов в эякуляте и доли морфологически нормальных форм сперматозоидов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Частота наступления самостоятельной беременности при этом увеличилась на 15% при приеме «Сперотона» [18]. В другой нашей работе мы сравнили применение «Сперотона» и

«Синергина» между собой и с контрольной группой у пациентов, готовящихся к применению вспомогательных репродуктивных технологий [22]. В группе, где принимался «Сперотон», через 3 месяца было получено достоверное увеличение количества сперматозоидов с поступательным движением по сравнению с группой приема «Синергина» и контрольной группой. На фоне приема «Синергина» значительно выросло количество морфологически нормальных форм сперматозоидов по сравнению с двумя другими группами. На фоне приема «Сперотона» и «Синергина» мужчинами из 40 пар суммарно было зафиксировано 17 клинических беременностей после выполнения программы ВРТ (42,5%), тогда как в контрольной группе беременность была достигнута только в 6 парах из 20 (30%).

Однако, учитывая разный состав данных биологически активных комплексов, было бы неправильным сравнивать их исключительно между собой. На практике нередко встает вопрос о назначении комбинации антиоксидантов. В данном исследовании нам удалось продемонстрировать, что сочетание «Сперотона» и «Синергина» позволяет более эффективно бороться с оксидативным стрессом и повышением индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Монотерапия «Сперотоном» представляется оправданной при классическом сценарии мужского бесплодия, ассоциированного с оксидативным стрессом. Однако при значимых отклонениях сразу по нескольким параметрам спермограммы и существенном повышении генерации активных форм кислорода оправдано дополнительное назначение «Синергина».

Заключение

Антиоксидантные комплексы с различным составом обладают положительным эффектом в отношении разных спермиологических показателей. Комбинация препаратов «Сперотон» и «Синергин» оказывает максимально выраженное влияние на интенсивность оксидативного стресса и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, а также на базовые показатели спермограммы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlin A, Raicu F, Gatta V et al. Male infertility: role of genetic background. Reprod Biomed Online. 2007 Jun; 14(6):734-45. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60677-3. PMID: 17579990.
2. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. Hum Reprod Update. 2008 May-Jun;14(3):243–258. doi: 10.1093/humupd/dmn004. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18281241.
3. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 4; 5(5):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub5. PMID: 35506389; PMCID: PMC9066298.
4. Aktan G, Doğru-Abbasoğlu S, Küçükgergin C, Kadıoğlu A, Ozdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? Fertil Steril. 2013 Apr; 99(5):1211–1215. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.045. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23254182.
5. Shiva M, Gautam AK, Verma Y, Shivgotra V, Doshi H, Kumar S. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. Clin Biochem. 2011 Mar; 44(4):319–324. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.11.009. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21145315.
6. Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. Hum Reprod Update. 2003 Jul-Aug; 9(4):331–345. doi: 10.1093/humupd/dmg027. PMID: 12926527.
7. Gamidov S.I., Shatylko T.V., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Gamidov R.S. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021; (3):19-27. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27
8. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Sloter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. Hum Reprod. 2005 Apr; 20(4):1006–1012. doi: 10.1093/humrep/deh725. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15665024.
9. Jarow JP. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. J Urol. 2003 Aug; 170(2 Pt.1):677. PMID: 14601569.
10. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, Santulli M, Agarwal A, Gandini L. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. Fertil Steril. 2004 Jun; 81(6):1578–1584. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.034. PMID: 15193480.
11. Shatylko T.V., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Bitsoev T.B. The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(13):23-33. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33
12. Huang WJ, Lu XL, Li JT, Zhang JM. Effects of folic acid on oligozoospermia with MTHFR polymorphisms in term of seminal parameters, DNA fragmentation, and live birth rate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Andrology. 2020 Jan; 8(1):110–116. doi: 10.1111/andr.12652. Epub 2019 May 24. PMID: 31127676.
13. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. Fertil Steril. 1995 Oct; 64(4):825–831. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57861-3. PMID: 7672157.
14. Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, Nazeri Kakhki SA, Akhondi MM, Sadeghi MR. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. Andrologia. 2014 Mar; 46(2):177–183. doi: 10.1111/and.12062. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23289958.
15. Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY. [Double-blind, randomized placebo-controlled study of efficiency and safety of complex acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid (Spermactin Forte) for treatment of male infertility]. Urologiia. 2019 Sep; (4):62–68. (In Russ.) PMID: 31535807.
16. Bahmyari R, Ariafar A, Sayadi M, Hossieni S, Azima S. The Effect of Daily Intake of Selenium, Vitamin E and Folic Acid on Sperm Parameters in Males with Idiopathic Infertility: A Single-

Blind Randomized Controlled Clinical Trial. Int J Fertil Steril. 2021 Jan; 15(1):8–14. doi: 10.22074/ijfs.2021.6236. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33497041; PMCID: PMC7838762.
17. Gamidov S.I., Shatylko T.V., Li K.I., Gasanov N.G. The role of antioxidant molecules in the treatment of male infertility and the preparation of a man for conception. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020; (3):122–129. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-122-129
18. Сухих Г.Т., Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Ушакова И.В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 106–110. – DOI 10.17116/repro2016224106-110.
19. Повелица Э.А., Леанович В.Е., Доста Н.И. Послеоперационное применение комплекса «Сперотон» в комбинированном лечении олигоастеноспермии на фоне варикоцеле // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21. – № 2. – С. 64–69. – DOI 10.17650/2070-9781-2020-21-2-64-69.
20. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. Клинико-экспериментальные данные влияния биологически активной добавки Сперотон на параметры фертильности эякулята // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 44–50.
21. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. – 2016. – № S1. – С. 68–71.

Сведения об авторах:
Гамидов Сафар Исраилович – д.м.н., руководитель отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологи Института последипломного образования ПМГМУ им. И.М. Сеченова; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; safargamidov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9128-2714
Safar Gamidov – doctor of medical science, chief urologist of Kulakov Center, professor of obstetrics, gynecology and perinatology department of Sechenov University; Moscow, Russia; e-mail: safargamidov@ yandex.ru
Попова Алина Юрьевна – к.м.н., с.н.с отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; alina-dock@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1163-5602
Alina Popova – candidate of medical science, urologist of andrology and urology department of Kulakov Center; Moscow, Russia; e-mail: alina-dock@yandex.ru
Шатылко Тарас Валерьевич – к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4; +79276204925, dialectic.law@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3902-9236
Taras Shatylko – candidate of medical science, urologist of andrology and urology department of Kulakov Center; Moscow, Russia; e-mail: dialectic.law@gmail.com
Бицоев Тимур Борисович – аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ПМГМУ им. И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4.; 6646362@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9690-6338
Timur Bitsoev – postgraduate student at the Department Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the Sechenov University; Moscow, Russia; e-mail: 6646362@mail.ru



Двойная защита репродуктивной системы:*

- Для улучшения показателей спермограммы.
- При выраженном оксидативном стрессе.
- Высоком уровне фрагментации ДНК сперматозоидов.
- При подготовке к ЭКО.
- При привычном невынашивании беременности у супруги.

Честная цена и доказанная эффективность

АКВИОН | Доказанная эффективность

reproduction.info

СГР № RU.77.99.57.003.R.002644.08.22 от 11.08.2022, СГР № RU.77.99.57.003.R.002334.07.22 от 21.07.2022. Реклама.

* Попова А. Ю., Гамидов С. И., Овчинников Р. И., Гасанов Н. Г. Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – № 1. – С. 10–14.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-114-123

Возможность определения остаточной мочи и эффективности терапии альфа-1-адреноблокатором больных ГПЖ с помощью инновационного отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма»

В.В. Данилов[1], В.В. Данилов[2], И.Ю. Вольных[1,3], В.В. Ващенко[1], Д.А. Радько[1], В.В. Данилов[1], А.К. Шалаева[1]

[1] ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 2, пр-т Острякова, г. Владивосток, Приморский край, 690002, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». 10, п. Аякс, о. Русский; г. Владивосток, Приморский край, 10690922, Россия
[3] ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина»; д. 25, ул. Верхнепортовая, г. Владивосток, 690091, Россия

Контакты: Данилов Вадим Валериевич, *vadim_danilov@list.ru*

Цели и задачи. Оценить возможность верификации остаточной мочи в процессе выполнения урофлоуметрического мониторинга (УФМ) с помощью инновационного отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма».

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находилась группа пациентов, наблюдавшихся с диагнозом «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)» в центре «Патология мочеиспускания», г. Владивосток. Средний возраст в группе (36 случаев) составил 60,5+ 8,2 года, в диапазоне от 50 до 73 лет. Длительность терапии варьировала от 2 до 24 месяцев, в среднем 8,4 + 5,5 месяцев.

Результаты. Используя метод математической статистики X^2 было показано, что отечественный урофлоуметрический комплекс «Сигма» позволяет достоверно определить остаточную мочу в процессе выполнения урофлоуметрического мониторинга, в дополнение к этому была опровергнута связь между симптомом неполного опорожнения мочевого пузыря, согласно опроснику IPSS, и остаточной мочой, зафиксированной с помощью урофлоуметрического комплекса.
В результате проведенного лечения альфа-1-адреноблокатором произошло существенное уменьшение выраженности клинической симптоматики и нивелирование нарушений функции нижних мочевых путей.

Выводы. В данном исследовании доказано, что определение остаточной мочи с помощью отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма» возможно. Это было верифицировано с высокой степенью достоверности методом ультразвукового исследования объема остаточной мочи.
Было подтверждено, что применение альфа-1-адреноблокаторов позволяет статистически значимо снизить случаи формирования остаточной мочи. В дополнение к этому было показано, что назначение альфа1-адреноблокатора позволяет нивелировать как ирритативные, так и обструктивные симптомы расстройств мочеиспускания.

Ключевые слова: остаточная моча, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, альфа-1-адреноблокаторы, урофлоуметрия, урофлоумониторинг.

The possibility of determining residual urine and the effectiveness of alpha-1-blocker therapy in patients with prostate cancer using the innovative domestic uroflowmetric complex "Sigma„

V.V. Danilov[1], V.V. Danilov[2] , I.Yu. Volnykh[1,3], V.V. Vashchenko[1], D.A. Radko[1], V.V. Danilov[1], A.K. Shalaeva[1]

[1] Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Ostryakova Ave.,Vladivostok, Primorsky Krai, 690002, Russia;
[2] Far Eastern Federal University; 10, p. Ajax, o. Russian, Vladivostok, Primorsky Krai, 10690922, Russia;
[3] Private Healthcare Institution Clinical Hospital «RZD-Medicine», 25, st. Verkhneportovaya, Vladivostok, 690091, Russia

Contacts: Danilov Vadim Valerievich, *vadim_danilov@list.ru*

Goals and objectives. To evaluate the possibility of residual urine verification in the process of uroflowmetric monitoring (UFM) using an innovative domestic uroflowmetric complex «Sigma».

Patients and methods. Under our observation was a group of patients observed with the diagnosis of «benign prostatic hyperplasia (BPH)» in the centre «Urinary Pathology», Vladivostok. The mean age in the group (36 cases) was 60,5+ 8,2 years, ranging from 50 to 73 years. The duration of therapy ranged from 2 to 24 months, with an average of 8,4 + 5,5 months.

Results. Using the method of mathematical statistics X^2 it was shown that the domestic uroflowmetric complex «Sigma» allows to reliably determine residual urine in the process of uroflowmetric monitoring, in addition to this the connection between the symptom of incomplete emptying of the bladder, according to the IPSS questionnaire, and residual urine recorded with the help of uroflowmetric complex was refuted.
As a result of alpha-1-adrenoblocker treatment, there was a significant reduction in the severity of clinical symptoms and levelling of lower urinary tract dysfunction.

Conclusion. In this study it was proved that the determination of residual urine with the help of domestic uroflowmetric complex «Sigma» is possible. This was verified with a high degree of reliability by ultrasound examination of residual urine volume. It was confirmed that the use of alpha-1-adrenoblockers can statistically significantly reduce the incidence of residual urine formation. In addition, alpha1-adrenoblocker administration has been shown to reduce both irritative and obstructive symptoms of urinary disorders.

Keywords: residual urine, benign prostatic hyperplasia, alpha-1-adrenoblockers, uroflowmetry, uroflowmonitoring.

Введение

Существует большое число различных причин для формирования условий неполного опорожнения мочевого пузыря [1, 2], но при этом следует учитывать, что и сам симптом оказывается весьма вариабельным [3, 4]. Наряду с актуальностью верификации как случаев, так и объемов остаточной мочи у пациентов, остается востребованным интерес к тем ситуациям, когда отсутствует какая-либо связь расстройств мочеиспускания и остаточной мочи [5].

Еще в конце прошлого столетия было предложено несколько методов определения объема остаточной мочи (ОМ) с помощью ультразвуковой, рентгенологической или радиоизотопной техники, обеспечивающих неинвазивность. Не потеряли своего значения также и другие методы, основанные на катетеризации [1]. Каждый из методов имеет свои положительные и отрицательные стороны [6, 7].

Неоднократные, и при этом безуспешные попытки определения остаточной мочи с помощью урофлоуметрии, к настоящему времени не нашли своей реализации и отражения в доступной литературе. Имеется ряд опубликованных в последние годы работ, в которых авторы [8–13, 17] предлагали несколько различных методик, основанных на оценке клинической симптоматики, методах математического моделирования вероятности формирования остаточной мочи, а также верификации с помощью портативных ультразвуковых сканеров. Однако следует отметить, что результаты не оправдали возложенных надежд и фактически оказались неудовлетворительными, не обеспечивающими решение поставленных исследователями задач. В связи с этим были сделаны выводы, что к началу третьего десятилетия XXI века все еще не существует неинвазивного, объективного, не основанного на симптоматической оценке метода определения объема остаточной мочи, выполняемого с помощью известной функциональной аппаратуры, относящейся к классу измерителей потока мочи. Кроме того, исходя из опубликованных в урологической литературе данных, можно сделать вывод о том, что какая-либо более или менее надежная связь между клинической симптоматикой и остаточной мочой отсутствует [5].

Решение задачи неинвазивной верификации остаточной мочи (ОМ) в процессе урофлоуметрии позволило бы объективно и просто оценивать результаты консервативной терапии наиболее часто применяемой группой препаратов у пациентов с нарушениями мочеиспускания – альфа1-адреноблокаторов (А1-АБ) [14, 15]. Решению данной проблемы посвящено настоящее исследование.

Цели и задачи

Целью исследования являлась оценка динамики неполного опорожнения мочевого пузыря путем урофлоуметрического мониторинга с помощью инновационного отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма» у пациентов с аденомой предстательной железы на фоне терапии альфа-1-адреноблокатором.

В работе были поставлены следующие задачи:

1. Оценить возможность верификации остаточной мочи методом урофлоуметрического мониторинга с помощью инновационного отечественного уродинамического комплекса «Сигма».

2. Определить эффективность устранения неполного опорожнения мочевого пузыря при проведении консервативной терапии с назначением А1АБ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в центре «Патология мочеиспускания», г. Владивосток, находилась группа пациентов с диагнозом «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (ДГПЖ). Средний возраст в группе (36 случаев) составил 60,5+ 8,2 года, в диапазоне от 50 до 73 лет. Длительность терапии варьировала от 2 до 24 месяцев, в среднем 8,4 + 5,5 месяца.

Критерии включения: пациенты, имеющие доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), раннее не оперированные, не имеющие онкологических заболеваний.

Объем предварительного обследования включал в себя: оценку клинической симптоматики с помощью опросника IPSS, урофлоуметрию, выполняемую путем урофлоуметрического мониторинга с помощью урофлоуметрического комплекса «Сигма» (регистрационное удостоверение РЗН № 2020/11522 от 5 августа 2020 года, производитель ООО «УРОВЕСТ», г. Владивосток).

Аппаратная часть устройства УФМ «Сигма» выполнена в виде двухдатчикового (акселерометр и тензодатчик) измерителя, что обеспечивает определение остаточной мочи без дополнительных приборов (патенты РФ № 2598055, №2615727, №2303397). Один датчик (тензометрический) используется для измерения веса, аналогично как в известных урофлоуметрах, а второй позволяет определить помеху и с помощью оригинальных и достаточно сложных алгоритмов устранить ее воздействие. Встроенное в приборную часть программное обеспечение позволяет связать работу обоих датчиков, при этом достаточно точно вычислить поток мочи, а блок с элементами искусственного интеллекта обеспечивает управление измерением и сохранением данных без какого-либо участия медперсонала. УФМ «Сигма» не имеет

элементов управления устройством, работает полностью автономно в течение нескольких суток и сохраняет единовременно до 600 отдельных записей.

Внешнее программное обеспечение позволяет также без участия врача объективно оценить полученные результаты, сформировать заключение в автоматическом режиме с учетом пола и возраста. Нормативные значения заложены в программу в диапазоне возрастов от 3 до 76 лет, как для мужчин, так и для женщин.

Математический аппарат неинвазивного вычисления остаточной мочи был разработан с участием математиков и программистов компании УРОВЕСТ, в его основу были положены результаты более чем 120 тысяч отдельных записей.

Для верификации остаточной мочи дополнительно использовано ультразвуковое обследование (УЗИ аппарат Mindray DC-8 Exp (Mindray, Китай)).

Консервативная терапия включала альфа-1-адреноблокаторы в качестве монотерапии.

Дескриптивная статистика в тексте представлена как M±SD, где M-среднее, SD-стандартное отклонение. Сравнение средних значений количественных признаков в группах проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Исследование различий между дискретными признаками (частота случаев) проводилось с использованием анализа двумерных (четырехпольных) таблиц сопряженности с вычислением значения критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, а также значения коэффициента ассоциации φ – показателя силы связи для качественных дихотомических переменных. Критическое значение уровня статистической значимости (p) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Статистические результаты обработки данных перепроверены в отделе статистики ФГБОУ ВО «ТГМУ МЗ России».

Результаты

Основываясь на имеющихся у авторов данных, а именно, количественном измерении остаточной мочи и показателях урофлоуметрии, первоначально была решена задача верификации случаев неполного опорожнения. С этой целью использовался метод математической статистики x^2 (табл. 1).

Для того чтобы определить наличие значимости между двумя категориальными переменными, в частности, верификации случаев неполного опорожнения мочевого пузыря, полученных при помощи урофлоуметрии, принято решение о доказательстве так называемой нулевой гипотезы.

Нулевая гипотеза состоит в том, что неполное опорожнение мочевого пузыря, выявленное на УЗИ, не коррелирует с ОМ, определенной с помощью урофлоуметрии. Полученные результаты (см. таблицу 1) обработки опровергают нулевую гипотезу. Следовательно, с помощью урофлоуметрического мониторинга с помощью урофлоуметрического комплекса

Таблица 1. *Исходные данные для верификации остаточной мочи, определенной методом урофлоуметрического мониторинга с помощью урофлоуметрического комплекса «Сигма»*
Table 1. *Initial data for verification of residual urine determined by uroflowmetric monitoring using the uroflowmetric complex «Sigma»*

Факторный признак Factor sign	**Результативный признак** Effective sign		**Сумма** Total
	Есть остаточная моча по данным урофлоуметрии Presence of residual urine according to uroflowmetry data	**Нет остаточной мочи по данным урофлоуметрии** Absence of residual urine according to uroflowmetry data	
Есть остаточная моча по данным УЗИ *Presence of residual urine according to ultrasound data*	10	6	16
Нет остаточной мочи по данным УЗИ *Absence of residual urine according to ultrasound*	0	20	20
Сумма *Total*	10	26	36

Примечание: Число степеней свободы равно 1, значение критерия X^2 составляет 17,308, критической значение x^2 при уровне значимости p = 0,01 составляет 6,635, связь между факторным и результативным признаками статистически значима, при уровне значимости p < 0,01
Уровень значимости p < 0,01
Note: The number of degrees of freedom is 1, the value of the x^2 criterion is 17.308, the critical value of X2 at the significance level p=0.01 is 6,635, the relationship between the factor and resultant characteristics is statistically significant, at the significance level p<0.01
Significance level p < 0.01

«Сигма», возможно достаточно точное определение остаточной мочи.

Здесь стоит обратить внимание на получаемые данные. По результатам УЗИ было установлено, что в 16 случаях из 36 (44% от общей численности случаев) имелась остаточная моча. При этом, согласно данным урофлоуметрического мониторинга, остаточная моча регистрировалась всего в 10 случаях из 36 (28%). Это объяснимо с позиции методики проведения исследования. Мониторинг выполнялся в домашних условиях без необходимости наполнять пузырь. В то время как ультразвуковое исследование остаточной мочи зачастую связано с переполнением мочевого пузыря и последующим неполным его опорожнением.

Основываясь на опровержении нулевой гипотезы, которая была взята за основу для дальнейшего приложения к статистической обработке данных методом критерия согласия X^2, проведена корреляция между ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря согласно опроснику IPSS и верифицированной остаточной мочой, опираясь на данные урофлоумониторинга (таблица 2).

В данном случае нулевая гипотеза состоит в том, что ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и остаточная моча не связаны между собой.

Результаты, представленные в таблице 2, позволяют считать, что связи между симптомом неполного опорожнения мочевого пузыря, согласно опроснику IPSS, и данными урофлоуметрии нет, что и подтверждает нулевую гипотезу.

Вторая задача исследования предусматривала применение разработанной неинвазивной методики урофлоуметрического мониторинга с помощью урофлоуметрического комплекса «Сигма» для определения эффективности устранения неполного опорожнения мочевого пузыря при проведении консервативной терапии с назначением А1АБ.

Исходно суммарный балл до лечения по опроснику IPSS составлял 12,6+8,2 балла, качество жизни 3,1+1,9 балла. На фоне терапии, в течение достаточно длительного периода времени, составившего в среднем 8,4+5,5 месяца, произошли следующие изменения: суммарный балл по шкале IPSS в группе наблюдения снизился до 2,6 +2,3 балла, ($p < 0,01$) (рис.1), качество жизни 1,3+1,1 балл ($p < 0,13$).

По таблице IPSS жалоба на ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря отмечена в 25 из 36 случаев (69%).

Сравнительная диаграмма расстройств мочеиспускания на фоне терапии в группе пациентов.

Таблица 2. *Исходные данные для верификации ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря и остаточной мочи по данным урофлоуметрического мониторинга*
Table 2. *Initial data for verification of the feeling of incomplete emptying of the bladder and residual urine according to uroflowmetric monitoring*

Факторный признак Factor sign	**Результативный признак** Effective sign		**Сумма** Total
	Есть остаточная моча по данным урофлоуметрии Presence of residual urine according to uroflowmetry data	**Нет остаточной мочи по данным урофлоуметрии** Absence of residual urine according to uroflowmetry Data	
IPSS (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря) Значение 1-5 IPSS (incomplete emptying sensation in the bladder) Value 1-5	9	16	25
IPSS (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря) Значение 0 IPSS (incomplete emptying sensation in the bladder) Value 0	1	10	11
Сумма Total	10	26	36

Примечание: число степеней свободы равно 1, значение критерия X^2 составляет 2,757, критической значение X^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3,841, связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$
Уровень значимости $p = 0,097$
Note: The number of degrees of freedom is 1, the value of the X^2 criterion is 2,757, the critical value of X^2 at a level of significance $p < 0,05$ is 3,841, the relationship between the factor and effective signs is statistically insignificant, the level of significance is $p > 0,05$
The level of significance is $p = 0,097$

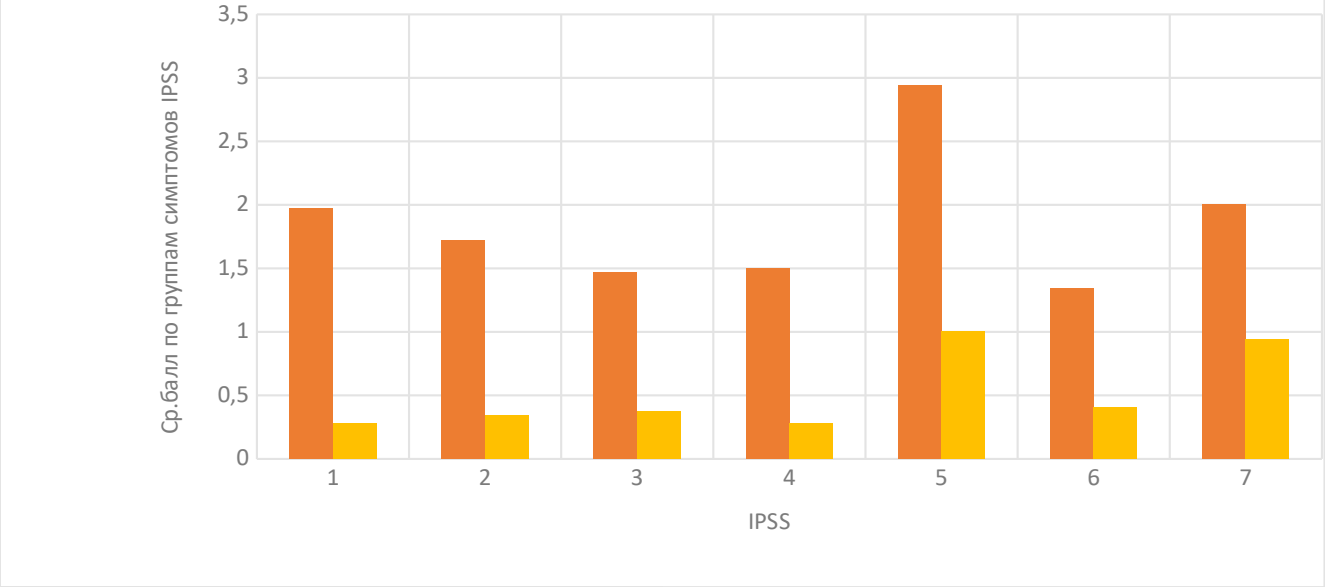


Рис 1. *Динамика симптомов расстройств мочеиспускания (по таблице IPSS). Столбик слева в каждой паре отображает балл исходно, справа после терапии. Симптомы 1–7 соответствуют симптомам по таблице IPSS. Примечание: Критический уровень значимости принят равным 0,05.*

Fig. 1. *Dynamics of symptoms of urinary disorders (according to the IPSS table). The column on the left in each pair displays the score at baseline, on the right after therapy. Symptoms 1–7 correspond to the symptoms on the IPSS table. Note: The critical level of significance is assumed to be 0,05.*

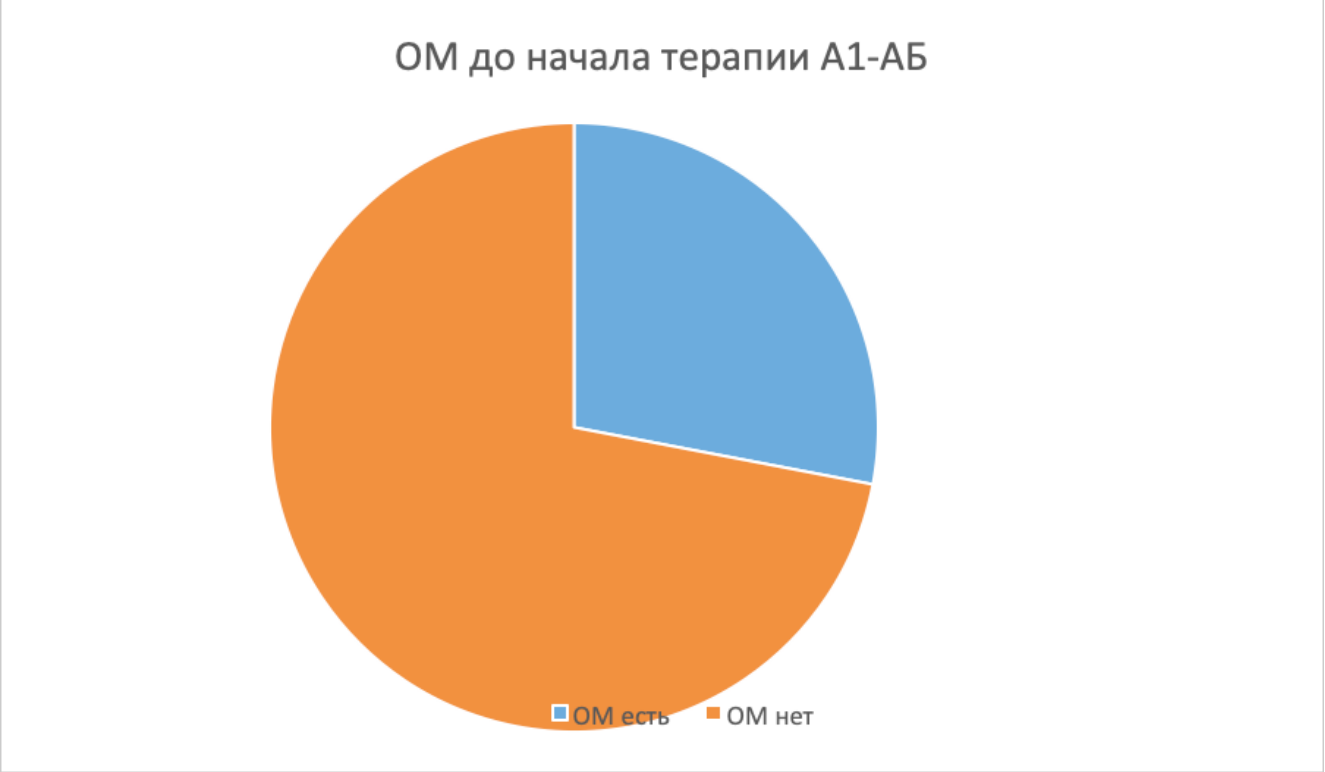


Рис.2. *Диаграмма распределения случаев остаточной мочи до начала терапии А1АБ по результатам урофлоуметрического мониторинга. Критический уровень значимости определения принят равным 0,05*

Fig.2. *Distribution diagram of cases of residual urine before the start of A1AB therapy according to the results of uroflowmetric monitoring . The critical significance level of the determination is taken to be 0,05.*

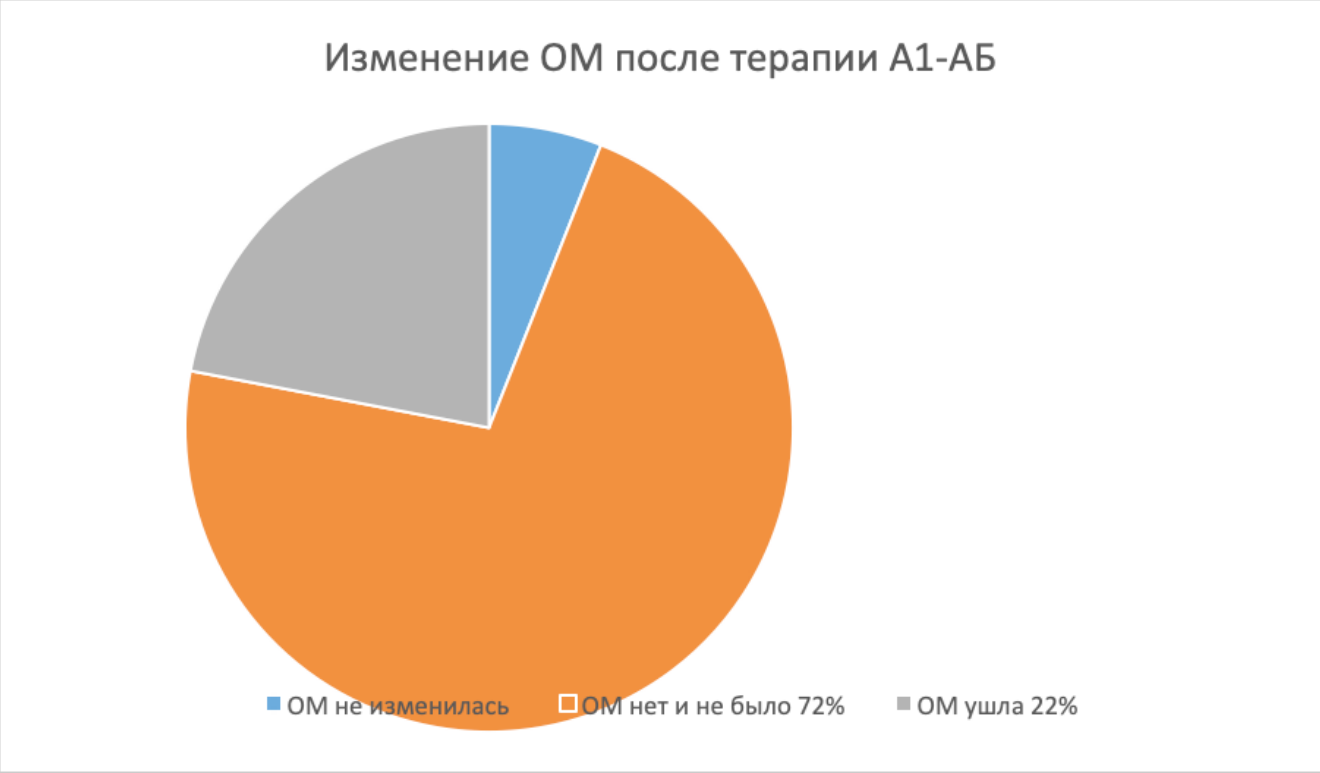


Рис. 3. *Уменьшение случаев остаточной мочи по результатам урофлоуметрии. Примечание: критический уровень значимости определения принят равным 0,05*
Fig. 3. *Reduction of cases of residual urine according to uroflowmetry results.*
Note: The critical level of significance is assumed 0,05

На фоне терапии отмечено достоверное изменение случаев неполного опорожнения мочевого пузыря по данным урофлоуметрического мониторинга с применением УФМ «Сигма», выполненного на завершающем этапе.

В начале терапии в 10 из 36 случаев (28%) была зарегистрирована остаточная моча, в 26 случаях (72%) остаточной мочи зафиксировано не было (рис. 2). Спустя в среднем 8,2+5,5 месяца терапии остаточная моча сохранилась без изменений в 2 из 32 случаев (6%), в 7 случаях (22%) повторно не зарегистрирована, а в 23 случаях (72%) не была зафиксирована ни в начале, ни в конце данного исследования (рис. 3). Считаем важным отметить, что 4 из 36 пациентов выбыли из исследования по причине отсутствия повторной урофлоуметрии.

Обращает на себя внимание тот факт, что положительная динамика коснулась в большей степени ирритативных (1, 2, 4, 7) симптомов, нежели обструктивных (3, 5, 6) (рис.1), что наглядно показывает так называемый парадокс А1АБ, который заключается в устранении в большей степени ирритативной симптоматики, нежели обструктивной.

В 1/3 случаев количество остаточной мочи достоверно уменьшалось/исчезало в течение первых 3 месяцев приема А1АБ, в остальных случаях терапия длилась до 24 месяцев. Это объясняется тем, что в первую очередь средний возраст в группе наблюдения составил 60,5+ 8,2 года, а в более молодом возрасте первоначальные отклонения менее выражены и, поэтому, длительность коррекции оказалась значительно короче. Кроме этого, следует учитывать тот факт, что в пожилом возрасте функции регуляторных механизмов снижены, именно этим объясняется длительность терапии.

Обсуждение

Считается, что ОМ возникает вследствие снижения сократительной способности детрузора, ИВО и т. д. Этот подход к объяснению причин формирования ОМ обусловлен в основном механистическими представлениями об уродинамике нижних мочевых путей. Появление и публикация нейрофизиологической модели (НФМ) заставляет усомниться в правильности механистического подхода, поскольку условием формирования ОМ является не сама инфравезикальная обструкция (ИВО), а нарушение микционных рефлексов, которое может возникать по целому ряду

причин [16]. Так, в частности, назначение А1АБ нередко приводит к полному устранению симптома неполного опорожнения. Парадокс ситуации состоит в том, что А1АБ в принципе не в состоянии изменить размеры предстательной железы и таким образом повлиять на функциональное состояние нижних мочевых путей. Но согласно НФМ нейрорегуляторной теории, механическое (анатомическое) сужение вообще не имеет существенного значения, поскольку обструкция мочеиспускания зависит от состояния мышц тазового дна, а также от эффективного управления этим компонентом со стороны структур поясничного утолщения спинного мозга. В тех же случаях, когда управление полностью оказывается потерянным, например, вследствие доминирующего анатомического компонента, условия формирования остаточной мочи по-прежнему остаются в поле рефлексов. Именно по этой причине наблюдаются, и при этом нередко, те случаи, когда при наличии выраженной ИВО пациент опорожняет мочевой пузырь без остатка.

Остаточная моча имеет самостоятельное клиническое значение, поскольку этот симптом нередко сопровождает инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), а уже как осложнение создаются условия для мочекаменной болезни (МКБ) и т. д. Поэтому определение ОМ имеет значение не только как факт настоящего состояния, но и для прогноза течения заболевания. Методика определения случаев неполного опорожнения мочевого пузыря с помощью урофлоуметрии, при всей парадоксальности поставленной задачи, тем не менее, имеет существенное значение.

Развитие урофлоуметрии, как методики прекратилось в 1981 году с публикацией работы Rollema, 1991 г. Все остальные исследования в этом направлении всего лишь повторяли известные результаты. Попытки проведения исследования в домашних условиях (Golomb, 1992), а в дальнейшем реализация, казалось бы, перспективной методики домашней урофлоуметрии (Da Capo, Dantec 1994) в действительности не принесло ничего нового. Методика урофлоуметрии фактически осталась прежней. Любые попытки вычисления остаточной мочи с применением урофлоуметрии решения не нашли.

В разработанном УФМ «СИГМА» реализована не только оригинальная высокоточная 2-датчиковая измерительная система с подавлением помехи, но и абсолютно уникальный алгоритм математической обработки самих урофлоуграмм (патенты РФ № 2303397, № 2615727, № 2598055). В результате устройство позволяет не только измерять общепринятые показатели мочеиспускания, но также с очень высокой степенью достоверности определять случаи неполного опорожнения. Особенность этого аппаратно-программного урофлоуметрического комплекса состоит также в том, что практически исключается влияние помехи при урофлоуметрии, что существенно и качественно улучшает результаты обследования. Исходя из полученных урофлоуметрических данных и сравнения разных методик обнаружения ОМ, можно сделать вывод о появлении принципиально нового инструмента оценки функционального состояния нижних мочевых путей, который с вероятностью 0,95 позволяет решить достаточно сложную клиническую задачу.

Возникает вполне резонный вопрос, насколько вообще можно доверять измерительным методам определения ОМ, например, ультразвуковому. Почему нет полного, «зеркального» совпадения результатов УЗИ и урофлоуметрии? Решение этой дилеммы заключается в том, что УФМ «Сигма» изначально имеет два режима работы, а именно как стандартный стационарный измеритель в условиях лаборатории уродинамики, так и в режиме автономного измерителя, когда вообще не требуется участие представителя медперсонала. Поэтому измеритель обеспечивает определение ОМ при наличии таковой, в любые часы суток, а УЗИ-методика оказывается доступной всего лишь на период 6 часов, при этом строго в светлое время суток. Кроме того, как показывает опыт эксплуатации УФМ «Сигма», ОМ может формироваться в определенном интервале времени, например, только в темное время суток. Несовпадение времени нельзя исключить из причин несоответствия. Кроме того, в те часы, когда выполняется УЗИ, вероятно имеет значение степень заполнения МП, и при переполнении МП перед проведением УЗИ вполне вероятно появление ОМ, даже у тех пациентов, у которых в нормальных условиях ОМ не формируется [18, 19, 20]. Все эти методические сложности представляют порой непреодолимое препятствие для ультразвуковой техники при постановке задачи достоверного выявления ОМ в условиях обычной амбулаторной практики. Также имеет значение и еще один компонент. В тех случаях, когда ОМ возникает не всегда, например, в 10-20% от всех случаев опорожнения, вероятность выявления этого симптома падает. Поэтому с помощью УЗ-методики вполне вероятны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В этом плане УФМ метод имеет приоритетное значение, поскольку позволяет избежать ошибочности верификации ОМ. Следует также отметить, что, насколько нам известно, ни один из известных приборов, выпускаемых сегодня или производившихся когда-либо ранее, не обладает таким свойством.

Выводы

1) В данном исследовании показано, что применение урофлоуметрии с помощью инновационного отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма», как неинвазивного метода оценки функционального состояния нижних мочевых путей, может быть эффективно для определения остаточной мочи. Сам факт формирования неполного опорожнения, равно как и объем, возможно верифицировать с высокой степенью достоверности. Урофломониторинг с помощью УФМ «Сигма» позволяет объективно оценить эффективность консервативной терапии или оперативного лечения.

2) Применение альфа1-адреноблокатора позволяет статистически значимо снизить случаи формирования остаточной мочи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ballstaedt L, Woodbury B. Bladder Post Void Residual Volume. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30969661. Bookshelf ID: NBK539839
2. Serlin DC, Heidelbaugh JJ, Stoffel JT. Urinary Retention in Adults: Evaluation and Initial Management. AmFam Physician. 2018 Oct 15;98(8):496-503. PMID: 30277739.
3. Aldamanhori R. Lower urinary tract symptoms and feeling of incomplete emptying in Saudi Arabian men and its correlation with postvoid residual urine. Urol Ann. 2019 Apr-Jun;11(2):132-134. doi: 10.4103/UA.UA_133_18. PMID: 31040595; PMCID: PMC6476222.
4. Rubilotta E, Balzarro M, Trabacchin N, Righetti R, D'Amico A, Blaivas JG, Antonelli A. Post-void residual urine ratio: A novel clinical approach to the post-void residual urine in the assessment of males with lower urinary tract symptoms. InvestigClin Urol. 2021 Jul;62(4):470-476. doi: 10.4111/icu.20200560. Epub 2021 May 24. PMID: 34085789; PMCID: PMC8246021.
5. Uzun H, Kadioglu ME, Metin NO, Akca G. The Association of Postvoiding Residual Volume, Uroflowmetry Parameters and Bladder Sensation.Urol J. 2019 Aug 18;16(4):403-406. doi: 10.22037/uj.v0i0.4368. PMID: 30882173.
6. Alivizatos G, Skolarikos A, Albanis S, Ferakis N, Mitropoulos D. Unreliable residual volume measurement after increased water load diuresis. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2004;11(12):1078-81. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00951.x [published Online First: 2005/01/25]
7. Rageth JC, Langer K. Ultrasonic assessment of residual urine volume. Urol Res. 1982;10(2):57-60. doi: 10.1007/BF00262402. PMID: 7112780.
8. Yono M, Ito K, Oyama M, Tanaka T, Irie S, Matsukawa Y, Sekido N, Yoshida M, van Till O, Yamaguchi O. Variability of post-void residual urine volume and bladder voiding efficiency in patients with underactive bladder. Low Urin Tract Symptoms. 2021 Jan;13(1):51-55. doi: 10.1111/luts.12325. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32525267.
9. Zhu X, Zou L, Yao Z, Chen Z. Abnormal deviation in the measurement of residual urine volume using a portable ultrasound bladder scanner: a case report. TranslAndrol Urol. 2021 Jul;10(7):3084-3088. doi: 10.21037/tau-21-444. PMID: 34430411; PMCID: PMC8350224.
10. Alagiakrishnan K, Valpreda M. Ultrasound bladder scanner presents falsely elevated postvoid residual volumes. Can Fam Physician. 2009 Feb;55(2):163-4. PMID: 19221075; PMCID: PMC2642496.
11. Vinod NN, Nagle AS, Naimi HA, Kolli H, Sheen D, Nandanan N, Carucci LR, Speich JE, Klausner AP. Bladder volume correction factors measured with 3D ultrasound and BladderScan. Can J Urol. 2019 Aug;26(4):9829-9834. PMID: 31469637; PMCID: PMC6983921.
12. Yang YH, Chen CY. Accuracy of residual urinary volume measurements in patients with neurogenic bladder when using a portable ultrasound bladder scanner. Taiwan Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2018;46:63-9
13. Yamaguchi Y, Kamai T, Kobayashi M. Comparative accuracy of the Lilium α-200 portable ultrasound bladder scanner and conventional transabdominal ultrasonography for postvoid residual urine volume measurement in association with the clinical factors involved in measurement errors. Neurourol Urodyn. 2021 Jan;40(1):183-192. doi: 10.1002/nau.24530. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022795.
14. Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты альфа-адреноблокаторами. – М.: ТЕРРА. 1998. – С. 124.
15. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А., Лазаренко С.В., Мадерсбахер Ш., Чураев С.А. Влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса // Человек и его здоровье. 2015. №1. стр. 10-16
16. Баженов И.В., Истокский К.Н., Филиппова Е.С. Уродинамика нижних мочевыводящих путей при обструктивном мегауретере у взрослых // Медицинский вестник Башкортостана. выпуск. 8, №. 2, 2013, стр. 10-14. 2013.
17. Геворкян А.Р., Авакян А.Ю., Павлюк М.Д., Ишмуратов М.П. Влияние пункционной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем на степень инфравезикальной обструкции у разных групп больных // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. №3 (57).
18. Kolman C, Girman CJ, Jacobsen SJ, Lieber MM. Distribution of post-void residual urine volume in randomly selected men. J Urol. 1999 Jan;161(1):122-7. PMID: 10037383.
19. Hinman F Jr, Cox CE. Residual urine volume in normal male subjects. J Urol. 1967 Apr;97(4):641-5. doi: 10.1016/S0022-5347(17)63092-1. PMID: 5336852.
20. Lim LY, Yang SS. Normal postvoid residual urine in healthy adults. NeurourolUrodyn. 2023 Sep 28.doi: 10.1002/nau.25294. Epubaheadofprint.PMID: 37767698.
21. Говоров, А.В., Пушкарь, Д.Ю. Применение силодозина для лечения больных аденомой предстательной железы / А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь // Урология. – 2012. – № 3. – С. 15–18.
22. Вишневский А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Е. Вишневский. – М, 1998. – 25 с.
23. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Селективный постсинаптический блокатор a1-адренорецепторов тонокардин. – ПЛИВА, 1997. – 28 с.

Вклад авторов:
В.В. Данилов – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 20%;
В.В. Данилов – концепция и дизайн исследования и статистическая обработка данных, 20%;
И.Ю. Вольных – получение и статистический анализ данных, 10%;
В.В. Ващенко – написание текста статьи, первичная обработка данных, 15%;
Д.А. Радько – литературный обзор, написание текста статьи, 15%;
В.В.Данилов – подбор литературы, 10%;
А.К.Шалаева – подбор литературы, 10%.

Authors' contribution:
V.V. Danilov – concept and design of the study, writing the text of the article;
V.V. Danilov – concept and design of the study and statistical data processing;
I.Yu. Volnykh – acquisition and statistical analysis of data;
V.V. Vashchenko – writing the text of the article, primary data processing;
D.A. Radko – literary review, writing the text of the article;
V.V. Danilov – selection of literature;
A.K. Shalaeva – selection of literature.

Информация об авторах
© Данилов В. В., д.м.н., профессор института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток., Россия., vadim_danilov@list.ru ., РИНЦ AuthorID 817925; https://orcid.org/0000-0001-6119-6439
© Данилов В.В., к.м.н, врач-невролог, «Центр «Патология мочеиспускания», доцент школы биомедицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Приморский край, Россия vesta1983@mail.ru., РИНЦ Author ID 1156285, https://orcid.org/0000-0003-2320-1406
© Вольных И.Ю., к.м.н., заведующий Центром урологии и литотрипсии, «ЧУЗ КБ РЖД-Медицина», доцент института хирургии ТГМУ; Владивосток, Приморский край, Россия; volnykh_igor@mail.ru РИНЦ Author ID 290740, ORCID -0000-0002-6151-2953
© Ващенко В.В., аспирант института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток., Россия., vvvashchenko@askl-dv.ru
© Радько Д.А., аспирант института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток., Россия., mitia_radko@mail.ru
© Данилов В.В, врач-эндокринолог, ассистент кафедры фармакологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток., Россия., vitaliy.danilov.93@internet.ru., РИНЦ AuthorID 1156284; https://orcid.org/0000-0002-7947-2873
© Шалаева А.К., аспирант института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток., Россия., kiska-akc@mail.ru., ORCID – 0000-0002-0592-1859

Information about authors
©Danilov V.V., Dr. of Medical Sciences, professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, vadim_danilov@list.ru., ORCID – 0000-0001-6119-6439
© Danilov V.V., PhD in Medical sciences, neurologist «Center for Pathology of Urination», Associate Professor of the School of Biomedicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Far Eastern Federal University», Vladivostok, Primorsky Krai, Russia vesta1983@mail.ru., ORCID – 0000-0003-2320-1406
©Volnykh I.Yu., PhD, Head of the Center for Urology and Lithotripsy,
«RZD-Medicine», Associate Professor of the Institute of Surgery of the TSMU; Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; volnykh_igor@mail.ru
RSCI Author ID 290740, ORCID -0000-0002-6151-2953
©Vashchenko V.V., postgraduate student at the institute of surgery, Pacific state medical university, Vladivostok, Russia., vvvashchenko@askl-dv.ru
© Radko D.A., postgraduate student at the institute of surgery, Pacific state medical university, Vladivostok, Russia., mitia_radko@mail.ru
© Danilov V.V., assistant at the department of pharmacology, Pacific state medical university, Vladivostok, Russia., vitaliy.danilov.93@internet.ru., ORCID – 0000-0002-7947-2873
©Shalaeva A.K., postgraduate student at the institute of surgery, Pacific state medical university, Vladivostok, Russia., kiska-akc@mail.ru., ORCID – 0000-0002-0592-1859

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

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.
Funding. The article was published without financial support.

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-124-128

CC BY 4.0

Эпидермоидная киста почки: клиническое наблюдение

Г.Н. Акопян, М.Д. Муцениекс, Л.К. Гасанова, Х.Х. Давронбеков, С.А. Яндиев, Т.П. Федорцова, Д.В. Чиненов, Е.В. Шпоть, Л.М. Рапопорт

[1]Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Контакты: Муцениекс Михаил Дайнисович, *mutsenieks@gmail.com*

Резюме. Эпидермоидная киста – доброкачественное образование, в большинстве случаев возникающее на коже человека. Образование эпидермоидных кист в почке является большой редкостью в клинической практике, в связи с чем эпидермоидную кисту сложно диагностировать в дооперационном периоде и легко спутать со злокачественной опухолью почки. В англоязычной литературе описано менее двух десятков случаев выявления эпидермоидной кисты почки и во всех случаях пациентам проводилась радикальная нефрэктомия или резекция почки.

Мы сообщаем о случае выявленной, по результатам патолого-анатомического исследования, эпидермоидной кисты почки у 52-летнего мужчины после выполненной лапароскопической резекции почки. Образование почки не имело клинических проявлений на дооперационном этапе и было выявлено в ходе рентгенологического исследования.

Ключевые слова: эпидермоидная киста, кисты, опухоль, киста почки, эпидермальная киста почки.

Epidermoid cyst of the kidney: clinical observation

G.N. Akopyan, M.D. Mutsenieks, L.K. Gasanova, Kh.Kh. Davronbekov, S.A. Yandiev, T.P. Fedortsova, D.V. Chinenov, E.V. Shpot, L.M. Rapoport

[1]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)

Contacts: Mutsenieks Mikhail Dainisovich, *mutsenieks@gmail.com*

Abstract. Epidermal cyst is a benign neoplasm, that mostly occurs on the skin. Renal epidermoid cyst has a rare clinical presentation, which in turn complicates preoperative diagnostics and presents difficulties in distinguishing it with malignant renal neoplasms. There are less than twenty cases of renal epidermal cysts and in the most cases either radical or partial nephrectomy was performed.

We report a case of a 52 year old man with a histologically confirmed renal epidermoid cyst, that was treated with partial nephrectomy.

The patient was asymptomatic and the lesion was accidental finding on the CT scan.

Keywords: Kidney, Epidermoid cyst

Введение

Эпидермоидные кисты почек встречаются крайне редко в сравнении с другими кистозными образованиями почек [1]. На сегодняшний день англоязычная литература не богата статьями по эпидермоидным кистам в урологической практике. По данным Khorraminejad-ShiraziM. [1] и соав., в литературе описано 13 случаев данной патологии.

Эпидермоидные кисты почек – доброкачественные образования, выстланные многослойным плоским эпителием и содержащие только отслоившийся кератиновый материал. Диагностика данного образования представляет собой серьезную проблему, так как встречаются они очень редко, имеют низкую клиническую и диагностическую специфичность, из-за чего их можно ошибочно принять за злокачественную опухоль [2].

Патогенез образования эпидермоидных кист в почках до конца не изучен и остается спорным. В качестве одного из возможных гистогенетических механизмов было высказано предположение, что остатки эмбрионального эпидермиса, происходящие из Вольфова протока, вероятно, являются источником эпидермальной кисты почки [3, 4]. В статье Lim SC и соав. [5] описывалось развитие эпидермальной кисты после дистанционной ударно-волновой литотрипсии по поводу камня почки, патогенез кисты был связан с травматической метаплазией, которая усиливалась из-за почечного камня, лечения ударно-волновой литотрипсией или того и другого вместе.

Эпидермоидная киста почки не имеет специфических симптомов [4]. Клиническими симптомами могут являться боль в боку, гематурия и дизурия [6]. При диагностических исследованиях такая киста чаще выглядит как злокачественная опухоль. Для постановки окончательного диагноза необходимо гистологическое подтверждение.

Материалы и методы

Приведем клиническое наблюдение.

Мужчина А., 52 года. Диагноз: Опухоль правой почки cT1bN0M0.

Клинические проявления заболевания: отсутствуют.

Краткие данные анамнеза: в 2003 г. пациенту выполнена дистанционная ударно-волновая нефролитотрипсия. В последующем наблюдался у уролога по месту жительства. В 2024 году случайно при УЗИ выявлено изоэхогенное образование верхнего сегмента правой почки до 5 см. Госпитализирован в плановом порядке для оперативного лечения.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Пульс 60 в 1 мин удовлетворительного наполнения. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Моча визуально прозрачная.

Данные диагностических исследований:

УЗИ: правая почка с четкими ровными контурами, размерами 10,8х5,1 см. Паренхима однородная, толщиной до 1,8 см. Чашечно-лоханочная система не расширена. Гиперэхогенных образований не определяется. При ЦДК кровоток прослеживается во всех сегментах. Подвижность почки сохранена. В проекции верхнего сегмента – изоэхогенное образование размером 46 × 42 мм (рис. 1).



Рис. 1. *УЗИ правой почки. Указаны продольный и поперечный размеры.*
Pic. 1. *US of the right kidney.*

МСКТ с в/в контрастированием: правая почка обычно расположена, не увеличена, вертикальный размер 132 мм, паренхима не истончена, контрастирование обычное, дифференциация на слои сохранена – в верхней трети почки по переднелатеральному контуру выявляется образование размерами до 48 × 45 × 43мм (рис. 2, 3, 4), гетерогенное, овоидной формы, с кистозным компонентом, с высокоплотным содержимым в нативную фазу сканирования до + 77 HU, которое пролабирует в просвет прилежащей верхней чашки. В структуре единичные кальцинаты до 4 мм, занимает всю толщу паренхимы, на 1/3 выходит за капсулу почки, примерно на 18 мм пролабирует в синус, опухолевых тромбов в сосудах не выявлено. Парааортальные лимфоузлы на уровне ворот почки до 5 мм, отдаленных метастазов в пределах верхнего этажа брюшной полости не выявлено. В паренхиме

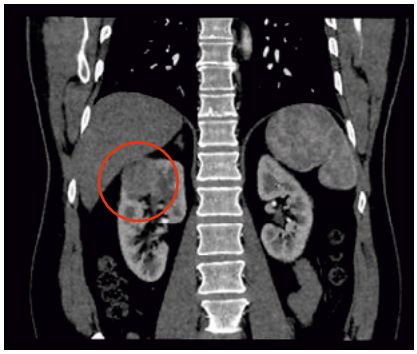


Рис. 2. *МСКТ органов брюшной полости. Фронтальный срез. Кружком обозначена опухоль правой почки*
Pic. 2. *Abdominal CT. Coronal plane. Lesion presented in the circle*

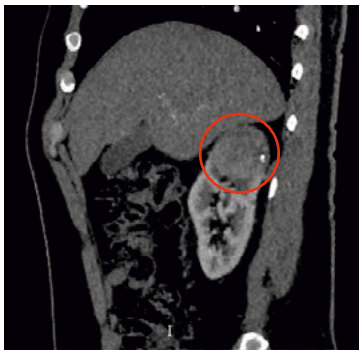


Рис. 3. *МСКТ органов брюшной полости. Саггитальный срез. Кружком обозначена опухоль правой почки*
Pic. 3. *Abdominal CT. Sagittal plane. Lesion presented in the circle*

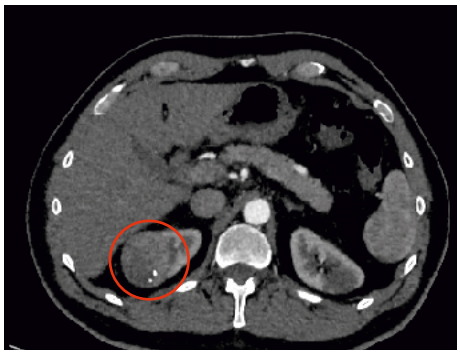


Рис. 4. *МСКТ органов брюшной полости. Аксиальный срез. Кружком обозначена опухоль правой почки*
Pic. 4. *Abdominal CT. Axial plane. Lesion presented in the circle.*

единичные кисты с тонкими перегородками, размером до 7 × 7мм. Чашечно-лоханочная система и мочеточник не расширены, стенка лоханки слабо гиперваскулярна, конкрементов не содержат. Выведение контрастного препарата своевременное. Перинефральная клетчатка без особенностей. Заключение: КТ-картина образования правой почки с признаками распространения в просвет прилежащей чашки верхней группы. Кисты обеих почек: справа Bosniak II, слева Bosniak I-II.

На основании МСКТ выполнено 3D-моделирование (рис. 5, 6).

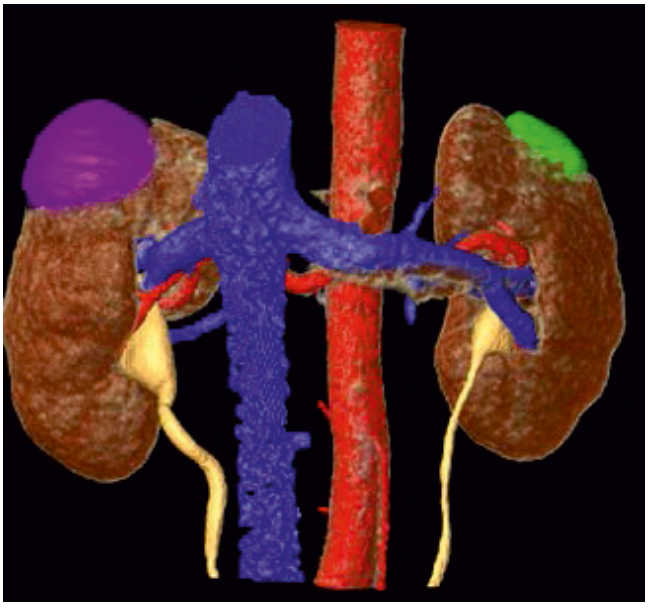


Рис. 5. *3D-моделирование. Фиолетовым цветом обозначена опухоль правой почки, зеленым цветом обозначена киста левой почки.*
Pic. 5. *3D-model. Renal tumor colored in purple. Cyst colored in green.*

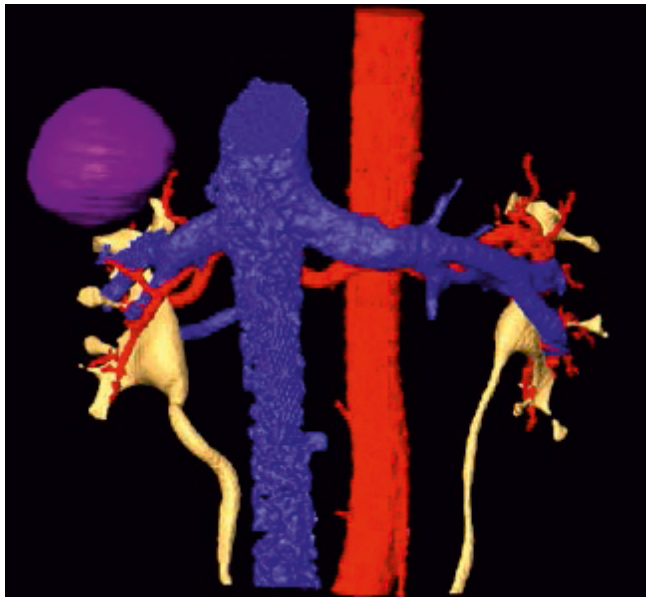


Рис. 6. *3D-моделирование. Фиолетовым цветом обозначена опухоль правой почки*
Pic. 6. *3D-model. Renal tumor colored in purple*

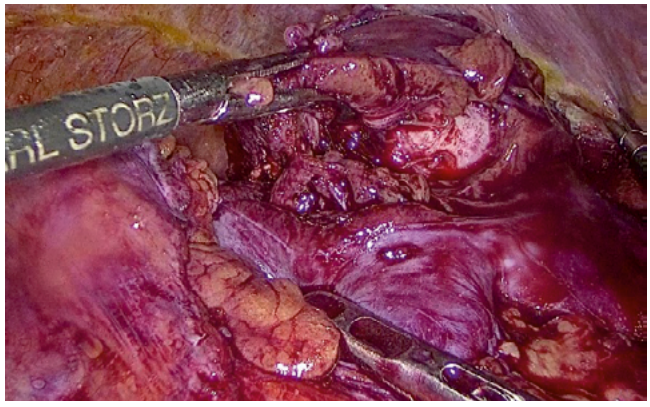


Рис. 7. *Этап резекции почки*
Pic. 7. *Partial nephrectomy in progress*

Учитывая размеры и локализацию опухоли, с целью избавления пациента от образования и предотвращения прогрессирования опухолевого процесса 19.06.2024 г. выполнена лапароскопическая резекция правой почки с опухолью (рис. 7, 8, 9).

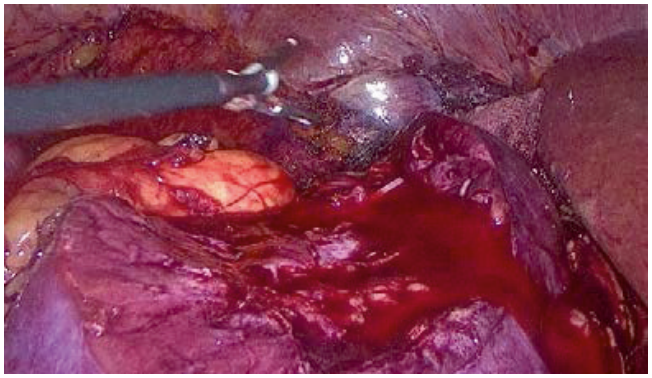


Рис. 8. Зона резекции
Pic. 8. *Tumor bed*

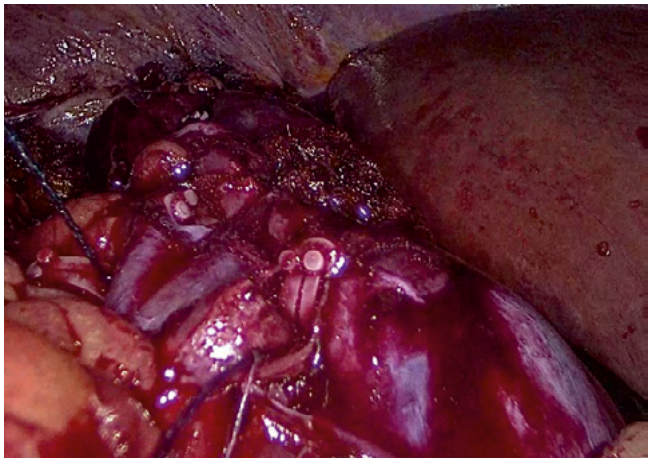


Рис. 9. *Ушитая зона резекции*
Pic. 9. *Sutured tumor bed*

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результаты патолого-анатомического исследования:

Макроскопическое описание: разрезанное образование кистозного вида диаметром 5 см, белесоватого цвета (рис. 10, 11).

Микроскопическое описание: фрагменты кистозного образования, выстланного многослойным плоским эпителием без признаков атипии и заполненного массами рогового вещества. Гиалиноз приносящих артериол. Склероз аркуатных артерий, мозгового вещества, единичные фокусы кальциноза собирательных трубочек. Единичные почечные тельца замещены соединительной тканью. Остальные почечные клубочки сохранные.

Заключение: Интраренальная эпидермоидная киста.



Рис. 10. *Макропрепарат. Удаленная опухоль правой почки.*
Pic. 10. *Gross specimen*

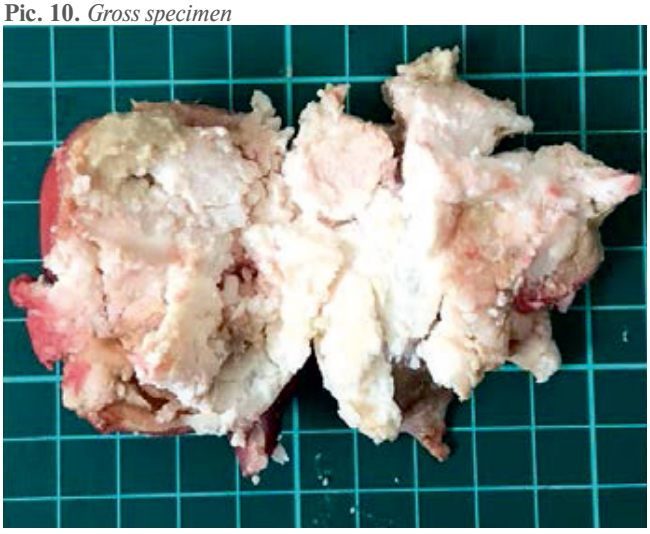


Рис. 11. *Макропрепарат. Разрезанная опухоль правой почки*
Pic. 11. *Gross specimen on a section*

Заключение

Таким образом, эпидермоидные кисты почек представляют собой сложную задачу на предоперационном этапе по причине того, что диагностировать их очень сложно, в связи с отсутствием специфических клинических проявлений, рентгенологических изображений, с низкой частотой их встречаемости в клинической практике, а также с отсутствием опыта работы с ними. Все вышеизложенное может привести к неоправданной радикальной нефрэктомии, в случае когда можно избежать обширного хирургического вмешательства при доброкачественных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorraminejad-Shirazi M, Nabavizadeh SA, Shirazi Yeganeh B, Ahmadifar M, Salehipour M, Jafari SH, Omidifar N. Intrarenal epidermoid cyst mimicking a cystic renal cell carcinoma: A case report and review of literature. Clin Case Rep. 2024 Jun 11;12(6):e9086. doi: 10.1002/ccr3.9086. PMID: 38868114; PMCID: PMC11166560.
2. Ido FAHA, Ouedraogo AS, Ouedraogo B, Savadogo I, Ouedraogo RA, Ouattara S. Intra renal epidermal cyst simulating a renal tumor: A case report. Urol Case Rep. 2023 May 10;48:102419. doi: 10.1016/j.eucr.2023.102419. PMID: 37223405; PMCID: PMC10200831.
3. Barrios Barreto R, Mendoza Suarez L, Del Valle Pestana A, Silvera Redondo C. Renal epidermoid cyst: A case report. Urol Case Rep. 2021 Mar 23;38:101649. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101649. PMID: 33868937; PMCID: PMC8040278.
4. Dadali M, Emir L, Sunay M, Ozer E, Erol D. Intrarenal epidermal cyst. Kaohsiung J Med Sci. 2010 Oct;26(10):555-7. doi: 10.1016/S1607-551X(10)70085-1. PMID: 20950781.
5. Lim SC, Kim CS. Intrarenal epidermal cyst. Pathol Int. 2003 Aug;53(8):574-8. doi: 10.1046/j.1440-1827.2003.01512.x. PMID: 12895239.
6. Gokce G, Kaya K, Kilicarslan H, Tas F, Ayan S, Yildiz E, Gültekin EY. Epidermoid cyst in the renal pelvis. IntUrolNephrol. 2003;35(1):9-10. doi: 10.1023/a:1025904213509. PMID: 14620274.

Сведения об авторах:
Акопян Гагик Нерсесович – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: docgagik@mail.ru
Муцениекс Михаил Дайнисович – ординатор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: mutsenieks@gmail.com
Гасанова Лейла Кенулькызы – студентка 4-го курса ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: leyla.gasanova.03@list.ru
Давронбеков Хамза Хаелбекович – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: amza_1992@mail.ru
Яндиев Сулейман Абдулазисович – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: sylka06@mail.ru
Федорцова Татьяна Павловна – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: t_fedortsova@bk.ru
Чиненов Денис Владимирович – к.м.н., доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: chinenovdv@rambler.ru
Шпоть Евгений Валерьевич – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: shpot@inbox.ru
Рапопорт Леонид Михайлович – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: rapoport_l_m@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY
4 ТОМ 25 / VOL. 25 2024

DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-4-129-133

CC BY 4.0

Сочетание дистальной гипоспадии и дивертикула мочевого пузыря

И.М. Пепеляева[1,2], С.Л. Коварский[1,2], А.И. Захаров[2], К.А. Струянский[2], А.Н. Текотов[1,2]

[1] Кафедра детской хирургии имени академика Ю.Ф. Исакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Москва, Российская Федерация
[2] Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова, 103001, Москва, Российская Федерация

Контакты: Пепеляева Ирина Максимовна, *irina_pepelyaeva@bk.ru*

Мы представляем редкий клинический случай сочетания дистальной формы гипоспадии и дивертикула мочевого пузыря у мальчика 1 года. При обращении в нашу клинику родители предъявляли жалобы на деформацию полового члена и лейкоцитурию по данным анализов мочи. При осмотре была выявлена вентральная деформация полового члена, меатальное отверстие было расположено в области венечной борозды. Ребенку планировалось выполнить уретропластику по методике Snodgrass, однако интраоперационно была выявлена стволовая форма гипоспадии, дефицит уретры составлял около 2 см. Была выполнена уретропластика по методике Hodgson II. В послеоперационном периоде у ребенка сохранялась лейкоцитурия в анализах мочи. При проведении ультразвукового исследовании мочевого пузыря был выявлен дивертикул мочевого пузыря больших размеров, 29x12x19 мм. При проведении микционной цистографии выявлено попеременно сокращавшееся с мочевым пузырем дивертикулоподобное выпячивание, размерами 63x51x46 мм. Ребенку была выполнена лапароскопическая дивертикулэктомия под контролем цистоскопии. При динамическом наблюдении в катамнезе через 1 год жалоб не предъявляют, анализы мочи санированы, при контрольном ультразвуковом исследовании дополнительных структур в проекции мочевого пузыря не определяется.

Ключевые слова: клинический случай; дивертикул мочевого пузыря; гипоспадия; уретропластика; дивертикулэктомия.

The combination of distal hypospadias and diverticula of the bladder

I.M. Pepelyaeva[1,2], S.L. Kovarskiy[1,2], A.I. Zaharov[2], K.A. Struyanskij[2], A.N. Tekotov[1,2]

[1] Department of Pediatric Surgery named Yu.F. Isakov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. 1 Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia.
[2] Filatov Children's City Hospital. 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia

Contacts: Pepelyaeva I.M., *irina_pepelyaeva@bk.ru*

We present a rare clinical case of combined distal hypospadias and bladder diverticula in a one-year-old boy, who presented to our clinic with complaints of penile deformation and leukocyturia based on urine tests. On examination, a ventral deformation of the penis was observed, with the meatal orifice located in the coronal sulcus. The patient was scheduled for urethroplasty using the Snodgrass technique, but during the operation, form of hypospadias was identified as distal penile, the urethral deficit was about 2 cm. Urethroplasty was performed using the Hodgson II technique. In the postoperative period, leukocyturia persisted in the child's urine tests. An ultrasound examination of the bladder revealed a large diverticulum of the bladder, 29x12x19 mm. During miction cystography, a diverticulum-like protrusion, measuring 63x51x46 mm, was revealed alternately contracting with the bladder.The child underwent laparoscopic diverticulectomy under cystoscopic control. Following up on the case in a dynamic manner after one year has passed, no complaints have been reported, the urine tests have shown no abnormalities, and no additional structures in the projection of the urinary bladder are not determined during a follow-up ultrasound examination.

Keywords: case report; diverticulum of the bladder; hypospadias; urethroplasty.

Актуальность

Гипоспадия часто является изолированным пороком, однако в 10-15% случаев сочетается с другими аномалиями развития [1], в частности с пороками мочевыводящей системы. При проксимальных формах гипоспадии общепринятым является протокол обследования, включающий поиск сопутствующих аномалий, однако при дистальных формах по данным мировой и отечественной литературы это не применяется [2, 3]. Дивертикулы мочевого пузыря встречаются достаточно редко, около 2% случаев среди патологии мочевыводящих путей [4]. Большинство дивертикулов являются случайной находкой и не сопровождаются клиническими проявлениями. В части случаев симптомы неспецифичны и включают в себя рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, дизурию или гематурию. Описаны также случаи задержки мочи, вызванные дивертикулом мочевого пузыря [5, 6]. В нашей практике мы столкнулись с сочетанием двух этих аномалий у одного ребенка.

Описание случая

В отделение урологии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова поступил мальчик 1 года. После рождения у ребенка выявлена венечная форма гипоспадии. Родители предъявляли жалобы на деформацию полового члена. По данным анализа мочи отмечалась транзиторная лейкоцитурия до 10–15 в поле зрения, бактериурии не было.

При осмотре наружные половые органы сформированы по мужскому типу, отмечается вентральная деформация полового члена, меатальное отверстие не сужено, открывается по вентральной поверхности в области венечной борозды, крайняя плоть расщеплена в виде капюшона. Ребенок мочился широкой струей, затруднений при мочеиспускании, дизурии не отмечалось.

Ребенку предполагалось выполнить пластику полового члена и уретропластику по методике Snodgrass, однако во время операции, после мобилизации кожи ствола полового члена, выявлено, что дистальная уретра от венечной борозды до средней трети ствола полового члена на протяжении 1 см диспластична,

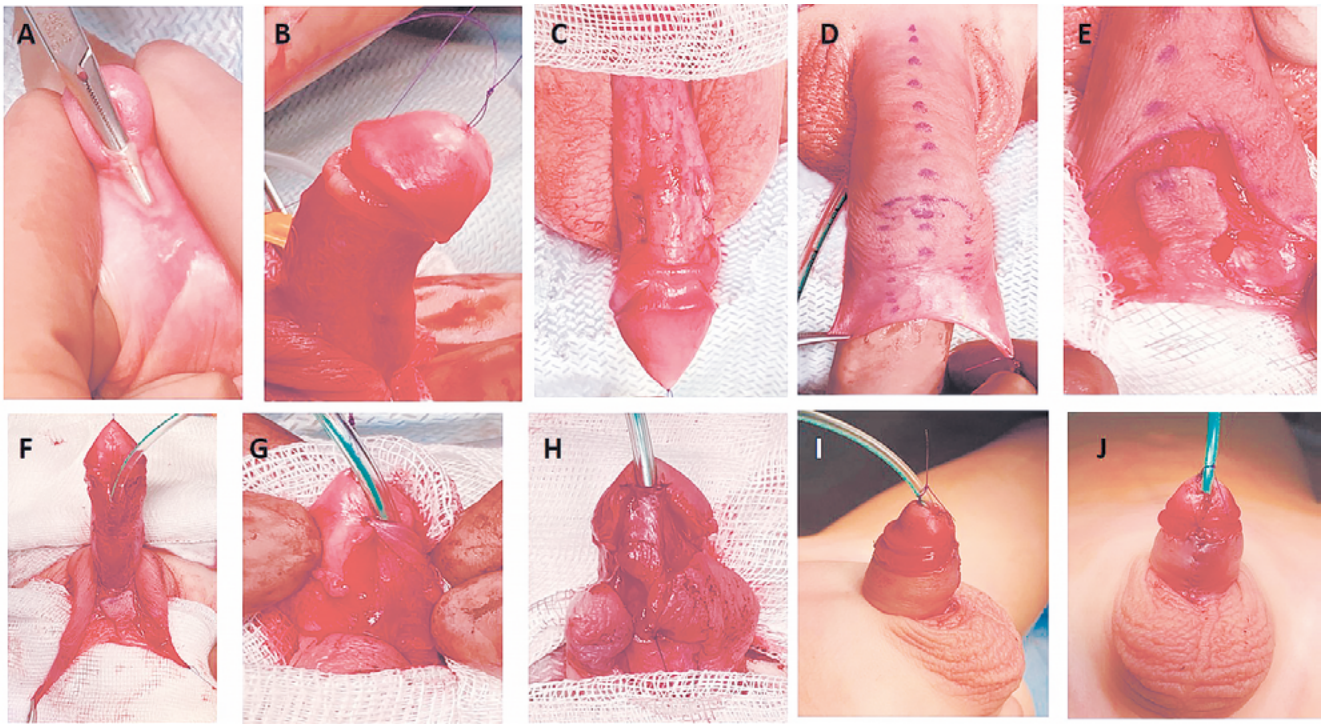


Рис. 1. Операция Ходсон-II. A – диспластичная уретра на протяжении 1 см, расстояние от уретры до головки полового члена 2 см; B – при выполнении теста искусственной эрекции отмечается вентральная деформация полового члена; C – наложение парных пликационных швов на белочную оболочку на противоположной искривлению стороне; D – предоперационная разметка; E – из кожи крайней плоти по дорсальной поверхности выкроен лоскут 2 × 1,5 см; F – лоскут переведен на дорсальную поверхность; G,H – выполнена уретропластика; I,J – внешний вид после операции

Fig. 1. Hodgson-II operation. A – dysplastic urethra of 1 cm in length, the distance from the urethra to the glans penis of 2 cm; B – during an artificial erection test, a ventral deformation of the penis was noted; C – plication suturing on the tunica albuginea on the opposite side of the curvature; D – preoperative marking; E – a 2 × 1.5 cm flap was excised from the skin of the prepuce along the dorsal surface; F – the flap was transferred to the dorsal surface; G and H – urethroplasty was performed; I and J – appearance after surgery.

представляет собой соединительно-тканную пленку, лишенную обычного строения. Данный отдел уретры был рассечен. Таким образом, общий дефицит уретры до долженствующего положения на головке полового члена составлял около 2 см.

В связи с этим ребенку была выполнена уретропластика по методике Hodgson II. При проведении теста искусственной эрекции была выявлена вентральная деформация полового члена, которая была устранена с помощью наложения плицирующих швов на белочную оболочку полового члена по дорсальной поверхности по методике Nesbit, при проведении контрольного теста искусственной эрекции половой член был полностью распрямлен.

Следующим этапом из кожи крайней плоти по дорсальной поверхности был выкроен прямоугольный лоскут, размерами 2 × 1 см, фенестрирован у основания для формирования «окна» и перемещения лоскута на вентральную поверхность. Был сформирован анастомоз по типу флип-флэп и сформирована уретральная трубка до вершины головки полового члена. Затем была выполнена гланулопластика, кожный дефект укрыт местными тканями. Этапы операции представлены на рисунке 1.

Ранний послеоперационный период у ребенка протекал удовлетворительно, проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия с положительным эффектом. Уретральный катетер был удален на 8-е послеоперационные сутки. Отмечалось свободное мочеиспускание из неомеата, расположенного на вершине головки полового члена, широкой струей.

Ребенок наблюдался амбулаторно, при контрольных осмотрах выяснилось, что в анализах мочи у ребенка сохранялась лейкоцитурия через 1 и 3 месяца после операции. При осмотре деформации полового члена не отмечалась, меатальное отверстие было не сужено, струя мочи широкая.

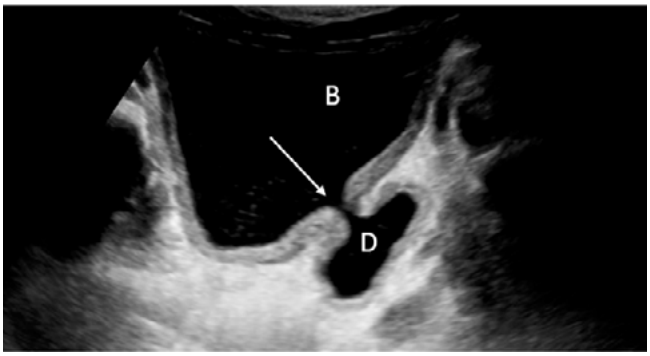


Рис. 2. *Ультразвуковая картина. Стрелкой указан вход в дивертикул. B – мочевой пузырь, D – дивертикул*
Fig. 2. *Ultrasound image. The arrow indicates the entry point to the diverticulum. In the provided images, B represents the bladder, and D represents the diverticulum*

В связи с сохраняющейся лейкоцитурией было выполнено ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей. При исследовании мочевого пузыря по левой боковой стенке была выявлена анэхогенная структура, сообщающаяся с мочевым пузырем, размерами 29 × 12 × 19 мм (рис. 2).

Ребенок был вновь госпитализирован. При проведении микционной цистографии отмечался неровный, нечеткий контур мочевого пузыря. В средней трети задней стенки контрастировано дивертикулоподобное выпячивание максимальным размером 63 × 51 × 46 мм, опорожнение которого совпадало с сокращениями мочевого пузыря (рис. 3).

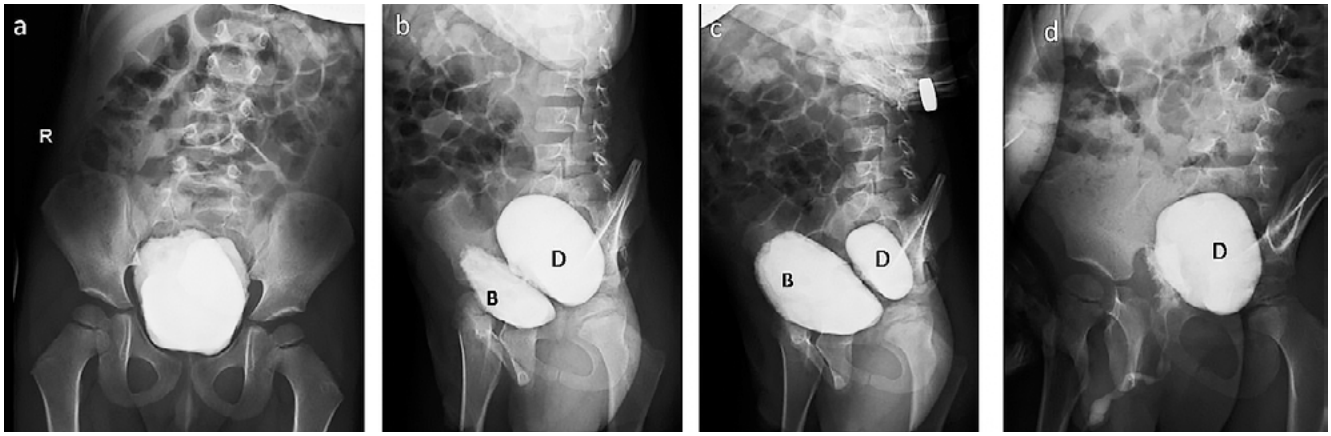


Рис. 3. *Микционная цистография: a – неровные, нечеткие контуры мочевого пузыря в прямой проекции; b, c – попеременное сокращение мочевого пузыря и дивертикула в боковой проекции; d – контрастное вещество после микции в дивертикуле мочевого пузыря. B – мочевой пузырь, D – дивертикул мочевого пузыря*
Fig. 3. *Miction cystography demonstrates: a – Uneven and indistinct bladder contours in direct projection; b – Alternating bladder and diverticular contractions in lateral projection; c – The presence of contrast agent within the bladder diverticulum following miction. In the provided images, B represents the bladder, and D represents the diverticulum*

Было решено выполнить лапароскопическую дивертикулэктомию. Операция началась с цистоуретроскопии, при которой уретра была свободно проходима. Слизистая мочевого пузыря бледно-розовая, без воспаления. Оба устья щелевидной формы, сомкнуты, на 2 сантиметра выше левого устья определялась шейка дивертикула мочевого пузыря и вход в него (рис. 4).

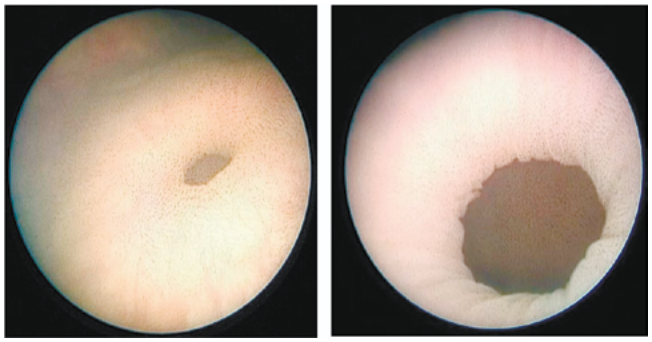


Рис. 4. *Цистоскопическая картина*
Fig. 4. *Cystoscopicimage*

В лоханку левой почки был проведен мочеточниковый катетер № 3 Ch. Оперативное вмешательство производилось под контролем цистоскопии.

В положении больного лежа на спине была выполнена лапароскопия. После вскрытия брюшины над мочевым пузырем была выделена верхушка дивертикула, над которой проходил семявыносящий проток (рис. 5).

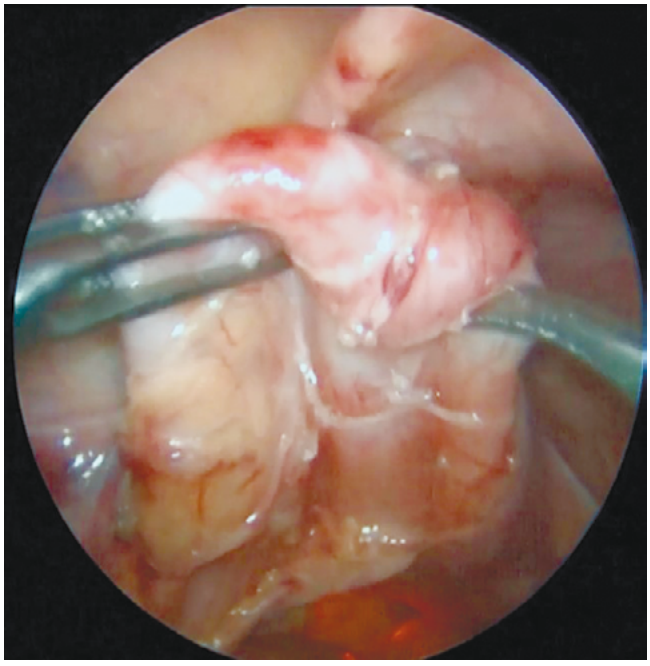


Рис. 5. *Дивертикул мочевого пузыря полностью выделен лапароскопически*
Fig. 5. *Laparoscopicisolation of the diverticulum of the bladder*

При помощи монополярной коагуляции дивертикул был мобилизован до шейки. Его длина составляла около 4,0 см, максимальная ширина составляла около 4,0 см. Под контролем цистоскопии дивертикул был прошит у шейки, отсечен и удален из брюшной полости (рис. 6). Оставшиеся ткани были коагулированы при помощи аргоноплазменной коагуляции. В мочевом пузыре был оставлен уретральный катетер типа фолеяCh8.

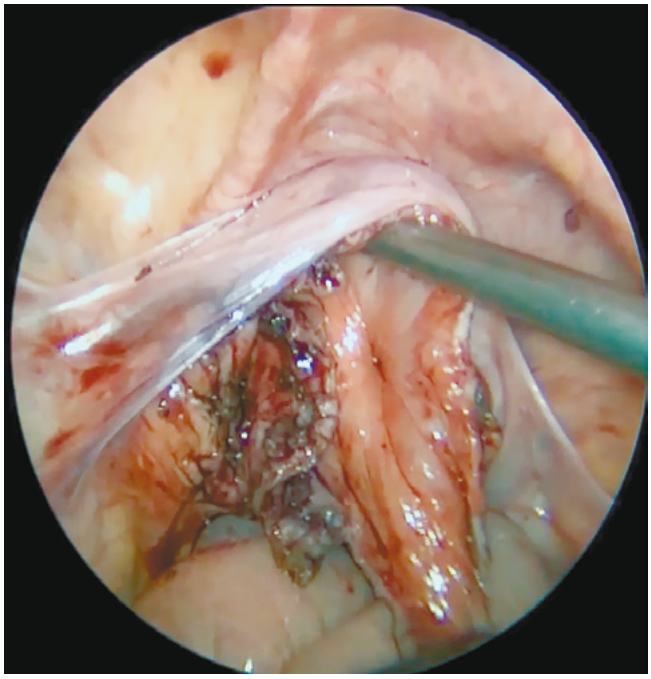


Рис. 6. *Вид мочевого пузыря после резекции дивертикула*
Fig. 6. *The bladder after the diverticulum has been resected*

Послеоперационный период протекал удовлетворительно, проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия, ребенок был вертикализирован на 3-и послеоперационные сутки, уретральный катетер был удален на 10-е послеоперационные сутки.

В дальнейшем ребенок наблюдался амбулаторно, через год после оперативного лечения родители жалоб не предъявляют, анализы мочи санированы, по данным ультразвукового исследования дополнительных структур в проекции мочевого пузыря не выявляется.

Обсуждение

Данный клинический случай описывает редкое сочетание двух врожденных пороков развития.

Важно отметить, что при гипоспадии оперирующий хирург должен владеть различными методиками для адекватного выбора тактики лечения, так как объективно определить форму гипоспадии

возможно только интраоперационно после скелетирования кожи полового члена.

Дивертикулы мочевого пузыря в основном не проявляются яркими симптомами, чаще всего обнаруживаются случайно при обследовании в связи с неспецифическими жалобами или скрининге по поводу другого заболевания. Наиболее распространенной методикой оперативного лечения на настоящий момент является лапароскопическая дивертикулэктомия, хотя открытые методики также находят свое применение.

Таким образом, можно сделать вывод, что даже при дистальной гипоспадии необходимо проводить дополнительное обследование для выявления возможных сопутствующих аномалий, как минимум в рамках ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей.

Заключение

Данный клинический случай является иллюстрацией редкого сочетания двух врожденных пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тибилов А.З., Киреева Н.Б. Современные тенденции в лечении гипоспадии (обзор). Медицинский альманах 2019;5-6(61):82-6.DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-82-86. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-v-lechenii-gipospadii-obzor. [Tibilov A.Z.;Kireeva N.B. Sovremennietendencii v lecheniigipospadii _obzor,.Medicinskiia lmanah2019;5-6(61):82-6. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-82-86(In Russ.)]
2. КатибовМ.И., Богданов А.Б. Врожденные аномалии полового члена: мировые и отечественные данные. Экспериментальная и клиническая урология 2021;1:44-55. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-44-54.URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennye-anomalii-polovogo-chlena-mirovye-i-otechestvennye-dannye. [Katibov M.I._ Bogdanov A.B. Vrojd ennieanomaliipolovogochlena_ mirovieiotechestvenniedannie. Eksperimentalnayaiklinicheskayaurologiya2021;1:44-55.DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-44-54(In Russ.)]
3. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. Eur J Pediatr. 2017 Apr;176(4):435-441. doi: 10.1007/s00431-017-2864-5. Epub 2017 Feb 11. Erratum in: Eur J Pediatr. 2017 Oct;176(10):1443. doi: 10.1007/s00431-017-2971-3. PMID: 28190103; PMCID: PMC5352742.
4. Uçan AB, Şencan A. Large congenital bladder diverticula in children. Urologia. 2022 Aug;89(3):469-473. doi: 10.1177/03915603211015039. Epub 2021 May 20. PMID: 34011232.
5. Azahouani A, Hida M, Lasseri A, et al.Rétentionaiguëd'urines econdaire à un diverticulecongénitalbilatéral de la vessie [Acute retention of urine secondary to a congenital diverticulum of the bladder]. Arch Pediatr. 2016 Oct;23(10):1059-1062. French. doi: 10.1016/j.arcped.2016.06.019. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27618290.
6. Hossain MZ, Hasan GZ, Siddiqui TH. Congenital bladder diverticulum causing acute urinary retention in an infant. Mymensingh Med J. 2012 Apr;21(2):360-2. PMID: 22561787.
7. Tan S, Sakaria S. Bladder Diverticulum-A Case Report. J Educ Teach Emerg Med. 2020 Oct 15;5(4):V15-V18. doi: 10.21980/J8635C. PMID: 37465333; PMCID: PMC10332518.
8. Halaseh SA, Leslie SW. Bladder Diverticulum. 2023 May 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 35593864.

Вклад авторов:

И.М. Пепеляева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала; I.M. Pepelyaeva: reviewing of publications on the article's theme, preparation of illustrative material; article writing;

С.Л. Коварский: научное редактирование и консультирование; S.L. Kovarsky: scientificediting, scientificconsulting;

А.И. Захаров: хирургическое лечение пациентов, обработка научного материала; A.I. Zakharov: surgicaltreatmentofpatients, processingofscientificmaterial;

К.А. Струянский: хирургическое лечение пациента, редактирование текста статьи; K.A. Struyansky: surgicaltreatmentofapatient, editingofthetextofthearticle;

А.Н. Текотов: хирургическое лечение пациента, редактирование текста статьи; A.N. Tekotov: surgicaltreatmentofapatient, editingofthetextofthearticle.

Информация об авторах

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

Пепеляева Ирина Максимовна; аспирант, врач детский хирург; адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; телефон: +7(917)565-09-28; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9397-5709; eLibrarySPIN: 9612-6850; irina_pepelyaeva@bk.ru

2) Коварский Семен Львович. Врач детский хирург, детский уролог-андролог, заведующий Хирургическим стационаром кратковременного пребывания; д.м.н., профессор; ORCID:https://orcid.org/0000-0001-6310-7110; eLibrarySPIN:9308-5014; semen3150@mail.ru

3) Захаров Андрей Игоревич. Врач детский хирург, детский уролог-андролог, заведующий отделением урологии; к.м.н.; eLibrary SPIN: 8774-5827; pedurology@yandex.ru

4) Струянский Кирилл Александрович. Врач детский хирург; к.м.н.; ORCID:https://orcid.org/0000-0002-1947-1035; struyansky@pedurology.ru

5) Текотов Алексей Николаевич. Врач детский хирург; к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2151-3641; altekotov@yandex.ru

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 work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patientrights. The patient's parents signed an informed consent to the publication of his data.

Список статей, опубликованных в 2024 году

№ 1-2024

Р.Т. Рзаев, Р.Ф. Бахтиозин, Л.М. Рапопорт, М. Хэ, М.Э. Еникеев, Д.О. Королев, А.В. Амосов
Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике рака предстательной железы: обзор литературы
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-16-23

А.Е. Алфимов, Д.Ю. Алексеева, Д.О. Королев, Д.М. Горинова, М.Э. Еникеев, Л.М. Рапопорт
Способы клинического применения маркеров литогенной активности при мочекаменной болезни
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-24-30

О.В. Паюшина, Д.А. Цомартова, Е.В. Черешнева, М.Ю. Иванова, М.С. Павлова, С.Л. Кузнецов
Перспективы применения мезенхимных стромальных клеток для лечения заболеваний мужской мочеполовой системы
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-31-39

О.И. Братчиков, И.А.Тюзиков, Е.А. Греков, А.В. Новиков
Роль цинка в здоровой предстательной железе и при хроническом простатите
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-40-48

Е.А. Греков, А.Г. Дзидзари, И.А. Тюзиков
Глобулин, связывающий половые стероиды: эволюция представлений о биологических функциях и диагностическом значении в норме и при патологии
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-49-62

Ali Mohamed Ali Ismail, Ph.D., MR Yusof, Khairul-Asri MG, Ahmad Faiz NMG, MZ Zakaria, Mohamed Ashraf MD
Maintaining good sexual health in men with cardiovascular risk factors: ChatGPT may be a good lifestyle-modification advising friend
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-63-64

MR Yusof, Khairul-Asri MG, Ahmad Faiz NMG, MZ Zakaria, Mohamed Ashraf MD
Hypospadias Repair: Outcome and Objective Evaluation with Hypospadias Objective Scoring Evaluation (HOSE), Hypospadias Objective Penile Evaluation (HOPE) and Pediatric Penile Perception Score (PPPS) from Parents Perspective and Preference in COVID-19 Era
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-65-72

З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, Ш.В. Рамишвили, В.С. Степанов, А.В. Игнатьев, Ш.Г. Машанеишвили
Микробиота секрета предстательной железы у больных хроническим абактериальным простатитом
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-73-86

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, Н.А. Липатов, А.И. Стрельников
Влияние уровня тестостерона и эстрадиола на микробиоту эякулята у мужчин
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-87-94

Е.Е. Захарова, И.В. Капралова, И.С. Кривохорченко, О.О. Жарская, Т.В. Картавенко
Новый эффективный способ выделения единичных сперматозоидов из хирургически полученного материала при азооспермии
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-95-104

И.А. Рева, А.С. Чернушенко, М.Ю. Гвоздев, Р.И. Алиев, А.А. Котельникова, В.С. Ким
Безопасность субуретральной петлевой пластики трансобтураторным доступом у пациенток младше 45 лет
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-105-112

Д.А. Лебедев, И.Б. Осипов, О.Б. Жуков, М.И. Комиссаров, И.Ю. Алешин, С.А. Сарычев, В.А. Маркувенайте
Диагностика и рентген-эндоваскулярные методы лечения артериального приапизма у детей
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-113-122

З.А. Кадыров, А.Ю. Одилов, М.В. Фаниев, Н.В. Демин
Сравнительный анализ послеоперационных осложнений традиционных, лапароскопических и ретроперитонеоскопических нефрэктомий
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-123-132

С.И. Гамидов, Д.М. Акинфиев, Т.В. Шатылко, Р.У. Мамаев, И.М. Родин
Эмболизация артериокавернозной фистулы при артериальном приапизме: клинический случай
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-133-138

А.А. Бебенина, О.Г. Мокрушина, М.В. Левитская, В.С. Шумихин, С.Н. Николаев, А.И. Гуревич, Н.О. Ерохина, М.А. Богуславская, Е.В. Юдина
Клинический случай полного удвоения правой почки в сочетании с нерефлюксирующим мегауретером верхнего и гидронефрозом нижнего сегментов
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-139-146

С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Т.В. Шатылко, А.В. Веденяпин
Оценка влияния антиоксидантного комплекса «БЕСТ-Фертил-ДГК» на показатели спермограммы и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар с метаболическим синдромом
DOI 10.62968/2070-9781-2024-25-1-147-158

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

№ 2-2024

М.В. Епифанова, А.А. Костин, А.А. Епифанов, К.А. Кириллова
Технологии регенеративной медицины как метод лечения мужского бесплодия: обзор литературы
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-17-30

К.С. Гулузаде, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Р.У. Маммаев
Аугментационная хирургия мужских наружных половых органов
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-31-40

А.В. Сергеев, Б.К. Комяков, В.А. Фадеев, Т.Х. Ал-Аттар, Р.М. Хизриев
Гемоспермия: этиология, диагностика, лечение (обзор литературы)
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-41-53

Т.В. Шатылко, Р.У. Маммаев, С.И. Гамидов, Н.П. Макарова, Н.Н. Лобанова, А.Ю. Попова, Е.В. Кулакова, П.С. Гамидова
Динамика показателей эякулята за период с 2017 по 2023 год: ретроспективный одноцентровой анализ
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-54-60

Т.М. Сорокина, Е.Е. Брагина, Л.Ф. Курило, О.А. Соловова, М.И. Штаут, А.О. Седова, В.Б. Черных
Семейный случай мужского бесплодия с тотальной астенозооспермией, обусловленной структурными нарушениями в аксонеме жгутика сперматозоидов
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-61-68

М.В. Епифанова, А.А. Костин, С.А. Артеменко, А.А. Епифанов
Является ли аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральная ударно-волновая терапия новым рубежом в лечении пациентов с эректильной дисфункцией?
DOI: https: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-69-79

Т.В. Шатылко, С.И. Гамидов, Н.П. Наумов, А.Ю. Попова
Стандартизация терминов в репродуктивной андрологии: поиск консенсуса
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-80-85

М.Р. Бероева, А.М. Мкртумян
Состояние эректильной и репродуктивной функций у молодых мужчин, перенесших COVID-19
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-86-92

З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, Ш.В. Рамишвили, В.С. Степанов, А.В. Игнатьев, Ш.Г. Машанеишвили
Сравнительный анализ микробиоты секрета простаты у больных хроническим абактериальным простатитом категории IIIа и IIIб
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-93-103

И.А. Панченко, Р.И. Панченко, В.К. Наумов
Влияние хирургического лечения варикоцеле на патоспермию и уровень фрагментации днк сперматозоидов
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-104-109

Р.Ф. Холбобозода, Д.М. Монаков, А.А. Грицкевич, А.О. Толкачев, Н.В. Воробьев, А.А. Крашенинников, А.А. Костин
Состояние сексуальной функции у пациентов с новообразованием яичка до проведения специализированных методов лечения. Клиническое исследование
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-110-119

М.В. Фаниев, Я.В. Прокопьев, К.В. Фаустова, З.А. Кадыров, Д.И. Водолажский, М.И. Маркелова, Д.Р. Хуснутдинова, Т.В. Григорьева, Г.В. Черепнев
Сравнительный анализ микробиоты ткани яичка и уретры у пациентов с азооспермией методом секвенирования нового поколения (ngs)
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-120-126

А.С. Ямщикова, В.А. Коротков, Л.О. Петров, М.Р. Касымов, В.В. Пасов, В.Ю. Скоропад, А.Д. Каприн, С.А. Иванов
Тактика хирургического лечения осложнений брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки у пациента с местно-распространенным раком на фоне комбинированного лечения прогрессирования процесса. Клиническое наблюдение
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-127-132

Т.Х. Назаров, П.А. Щеплев, Н.П. Наумов, П.А. Карлов, И.В. Рычков, С.С. Водопьян, В.Ю. Гаврилов,А.Д. Красильников, С.А. Винничук
Особенности клинического течения рака полового члена
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-133-144

А.Е. Мишина, В.Г. Петрович, И.В. Мишин
Гигантская липома вульвы. Клиническое наблюдение
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-145-148

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

№ 3-2024

Л.Е. Белый
Мелатонин и мужское бесплодие, вызванное окислительным стрессом
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-15-23

Д.Г. Иоселиани, Л.М. Рапопорт, С.П. Семитко, Д.А. Асадов, Н.В. Петровский, Е.А. Безруков, Д.В. Чиненов, Д.О. Королев, М.Е. Лукьянова, А.Г. Колединский
Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы, методы диагностики и рентгенэндохирургического лечения
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-24-35

З.Ш. Манасова, Е.Н. Саверская, А.В. Яковлев, А.В. Ершов
Место комбинированных препаратов на основе биорегуляторных пептидов в лечении заболеваний предстательной железы
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-36-42

С.Р. Сенчукова, А.А. Савина, О.С. Таранов
Влияние COVID-19 на спермиологические показатели у мужчин репродуктивного возраста
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-43-51

М.М. Магомедов, К.Г. Камалов, А.А. Магомедов
Влияние послеоперационного гипотиреоза на гормональную регуляцию сперматогенеза и функциональное состояние семенников у экспериментальных животных
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-52-58

А.В. Веденяпин, Т.В. Шатылко, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, П.С. Гамидова
Влияние распространенных бактериальных инфекций на индекс фрагментации днк сперматозоидов. Обзор литературы
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-59-67

А.И. Рыжков, С.Ю. Соколова, А.Н. Чирков, И.С. Шорманов
Пути повышения удовлетворенности пациентов при повторной имплантации протеза яичка: клинический случай, обзор литературы
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-68-73

А.А. Капто, А.Г. Шевакин, А.Д. Шкабурин
Прямая перкутанная рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-74-80

А.В. Игнатьев, З.А. Кадыров, Ш.В. Рамишвили, В.С. Степанов, Ш.Г. Машанеишвили
Состояние микробиоты секрета предстательной железы у больных хроническим бактериальным простатитом до и после антибактериального лечения
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-81-92

В.В. Ипатенков, С.В. Мартазинова, П.А. Щеплев, Н.П. Наумов
Оценка эффективности и безопасности применения медицинского изделия «МАВИТ» у пациентов с хроническим простатитом и синдромом хронической тазовой боли
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-93-103

Г.Н. Акопян, Ф.И. Турсунова, Н.К. Гаджиев, Х.Х. Давронбеков, Т.П. Федорцова, Е.В. Горячева, К.М. Юсупов, Л.М. Рапопорт, П.В. Глыбочко
Сравнение мини-перкутанной нефролитотомии с супер-мини-перкутанной нефролитотомией: когортное исследование
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-104-111

П.В. Царьков, В.М. Нековаль, А.М. Шломина, Д.О. Королев, В.С. Кочетков, Р.А. Белянин, М.Э. Еникеев, Л.М. Рапопорт
Мультидисциплинарный подход в лечении рецидива рака прямой кишки с вовлечением мочевых путей
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-112-120

В.В. Ипатенков, С.В. Мартазинова, П.А. Щеплев, Н.П. Наумов
Оценка эффективности и безопасности применения антиоксидантного комплекса «Спермаферт»
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-121-128

М.И. Катибов, М.М. Алибеков, З.М. Магомедов
Применение большого количества методов оперативного лечения стриктуры уретры у одного пациента: клинический случай
DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-3-129-134

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

№ 4-2024

О.И. Братчиков, И.А.Тюзиков, Е.А.Греков, А.В. Смирнов
Альтернативные негормональные методы восстановления тестостерона при мужском гипогонадизме с позиций доказательной медицины (обзор литературы)

Р.С. Низамова, Р. Д. Андреева, Р.М. Исаргапов
Рак предстательной железы: эпидемиология, современные тенденции диагностики и стратификация групп риска

С.В. Котов, А.Г. Юсуфов, Н.М. Соколов, А.А. Хачатрян, Д.К. Марьина
Влияние пенильной реабилитации на отдаленные результаты инцизии и графтинга у пациентов с болезнью Пейрони

Д.Е. Калинкин, В.С. Бощенко
Исследование тестостерона крови у пациентов с хроническим простатитом

В.В. Николаев, Н.В. Демин, Е.А. Ладыгина, О.О. Саруханян
Первичная реконструкция эписпадии при экстрофии: модифицированная техника Cantwell с наружной ротацией кавернозных тел

М.И. Штаут, О.А. Соловова, Т.М. Сорокина, А.О. Седова, М.В. Андреева, С.Ш. Хаят, Л.Ф. Курило, Н.В. Опарина, Н.В. Шилова, В.Ю. Табаков, В.Б. Черных
Нарушение сперматогенеза и мейоза у пациентов с мозаицизмом и/или структурными аномалиями Y-хромосомы

С.Ш. Хаят, Е.Е. Брагина, Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, О.А. Соловова, М.И. Штаут, В.Б. Черных
Спермиологические нарушения у пациентов с мужским бесплодием, связанным с дисплазией фиброзной оболочки жгутика сперматозоида

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, М.Н. Почерникова
Оценка микробиома супружеской пары, методом пцррв, включающий цервикальный канал женщины, уретру и эякулят мужчины

Т.Х. Назаров, Д.Н. Мадумаров
Качество жизни пациентов до и после хирургического удаления конкрементов мочевого пузыря различными способами

С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Т.В. Шатылко, Т.Б. Бицоев
Оценка кумулятивной эффективности совместного назначения препаратов «Сперотон» и «Синергин» у пациентов с мужским бесплодием

В.В. Данилов, В.В.анилов, И.Ю. Вольных, В.В. Ващенко, Д.А. Радько, В.В. Данилов, А.К.Шалаева
Возможность определения остаточной мочи и эффективности терапии альфа-1-адреноблокатором больных ГПЖ с помощью инновационного отечественного урофлоуметрического комплекса «Сигма»

Г.Н. Акопян, М.Д. Муцениекс, Л.К. Гасанова, Х.Х. Давронбеков, С.А. Яндиев, Т.П. Федорцова, Д.В. Чиненов, Е.В. Шпоть, Л.М. Рапопорт
Эпидермоидная киста почки: клиническое наблюдение

И.М. Пепеляева, С.Л. Коварский, А.И. Захаров, К.А. Струянский, А.Н. Текотов
Сочетание дистальной гипоспадии и дивертикула мочевого пузыря

Подписка и реклама **И.В. Железнякова, +7 (905) 609-75-10, ziv2007@list.ru, Н.В. Шипилова, +7 (910) 648-25-06, shipilova.nat@gmail.com**

8 ноября 2024 года исполняется 85 лет доктору биологических наук, профессору, академику РАЕН, заслуженному деятелю науки РФ Любови Федоровне Курило.



Любовь Федоровна Курило – ведущий специалист в области репродуктивной медицины и генетики, эмбриологии и гаметогенеза человека и млекопитающих животных, биомедицинской этики.

Любовь Федоровна с отличием окончила биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова. Работала в различных научных коллективах под руководством профессоров Л.Д. Лиознера, С.С. Брюхоненко, И.А. Алова, Л.В. Белоусова, С.С. Лагучева, Б.В. Леонова и академика В. И. Иванова.

Любовь Федоровна – пионер в области эмбриологии, биологии развития и медицинской генетики в андрологии, гинекологии и репродуктивной медицине в России. В середине 80-х годов основала группу исследования мейоза в НИИ Медицинской генетики РАМН, впоследствии преобразованную в лабораторию генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»). За 70 лет работы в науке и медицине, многолетнюю научную и педагогическую деятельность Л.Ф. Курило внесла значительный вклад в российскую и мировую науку, подготовку научных кадров.

Впервые в мире на большом секционном материале Любовь Федоровна исследовала хронологию и динамику оогенеза, морфологические преобразования половых клеток у человека и других млекопитающих, разработала научные принципы и критерии оценки количественного тестирования гонадо- и гаметоксических эффектов повреждающих факторов на гонады и половые клетки в процессе их развития in vivo и in vitro. Изучала роль хромосомных и генных мутаций в нарушении развития и функционирования органов репродуктивной системы. Работая в лаборатории профессора Бориса Васильевича Леонова, Любовь Федоровна стояла у истоков разработки методов экстракорпорального оплодотворения в СССР.

Деятельность профессора Л.Ф. Курило неразрывно связана с этическими и правовыми вопросами биомедицинских технологий, она входила в состав Рабочей группы по защите эмбриона и плода человека Руководящего Комитета по Биоэтике Совета Европы, соавтор законопроекта «О временном запрете клонирования человека», Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», была инициатором создания биоэтического комитета при ФГБНУ «МГНЦ».

Многочисленные заслуги Л.Ф. Курило перед отечественной и мировой наукой отмечены медалями «Ветеран труда» (1990 г.), «В честь 850-летия Москвы» (1997 г.); серебряной медалью им. И.П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения» (2001 г.); Почетной медалью им. И.И. Мечникова «За практический вклад в укрепление здоровья нации» (2009 г.), медалью им. Грегора Менделя Европейской Академии Естественных наук (2014 г.), юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук» (2024).

Большое внимание Любовь Федоровна уделяет обучению и повышению квалификации специалистов, читает лекции для врачей, ординаторов, аспирантов и студентов, результаты ее исследований включены в руководства по цитологии, гистологии, эмбриологии и медицинской генетике. Долгие годы была Ученым секретарем диссертационного совета при ФГБНУ «МГНЦ», является членом диссертационных советов при ФГБНУ «МГНЦ», НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, редколлегии журналов «Андрология и генитальная хирургия» и «Проблемы репродукции».

Л.Ф. Курило – автор и соавтор более 500 публикаций и трех патентов. Под ее руководством защищено 4 докторских и 27 кандидатских диссертаций.

Л.Ф. Курило является примером для коллег, учеников и членов семьи.



Дорогая Любовь Федоровна!
В день Вашего 85-летия примите самые искренние поздравления!
От всего сердца поздравляем Вас с юбилеем,
желаем крепкого здоровья, счастья, новых свершений, успехов и благополучия! Продолжайте быть такой же обаятельной, жизнерадостной, несущей в себе заряд положительной энергии и неугасаемую тягу к знаниям!

Редколлегия журнала «Андрология и генитальная хирургия», коллектив лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ»



К 70-летию со дня рождения Щеплева Петра Андреевича



Доктор медицинских наук, профессор, руководитель курса «Андрологии и генитальной хирургии» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Профессиональной ассоциации андрологов России, главный редактор журнала «Андрология и генитальная хирургия».

Петр Андреевич родился в 1954 г. в городе Железноводск, окончил 2-й Московский медицинский институт по специальности лечебное дело, и с 1978 г. занимается научными исследованиями в области уроандрологии.

Высокий профессионализм, целеустремленность позволили Петру Андреевичу наладить сотрудничество в области андрологии с ведущими специалистами многих стран мира.

В 1996 г. организовал научное сообщество «Профессиональная Ассоциация Андрологов России», главной целью которого является развитие отечественной андрологии, укрепление и развитие профессиональных связей, контактов между учеными и специалистами по лечению и профилактике мужских заболеваний.

Ежегодные Конгрессы ПААР – больше, чем традиция, они объединяют сотни российских и зарубежных участников, врачей разных специальностей: урологов, андрологов, дерматовенерологов, хирургов, сексопатологов и др.

Деятельность Ассоциации направлена на внедрение новых технологий, методов обследования и лечения пациентов для сохранения мужского здоровья.

В 2000 г. под его руководством издается научно-практический рецензируемый журнал «Андрология и генитальная хирургия», который включен в «Перечень ведущих научно-рецензируемых изданий...» ВАК Минобразования России и SCOPUS

Имеет более 250 научных публикаций, 16 монографий и 5 изобретений. Под руководством П.А. Щеплева защищено 8 кандидатских диссертаций.

С 1996 г. по 2024 г. организовал и провел более 40 российских и международных конгрессов и конференций, мастер-классов по проблемам общей уроандрологии.

Является автором двух операций – модификация операции Несбита для коррекции деформации пениса при болезни Пейрони, новый метод пластики передней уретры.

Принимал участие в разработке нормативно-методических документов, клинических рекомендаций по андрологии.

Петр Андреевич это педагог, врач, оперирующий хирург, успешно сочетающий научную работу с лечебно-практической деятельностью.

Коллеги, ученики, друзья
и редколлегия журнала «Андрология и генитальная хирургия» поздравляют
Петра Андреевича с юбилеем, желают крепкого здоровья,
долголетия и дальнейших успехов в профессиональной деятельности
на благо отечественной и мировой андрологии.



К 80-летнему юбилею Братчикова Олега Ивановича



Олег Иванович родился 1 января 1945 года на Дальнем Востоке. В 1968 году окончил лечебный факультет Хабаровского государственного медицинского института и был направлен на работу хирургом в город Советская Гавань Хабаровского края.

Братчиков Олег Иванович закончил Хабаровский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело» в 1968 году. В 1973 году после окончания очной аспирантуры при кафедре урологии Хабаровского мединститута защитил кандидатскую диссертацию на тему «Диагностическая тактика при так называемой эссенциальной почечной гематурии».

В 1987 году проходит по Всесоюзному конкурсу на должность заведующего курсом урологии Курского государственного медицинского института. В 1988 году впервые в Курске и зоне Черноземья Олег Иванович выполняет такие операции, как экстирпация мочевого пузыря с кишечной пластикой и радикальная простатэктомия. Внедряются такие современные технологии, как эндоскопическая урология, малоинвазивная хирургия, дистанционная и контактная литотрипсии, широко используются уродинамические, ультразвуковые, бактериологические, цитологические и иммунологические исследования. После защиты в 1995 году докторской диссертации: «Принципы оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы (показания, техника, осложнения и их профилактика)» организовал и возглавил кафедру урологии КГМУ.

Профессор О.И. Братчиков является известным в стране и за рубежом ученым, специалистом в области урологии. Он является академиком РАЕН; членом Европейской ассоциации урологов; членом Правления Российского общества урологов; членом Правления Российского общества онкоурологов; членом редколлегии 5 журналов по профилю «Урология» и «Нефрология», включенных в перечень ВАК; председателем Курского отделения Российского общества урологов; членом Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «Урология».

Имеет более 450 печатных научных работ, 12 патентов на изобретения, 16 рационализаторских предложений, которые внедрены в урологических отделениях ЛПУ Центрального Черноземья и используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов и врачей-курсантов в вузах страны. Является автором и соавтором 14 монографий. Под его руководством подготовлено 15 докторов и кандидатов наук.

За многолетний и плодотворный труд награжден Почетными грамотами Департамента здравоохранения г. Курска, Комитета здравоохранения Курской области, Курской Областной Думы и губернатора Курской области, почетным знаком «Отличнику здравоохранения», серебряной медалью РАЕН «За вклад в развитие здравоохранения», золотой медалью и премией Фонда им. академика Н.А. Лопаткина «За вклад в развитие и поддержку Отечественной урологии», в феврале 2008 года Указом Президента России ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», решением Президиума РАЕН присуждено почетное звание и знак «Рыцарь науки и искусств», избран «Почетным членом Российского общества урологов», почетным профессором КГМУ. Является лауреатом премии им. профессора С.П. Федорова «Дело жизни. Полвека в профессии».



Члены редколлегии журнала сердечно поздравляют Олега Ивановича со знаменательной датой, желают крепкого здоровья, долгих лет жизни и новых побед!

Андрология должна быть обязательным предметом для преподавания



Федор Иванович СИНИЦЫН (1835–1907)

Основоположник отечественной андрологии. С 1877 года возглавлял в Москве андрологическую клинику Клиники Новодевичьего поля — ныне Сеченовский университет.

«Не могу обойти молчанием сопоставление андрологии с гинекологией... Оба отдела рассматривают патологию органов тождественных систем, в обоих много сходства между болезненными формами. Почему же для преподавания гинекологии существует отдельный самостоятельный преподаватель, а для андрологии оного не полагается?»



Виченцо МИРОНЕ

Президент Итальянской Ассоциации Андрологов, Председатель секции андрологии Европейской ассоциации урологов.

«Сейчас настало время защитить профессиональную и научную независимость андрологии и начинать обучать специалистов — истинных андрологов, которые будут понимать все аспекты патологии мужской половой системы». «Выделение андрологии окажется величайшим благом для пациента: он будет наблюдаться одним врачом без необходимости в консультации сторонних специалистов» (2000 год)



Фрэнк ХИНМАН

University of California School of Medicine (1998 год).

«Наибольший процент специализации среди университетских урологов (80%). Средняя возрастная группа врачей, получающих специализацию — до 50 лет. Большая часть врачей урологов посвящает более 20% своего времени вопросам андрологии, онкоурологии и урогинекологии».

Учебные пособия, которые будут использоваться для преподавания



• Название образовательного курса: «Высокотехнологичная и интегративная андрология». Современная андрология включает в себя более 40 нозологических форм.

• Продолжительность: 72 академических учебных часа.

• Количество курсантов: 15–20 человек на каждом цикле (планируется 5–7 циклов за год).

• Форма итогового контроля: тестирование.

• К освоению дополнительной профессиональной программы повышения квалификации допускаются врачи следующих специальностей: урология детская урология-андрология, детская хирургия, эндокринология, онкология, пластическая хирургия, дерматовенерология, сексология.

• Курсантам будут предоставлены преимущества в конгрессной деятельности ПААР и публикаций в журнале АГХ.