

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

2022 / ТОМ 23

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®



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



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

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



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

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

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

ТОМ 23
№ 4
2 0 2 2

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

Учредитель:
Профессиональная ассоциация андрологов России
Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru
Редактор Е.М. Печерская
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

Корректоры Т.Н. Помилуйко, Р.В. Журавлева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19, a.donskih@abvpress.ru
Свидетельство о регистрации ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г. выдано Министерством Российской Федерации по делам печати,

телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)
Андрология и генитальная хирургия. 2022. Том 23. № 4. 1–116.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 91731.
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор», 127273, Москва, Сигнальный проезд, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.agx.abvpress.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ



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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей.

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

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала.

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

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

2. ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДНЯЯ СТРАНИЦА

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

Пример оформления первой страницы

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

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

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

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

Последняя страница должна содержать:

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

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

2) сведения о каждом из соавторов:

- ▶ фамилия, имя, отчество полностью;

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

3. ПОЛИГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Работы подаются в форматах DOCX, RTF, DOC. Шрифт Times New Roman, 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 подрисочными 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 подрисочной подписи.

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

12. ЛИЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

13. АВТОРСКИЕ ПРАВА

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

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

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

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

14. ПРОТОКОЛЫ ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТ

Оригинальные исследования

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

Оригинальные исследовательские статьи должны быть структурированы следующим образом:

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

Требуется структурированный реферат.

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

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: максимум 50.

Обзор литературы

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Редакционные статьи (только по приглашению)

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 8.

Ссылки на источники: без ограничений.

Семинары (только по приглашению)

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 6.

Ссылки на источники: без ограничений.

Описание хирургических методик

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

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

Рисунки/таблицы: максимум 5.

Ссылки на источники: максимум 20.

Письма в редакцию

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

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

Рисунки/таблицы: 1.

Ссылки на источники: максимум 5.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Секция генитальной хирургии

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

Секция андрологической эндокринологии

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

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

Секция детской урологии-андрологии

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

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

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



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

Секция сексуальной медицины

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

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

Секция генитальной дерматологии

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

Секция 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 и лабораторной диагностики

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

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

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

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

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

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 ФGAOY BO PУДH (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

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

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

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

FOUNDED IN 2000

Founder:
Professional Association
of Andrologists of Russia

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

Articles should be sent
androur@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

VOL. 23
№ 4
2 0 2 2

ISSN 2070-9781 (Print)
ISSN 2412-8902 (Online)
Andrology and genital surgery.
2022. Vol. 23. No 4. 1–116.

© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 91731
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
4000 copies. Free distribution.
www.agx.abvpress.ru



EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

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

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

Section of genital surgery

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

Section of endocrinology

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

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

Section of pediatric urology-andrology

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

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

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

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



Section of sexual medicine

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

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

Section of genital dermatology

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

Section of female genital surgery

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

Section of evidence-based medicine

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

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

Section of neuroandrology

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

Section of vascular andrology

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

Section of male reproduction and laboratory diagnosis

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

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

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

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

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

Section of oncological andrology

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ ОНЛАЙН

Дайджест мировых публикаций 14

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

О.Б. Жуков, В.Б. Черных
Искусственный интеллект в репродуктивной медицине 15

Н.Д. Ахвледиани, М.У. Бабаев, В.В. Соловьев
Эволюция представлений о роли тестостерона при раке предстательной железы.
Обзор литературы 26

*А.Е. Алфимов, И.А. Шадеркина, Д.О. Королев, Д.М. Горинова, М.Э. Еникеев,
Д.Г. Цариченко, Л.М. Рапопорт*
Маркеры литогенной активности при мочекаменной болезни 36

*М.В. Епифанова, А.А. Костин, Е.В. Гамеева, Е.В. Славкина, С.А. Артеменко,
А.А. Епифанов*
Применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с другими
немедикаментозными методами при лечении хронического простатита с позиций
современной доказательной медицины. 46

А.Ю. Рудин, Ю.Э. Рудин, Ю.Ю. Соколов
Анатомические особенности порока, методы и результаты первичного закрытия
экстротфии мочевого пузыря. Обзор литературы 55

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

*Т.М. Сорокина, Е.Е. Брагина, Е.А. Сорокина, А.О. Седова, М.И. Штаут,
Л.Ф. Курило, В.Б. Черных*
Фрагментация ДНК в сперматозоидах у мужчин, вакцинированных препаратом
Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) 64

*А. Мансур, А.А. Грицкевич, А.А. Костин, Н.Г. Кульченко, О.М. Поспелова,
Г.Е. Калинычева*
Качество жизни пациенток с парауретральными кистами 74

М.В. Андреева, Л.Ф. Курило, М.И. Штаут, А.О. Седова, Т.М. Сорокина, В.Б. Черных
Параметры спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских
транслокаций (13;14) 81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Р.Н. Комаров, Л.М. Рапопорт, О.О. Огнев, А.М. Исмаилбаев, Б.М. Тлисов, А.В. Заваруев,
А.К. Антонов, Mingshen Shao, Д.О. Королев, К.Ю. Рябов*
Резекция нижней полой вены у пациентов с раком почки и опухолевым тромбозом 90

П.А. Щеплев, Л.М. Рапопорт, Д.О. Королев, Д.М. Горинова, Н.П. Наумов
Множественная стеатоцистома мошонки. Клиническое наблюдение 96

*В.А. Коротков, Л.О. Петров, М.Р. Касымов, В.В. Пасов, В.Ю. Скоропад, Л.В. Тивкова,
А.С. Ямщикова, Н.С. Григорьев, О.Э. Абрамова, Н.П. Наумов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов*
Хирургическое лечение рака вульвы с пластикой дефекта промежности
VRAM-лоскутом. Клинический случай 103

P. Mugialan, O. Fahmey, C.K.S. Lee, J. Arvind, M.Z. Saiful Azli, M.G. Khairul Asri
Случай мошоночно-стволового ущемления кольцом: практические уроки 110

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

Список статей, опубликованных в 2022 году 113



CONTENTS

WORLD ANDROLOGY ONLINE

Digest of international publications 14

REVIEW

O.B. Zhukov, V.B. Chernykh
Artificial intelligence in reproductive medicine 15

N.D. Akhvediani, M.U. Babaev, V.V. Solovyev
Evolution of the views on the role of testosterone in prostate cancer. Literature review 26

*A.E. Alfimov, I.A. Shaderkina, D.O. Korolev, D.M. Gorinova, M.E. Enikeev,
D.G. Tsarichemko, L.M. Rapoport*
Markers of lithogenic activity in kidney stone disease 36

M.V. Epifanova, A.A. Kostin, E.V. Gameeva, E.V. Slavkina, S.A. Artemenko, A.A. Epifanov
The use of extracorporeal shock wave therapy along with other non-drug methods
in the treatment of chronic prostatitis from the standpoint of modern
evidence-based medicine 46

A.Yu. Rudin, Yu.E. Rudin, Yu.Yu. Sokolov
Anatomical features of the malformation, methods and results of bladder exstrophy
primary closure. Literature review 55

ORIGINAL REPORT

*T.M. Sorokina, E.E. Bragina, E.A. Sorokina, A.O. Sedova, M.I. Shtaut, L.F. Kurilo,
V.B. Chernykh*
Sperm DNA fragmentation in men vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V) 64

*A. Mansur, A.A. Gritskievich, A.A. Kostin, N.G. Kulchenko, O.M. Pospelova,
G.E. Kalinycheva*
Quality of life of patients with paraurethral cysts 74

M.V. Andreeva, L.F. Kurilo, M.I. Shtaut, A.O. Sedova, T.M. Sorokina, V.B. Chernykh
Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14) 81

CLINICAL CASE

*R.N. Komarov, L.M. Rapoport, O.O. Ognev, A.M. Ismailbayev, B.M. Tliso, A.V. Zavaruev,
A.K. Antonov, Mingchen Shao, D.O. Korolev, K.Y. Ryabov*
Resection of the inferior vena cava in patients with kidney tumor and tumor thrombus. 90

P.A. Scheplev, L.M. Rapoport, D.O. Korolev, D.M. Gorinova, N.P. Naumov
Steatocystoma multiplex of the scrotum. Clinical case 96

*V.A. Korotkov, L.O. Petrov, M.R. Kasymov, V.V. Pasov, V.Yu. Skoropad,
L.V. Tivkova, A.S. Yamshchikova, N.S. Grigoriev, O.E. Abramova, N.P. Naumov,
A.D. Kaprin, S.A. Ivanov*
Surgical treatment of vulvar cancer with perineal defect reconstruction
using a VRAM flap. Clinical case. 103

P. Mugialan, O. Fahmey, C.K.S. Lee, J. Arvind, M.Z. Saiful Azli, M.G. Khairul Asri
A case of penoscrotal ring incarceration: lesson from experience. 110

BULLETIN OF THE JOURNAL

Articles published in 2022 113

Мировая андрология онлайн / World andrology online

Дайджест мировых публикаций

Digest of international publications

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

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

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

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



Sexual, physical and general side effects in patients treated with 5 α -reductase inhibitors: a systematic review and meta-analysis
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9295476/>



Teaching empathy and communication in higher medical education
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222018192>



Revisiting microsurgical principles for the minimally invasive surgeon
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222018507>



Profiling the genome of the male germline to reveal its reproductive potential
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028222020337>



Circulating levels of dihydrotestosterone, testosterone and free testosterone and the ratio of dihydrotestosterone to testosterone in healthy women during the menstrual cycle
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222014285>



Searching for vasectomy in post-Dobbs America: men's backlash to change Rowe vs. Wade, as shown by Google search trends
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222018246>



Effect of paternal age on new mutations and diseases in the next generation
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028222019677>



Male contraceptive development: monitoring effective suppression of spermatogenesis using a user-controlled sperm concentration test *versus* standard semen analysis
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222019951>



Can a father be too old?
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222014388>



Unprecedented rise in Google searches for “vasectomy” after Rowe vs. Wade’s cancellation
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028222013814>



Update on human sperm cryopreservation techniques
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja20229>



Torsion of the spermatic cord in adults: a multicenter study in adults with surgical investigation of acute scrotal pain with suspected testicular torsion
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja2021126>



Relationship of handgrip strength to semen characteristics: a repeated-measurement study in healthy Chinese men
<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/aja20221>

Искусственный интеллект в репродуктивной медицине

О.Б. Жуков^{1,2}, В.Б. Черных^{3,4}

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

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Олег Борисович Жуков ob.zhukov@yandex.ru

В настоящее время стремительно развивающиеся компьютерные и цифровые технологии входят в различные сферы жизни. Их бурное развитие и широкое применение стимулировали разработку и совершенствование систем искусственного интеллекта, которые позволяют решать сложные задачи в различных областях, в том числе научных, технологических, медицинских и других.

В статье рассматриваются терминология и принципы систем искусственного интеллекта, а также современные возможности и перспективы использования технологий, созданных на их основе, направления их применения в репродуктивной медицине для решения различных научных проблем и практических задач. Они могут быть использованы в диагностике и оценке риска развития различных болезней и осложнений, генетическом тестировании и оценке его результатов, прогнозировании наступления беременности и оценке фертильности, анализе половых клеток, а также для выбора наиболее качественных эмбрионов, полученных в программах экстракорпорального оплодотворения, и решения других задач.

Ключевые слова: искусственный интеллект, нейронные сети, репродукция человека, бесплодие, фертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, половые клетки

Для цитирования: Жуков О.Б., Черных В.Б. Искусственный интеллект в репродуктивной медицине. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):15–25. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-15-25

Artificial intelligence in reproductive medicine

O.B. Zhukov^{1,2}, V.B. Chernykh^{3,4}

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

Contacts: Oleg Borisovich Zhukov ob.zhukov@yandex.ru

Currently, rapidly developing computer and digital technologies are widely included in various spheres of life. Their rapid development and widespread using have stimulated the development and improvement of artificial intelligence systems that allow solving various complex tasks, applying them in various fields, including scientific, technological, medical and others.

The article discusses the terminology and principles of artificial intelligence systems, as well as modern opportunities and prospects for the use of technologies created on their basis, the directions of their application in reproductive medicine to solve various scientific problems and practical tasks. It can be used in the diagnosis and assessment of the risk of development of various diseases and complications, genetic testing and evaluation of its results, prediction of pregnancy and fertility assessment, analysis of germ cells, also as selection of the highest quality embryos in *in vitro* fertilization programs and in solving other tasks.

Keywords: artificial intelligence, neural networks, human reproduction, infertility, fertility, assisted reproductive technologies, germ cells

For citation: Zhukov O.B., Chernykh V.B. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):15–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-15-25



Введение

Вопрос повышения эффективности в медицине, в том числе в репродуктивной, волнует врачей-клиницистов и других специалистов, которые представляют крупные научные и профессиональные сообщества. Очевидно, что повысить эффективность оказания медицинской помощи в данной области возможно путем междисциплинарного подхода, а также объективизации и оптимизации тактики ведения пациентов, снижения затрат на диагностику и лечение. Для этого врач-репродуктолог должен учитывать в своей работе огромное количество различных факторов, задействованных в диагностике и лечении или использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациентов с теми или иными причинами бесплодия или других форм нарушений фертильности. Это обусловлено многочисленностью различных элементов, определяющих состояние репродуктивного здоровья, широким диапазоном медицинских и научных данных о предикторах фертильности, возможных заболеваний и патологических состояний, влияющих на процесс репродукции, наступления и вынашивания беременности, большим количеством генетических и негенетических факторов, которые индивидуальны и уникальны в каждом конкретном клиническом случае, а также большим количеством возможностей современной медицины для повышения вероятности наступления зачатия и деторождения.

В последние годы научные достижения в генетике и репродуктивной медицине позволили установить, что более 3 тыс. генов вовлечены в контроль репродуктивной функции. Так, число известных генетических факторов, вовлеченных в этиологию мужского бесплодия, существенно возросло (с 78 факторов, известных к 2019 г., до 104 в 2022 г.) и продолжает расти. Геномные исследования и другие omic-технологии различных дисциплин биологии (транскриптомика, эпигеномика, метаболомика и др.) стремительно развиваются и широко внедряются в различные области репродуктивной медицины, в том числе в урологию, андрологию, гинекологию, эндокринологию, ВРТ и другие смежные области [1]. Интеграция научных знаний и современных технологий значительно повышает эффективность работы врачей и других специалистов в области репродуктивной медицины.

В свете нарастающего усложнения оценки факторов, определяющих тактику обследования, диагностики, клинического ведения и лечения пациентов с бесплодием, решения проблем репродукции, и увеличивающегося объема медицинской и научной информации на помощь врачам-клиницистам, позволяя снизить риск влияния человеческого фактора, приходят системы искусственного интеллекта (ИИ), экспертные системы (ЭС), нейронные сети [2]. В последние десятилетия в этой области отмечается стремительный прогресс, о чем

свидетельствует наличие более 130 тыс. опубликованных научных работ (согласно данным системы PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), из которых 95 % были опубликованы начиная с 2000 г., а около половины из них — за последние 5 лет.

Системы искусственного интеллекта: использование в научной и клинической медицине

Открытия и разработки в области нейробиологии, теории информации и кибернетики в 50–60-е годы XX в. побудили исследователей рассмотреть возможность и разработать методологическую основу для создания с помощью электронно-вычислительной техники некоего «электронного мозга» [3, 4]. Единого определения термина «искусственный интеллект» (artificial intelligence) не существует. Встречается несколько вариантов определения данного термина, поскольку имеются разные точки зрения на вопрос, что, собственно, считать интеллектом. Среди исследователей до сих пор нет какой-либо единой или доминирующей точки зрения на критерии интеллектуальности, нет и строгого определения этой области науки. В английском языке словосочетание “artificial intelligence” не имеет той антропоморфной окраски, которую оно приобрело в русском языке, в котором английское слово “intelligence” в используемом контексте означает «умение рассуждать разумно», а не собственно интеллект. В целом под ИИ понимают совокупность научных и технологических методов создания «интеллектуальных машин» и программ управления работой компьютера, которые можно было бы назвать «разумными» [5]. Следует отметить, что все созданные к настоящему времени системы ИИ имеют достаточно узкие области применения, поскольку разрабатываются для решения конкретных специализированных задач. Уже сейчас системы ИИ разрабатывают и используют в таких областях репродуктологии и репродуктивной медицины, как акушерство и гинекология, урология и андрология, нефрология, хирургия, онкология, биология развития, медицина плода, репродуктивная биология и ВРТ [6].

С развитием ИИ в этой области появляется и новая терминология. В настоящее время под термином «искусственный интеллект» понимают автономный комплекс программных или программно-аппаратных средств (юнит) с пользователь-ориентированным компьютерным интерфейсом, представляющий собой виртуальную вычислительную систему или киберфизический алгоритм, оснащенный средствами «технического» зрения (восприятия воздействий (сигналов) на сенсорные электронные аналоги органов чувств) и средствами непосредственного самостоятельного взаимодействия с физической реальностью (актуаторами) и с цифровой реальностью, обладающий программно-технически

и математически эмулированными и обеспеченными способностями (возможностями) к биоподобным когнитивным и антропоморфно-интеллектуальным речемыслительным действиям (функциям), обучению и самообучению, самоорганизации и самотестированию, творческой (эвристической) деятельности, в том числе на основе накопленных и «исторических» данных и данных мониторинга [7].

Машинное обучение (МО, machine learning) – класс методов ИИ (подмножество систем ИИ), для которых характерно не прямое решение задачи, а обучение за счет применения решений множества сходных задач (рис. 1). Для построения данных методов используются средства математического анализа, теории вероятностей и математической статистики, численных методов, теории графов, методов оптимизации, различные техники работы с данными в цифровой форме. Например, к области МО относится большой класс задач на распознавание образов (в том числе символов, рукописного текста, фото- и видеоизображений), речи и анализ текстов. Многие задачи успешно решаются с помощью биологического моделирования ИИ; систем компьютерного (машинного) зрения, например систем, используемых в видеонаблюдении, управлении процессами (промышленные роботы, автономные транспортные средства); организации информации, например для индексации баз данных изображений; моделирования объектов или окружающей среды (анализ медицинских изображений, топографическое моделирование); взаимодействия «человек – машина»; вычислительной фотографии; создания дополненной реальности. Это позволяет не только эффективно

анализировать изображения, но и определять эргономические характеристики рабочего процесса, совершенствовать методики, давать точные прогнозы исхода события, улучшать коммуникацию между службами в одном учреждении. В медицине одной из наиболее важных областей применения машинного зрения является обработка и распознавание различных фото- и видеоизображений (анализ результатов микроскопии, рентгенографии, ангиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Несмотря на современные технологии, ИИ имеет определенные ограничения в практическом использовании, в том числе в медицине, связанные с необходимостью вводить большое количество новых данных, возникающих буквально ежедневно, возможностью «самообучения» системы, формализации вводимых данных, а также со спецификой построения диалога между врачом и компьютерной программой, организацией его рабочего времени, в ряде случаев – с размытостью критериев понятий нормы и болезни [8].

По сравнению с традиционными подходами к оценке информации современные системы и технологии ИИ имеют многочисленные преимущества автоматизированного анализа данных, что существенно сокращает время, требующееся для их оценки, а также возможность постоянного и персонализированного совершенствования алгоритмов диагностики различных заболеваний с помощью специальных компьютерных программ или основанных на них систем. Одними из них являются ЭС или системы помощи в принятии решения.

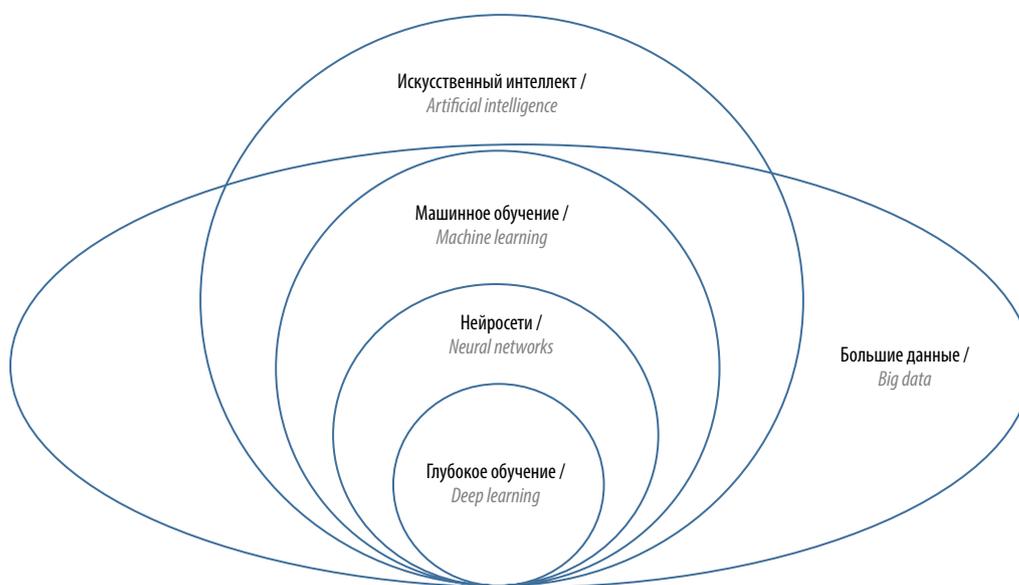


Рис. 1. Соотношение областей систем искусственного интеллекта, машинного обучения, нейронных сетей, глубокого обучения
Fig. 1. Relationships between artificial intelligence, machine learning, neural networks, deep learning systems

Экспертная система (expert system) — компьютерная система, способная частично заменить специалиста-эксперта, например врача, в решении какого-то вопроса или проблемы. ЭС, применяемые в медицине, начали разрабатывать исследователи ИИ еще в 1970-х годах. Одна из первых ЭС, названная MYCIN, позволяла диагностировать некоторые инфекционные заболевания, рассчитывать дозу антибиотиков в зависимости от массы тела пациента, а также диагностировать заболевания с нарушением свертывания крови [9]. Однако фактически данную ЭС никогда не применяли на практике в связи с относительно длительным периодом выполнения поставленных задач, а также биоэтическими проблемами, касающимися ответственности за принятие решений, получаемых от компьютера. В 1980-х годах появились программные «оболочки», в том числе основанные на системе MYCIN, что способствовало разработке новых ЭС для решения различных прикладных задач. Основной трудностью, с которой столкнулись специалисты, разрабатывающие MYCIN и последующие ЭС, являлось «извлечение» знаний из опыта людей-экспертов для формирования базы правил для ЭС. В дальнейшем эту область ИИ стали называть инженерией знаний (knowledge engineering). Она изучает методы и средства извлечения, сбора, представления, структурирования и использования (менеджмента) знаний до программной реализации компонентов системы [3]. Выделяют 3 главные составляющие предварительной обработки данных, которые в дальнейшем передаются в систему компьютерного анализа: 1) извлечение и упорядочение (кодификация); 2) структурирование; 3) формализация данных. Фаза извлечения (получения) знаний предполагает сбор разрозненных

фрагментов (обрывков) информации из различных источников. Структурирование, или концептуализация, данных заключается в их переработке и формировании из них единой модели, которую называют «полем знаний» или «ментальной моделью». Фаза формализации заключается в переводе полученной информации на специализированный язык компьютерного программирования [3]. В значительной мере анализ информации облегчает создание баз данных, в том числе объединенных данных (крупные массивы данных, big data), а также использование нейронных сетей.

Нейронные сети (искусственная нейронная сеть, ИНС) — математическая модель, а также ее программное или аппаратное воплощение: вычислительные (компьютерные) системы, построенные по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей (совокупности соединенных вместе нервных клеток). ИНС являются подклассом систем ИИ, основанных на принципах МО (см. рис. 1). Понятие нейронных сетей возникло при изучении и моделировании процессов, происходящих в мозге. Основные принципы их работы были описаны в 1943 г. Уорреном Мак-Каллоком и Уолтером Питтсом, а в 1957 г. нейрофизиолог Фрэнк Розенблатт разработал первую подобную сеть [4]. ИНС представляет собой совокупность (систему) соединенных и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Они обычно довольно просты, особенно в сравнении с процессорами, используемыми в компьютерах. Каждый такой процессор имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам (рис. 2). Помимо входного и выходного

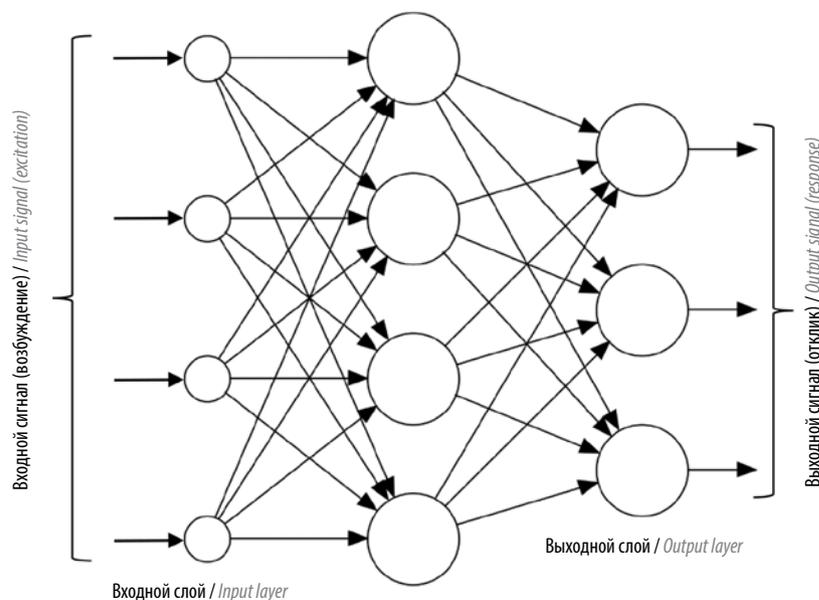


Рис. 2. Схема нейронной сети с одним скрытым слоем

Fig. 2. Diagram of a one hidden layer neural network

слоев, **многослойные нейронные сети** (multilayer neural network) содержат так называемые промежуточные, скрытые слои. Такие сети обладают гораздо большими возможностями, чем однослойные нейронные сети, соединенные в достаточно крупную ИНС с управляемым взаимодействием, они способны выполнять существенно более сложные задачи. Так, в последние годы в составе ИНС обычно задействовано от нескольких тысяч до нескольких миллионов единиц и миллионы соединений. Несмотря на то что это число на несколько порядков меньше, чем количество нейронов в мозге человека, эти сети могут выполнять множество задач на уровне, превышающем возможности людей. Такие системы могут обучаться (постепенно улучшать свои способности), как правило обходясь без дополнительного программирования, т. е. без участия человека, для решения конкретных специализированных задач.

Эволюция ИНС привела к созданию **глубинных нейронных сетей** (deep neural network), содержащих несколько слоев между входным и выходным слоями. **Системы глубокого обучения** (deep learning) получили применение в таких областях, как распознавание речи, обработка естественного голоса, аудио- и видеораспознавание, компьютерное зрение, биоинформатика. В глубоком обучении для анализа визуальных образов в основном применяют **сверточные нейронные сети** (convolutional neural network, ConvNet), которые характеризуются чередованием сверточных (convolution layers) и субдискретизирующих слоев (слоев подвыборки) (subsampling layers или pooling layers). Сверточные нейронные сети имеют однонаправленную многослойную структуру (без обратных связей). Для их обучения используются стандартные методы МО, чаще всего метод обратного распространения ошибки. Такое название архитектура сети получила из-за наличия операции свертки, при этом каждый фрагмент изображения умножается на матрицу (ядро) свертки поэлементно, а результат суммируется и записывается в аналогичную позицию выходного изображения [4].

В последнее время происходит стремительное развитие технологий ИИ в связи с прогрессом в области микроэлектроники и компьютерной техники и их широким использованием, ростом вычислительной мощности микропроцессоров и компьютеров, увеличением объема хранимой информации. Большие объемы данных для обучения открыли возможность использования ИНС для МО начиная с 2010 г. Благодаря разработке и совершенствованию алгоритмов МО нейронные сети стали применять и с практическими целями, например для распознавания образов, фото- и видеоизображений, в управлении, прогнозировании и решении других задач. В том числе благодаря системам ИИ современная медицина получила возможность прогнозировать какие-либо события, например прогнозировать успешность программ экстракорпорального опло-

дотворения (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) (ЭКО/ИКСИ), оценивать качество гамет, жизнеспособность эмбрионов до переноса матери, прогнозировать вероятность наступления и вынашивания беременности [10–13].

Искусственный интеллект в оценке вероятности наступления беременности и (не)вынашивания беременности

На фертильность и вероятность наступления, развития и вынашивания беременности влияет большое количество факторов, как генетических, так и негенетических (возраст, средовые и другие факторы). Без использования системного подхода, компьютерного анализа и других возможностей современной науки и медицины крайне трудно оценить огромное количество факторов, влияющих на репродуктивное здоровье и фертильность в конкретной супружеской паре, тем более их сочетание.

В настоящее время на основе ИИ активно разрабатывают и совершенствуют подходы к диагностике и прогнозу, методы оценки фертильности, вероятности наступления беременности естественным путем или с помощью методов ВРТ (ЭКО/ИКСИ), а также оценки риска развития возможных осложнений беременности (преэклампсия и др.), невынашивания беременности, преждевременных родов и развития патологии у плода [8, 12–15]. Так, J.J. Yland и соавт. на основе учета 163 предикторов фертильности выполнили расчет вероятности наступления беременности в течение 6 и 12 менструальных циклов. Данные были основаны на результатах крупнокортного (4133 женщины из США или Канады) онлайн-исследования наступления беременности (PRESTO), в котором проанализировано влияние факторов окружающей среды и образа жизни до зачатия на женскую фертильность и вероятность наступления беременности. Возраст участниц исследования — от 21 до 44 лет. На момент включения в исследование женщины планировали наступление беременности и не получали какого-либо лечения по поводу бесплодия, респондентки сообщали о наличии в анамнезе не более чем одного менструального цикла, не закончившегося наступлением зачатия. Все пациентки при включении в исследование заполняли подробные анкеты, указывая различные данные, такие как семейное положение, сведения о партнере-мужчине, репродуктивный и диетический анамнез и др. Часть этой информации, например даты менструального цикла, периодически обновлялась с помощью контрольных опросников, заполняемых 1 раз в 2 мес в течение 12 мес или до факта зачатия либо до момента прекращения попыток забеременеть и прекращения участия в исследовании. Полученные из анкет и опросников данные были использованы для разработки и корректировки моделей, рассчитывающих с помощью ИНС вероятность



наступления беременности. Алгоритм прогноза строился на 3 временных периодах: вероятность наступления беременности в срок ранее 12 менструальных циклов (модель I, 3195 женщин); вероятность наступления беременности в течение 6 менструальных циклов (модель II, 3476 женщин); средняя вероятность наступления беременности за менструальный цикл (модель III, 4133 женщины). Для 1957 участниц исследования, у которых никогда не была зарегистрирована беременность, но не имевших бесплодия в анамнезе, также были разработаны дополнительные модели прогнозирования: наступление беременности в срок ранее 12 менструальных циклов (модель IV); наступление беременности в течение 6 менструальных циклов (модель V); вероятность наступления беременности (модель VI). Затем к каждой модели применяли 6 различных контролируемых алгоритмов МО. По данным исследования, в установленные сроки забеременели 86 % женщин в модели I и 69 % женщин в модели II. Для всех 6 алгоритмов, обсчитанных с помощью ИНС, получены следующие результаты эффективности: модель I – 68–70 % (стандартное отклонение (SD) 0,8–1,9 %); модель II – 65–66 % (SD 1,9–2,6 %); модель III – 63 %; модель IV – 69,5 % (SD 1,4 %); модель V – 65,6 % (SD 2,9 %); модель VI – 60,2 % (SD 1,2 %) [6].

По результатам исследования установлено, что поздний репродуктивный возраст, высокий индекс массы тела и наличие бесплодия в анамнезе у женщин являются предикторами, негативно влияющими на вероятность наступления беременности во всех моделях. К предикторам, положительно влияющим на наступление беременности, в моделях I–III относились прием поливитаминов или пищевых добавок с фолиевой кислотой, а также то, что в детском возрасте женщины находились на грудном вскармливании. Авторы исследования пришли к выводу, что полученные результаты исследования будут актуальны для пар, планирующих беременность, и для врачей, курирующих женщин, которые отказались от контрацепции, чтобы родить ребенка.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является одной из актуальнейших проблем репродуктивной медицины и гинекологии, определяется как потеря не менее 2 беременностей до наступления жизнеспособности плода и встречается у 2–3 % всех супружеских пар [8, 16]. В этиологию данной формы нарушения репродукции вовлечены различные факторы: генетические нарушения (хромосомные аномалии, вариации числа копий, летальные генные варианты и эпигенетические мутации) и морфологические аномалии у эмбриона; анатомические, эндокринные, иммунные, генетические и другие патогенные факторы со стороны беременной женщины. Однако примерно в половине случаев причина невынашивания беременности, в том числе ПНБ, остается невыясненной, что приводит к физическим, эмоциональным и фи-

нансовым последствиям для супружеских пар, врачей и системы здравоохранения в целом [16].

Системы ИИ могут быть использованы для оценки риска многофакторных патологических состояний и признаков, например для стратификации беременных женщин по степени вероятности репродуктивных потерь, в том числе беременностей, наступивших после ЭКО, развития патологии и осложнений беременности (преэклампсия, артериальная гипертензия, диабет), различных клинических исходов беременности, пороков развития у плода [17–19]. Это позволяет более точно определять тактику ведения и лечения пациенток с повышенным риском невынашивания беременности, развитием других форм патологии. Так, V. Bruno и соавт. используя метод МО для обработки результатов данных клинического обследования, оценили риски ПНБ у небеременных женщин и разработали прогностические подходы для оценки его вероятности [20]. В исследовании участвовали 734 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 43 лет и старше), в том числе 636 пациенток с повторными случаями невынашивания беременности в анамнезе. Когорта пациенток была стратифицирована на 4 класса риска в соответствии с количеством выкидышей в анамнезе (0, 1, 2–3, 4 или более). Учитывая многофакторность этиологии репродуктивных потерь, исследователи использовали алгоритм МО и разработали пороговую модель анализа и прогнозирования риска ПНБ. С использованием набора из 43 клинических параметров отобрано 18 наиболее информативных признаков, на основе которых точность предсказания риска невынашивания беременности составила около 82 % [20]. Классификационную прогностическую модель сравнивали с Рекомендациями Европейского общества по репродукции человека (ESHRE) по ПНБ, чтобы рассчитать соответствие между классификациями в разных группах пациентов. Установлено, что в данном руководстве несколько завышена доля пациентов с ПНБ (22,5 % по данным ESHRE по сравнению с 8,96 %, определенных с помощью ИНС) [16]. Очевидно, что использование большего количества клинических данных о пациентах может обеспечить более точную стратификацию женщин по вероятности потерь беременности, в том числе ПНБ, по результатам оценки различных этиологических факторов и их комбинаций.

Искусственный интеллект в оценке мужской фертильности

Возможность оценивать большое количество факторов и еще большее число вариантов их сочетаний крайне необходима для определения риска развития (вероятности) мультифакторных заболеваний и нарушений, анализа сложных фенотипических признаков. Системы на основе ИИ, МО могут быть использованы для интегральной персонифицированной многофакторной оценки фертильности у мужчин и женщин или в конкретной супружеской паре.

В репродуктивной урологии, андрологии ранние попытки применения возможностей компьютерного анализа и ИИ были сосредоточены только на оценке основных спермиологических параметров (количества и подвижности сперматозоидов). В настоящее время компьютерный анализ семенной жидкости (computer aided sperm analysis, CASA) может быть использован для оценки концентрации, количества (%) подвижных и морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов. Данные параметры стандартного спермиологического исследования в значительной мере отражают фертильные свойства эякулята, их актуальные референсные значения представлены в 6-м издании руководства ВОЗ (2021) [21].

В таблице представлены основные параметры эякулята, исследуемые при стандартном спермиологическом исследовании, которые могут быть использованы при автоматизированной оценке мужской фертильности.

Широкая распространенность компьютерных гаджетов позволяет выполнять с их помощью некоторые тесты без участия соответствующего специалиста, самостоятельно. В настоящее время сфера применения технологий на основе ИИ и машинного зрения расширилась и включает также использование визуального динамического анализа спермы, оценку различных ее параметров [22–25]. Технологии машинного зрения и ИИ для спермиологического анализа объединены с внешними аппаратными устройствами, оснащенными цифровыми фото- и видеокамерами, и соответствующим программным обеспечением, например приложениями для смартфонов, что позволяет автоматизированно оценивать количество, подвижность и морфологию сперматозоидов, в том числе в соответствии со строгими критериями Крюгера (см. таблицу). Так, I. Dimitriadis и соавт. (2019) оценили возможность применения системы сперматологического анализа с использованием смартфона для определения показателя

Сперматологические параметры и методики их автоматизированной оценки
Semen parameters and methods of their automated assessment

Сперматологические параметры Semen parameters	Методика оценки Assessment method	Источник Reference
Концентрация и количество сперматозоидов в эякуляте Sperm concentration and count in the ejaculate	Автоматизированный расчет концентрации сперматозоидов на портативном устройстве Automated calculation of sperm concentration using a portable device	М.К. Kanakasabapathy и соавт., 2017 [22] M.K. Kanakasabapathy et al., 2017 [22]
Общее количество подвижных сперматозоидов Total motile sperm count	Автоматизированный расчет подвижности сперматозоидов на портативном устройстве Automated calculation of sperm motility using a portable device	М.К. Kanakasabapathy и соавт., 2017 [22] M.K. Kanakasabapathy et al., 2017 [22]
Количество (%) прогрессивно подвижных (PR) и непрогрессивно подвижных (NP) сперматозоидов Number (%) of progressively motile (PR) and non-progressively motile (NP) sperm	Автоматизированное измерение скорости движения сперматозоидов и классификация индивидуальных показателей прогрессирования сперматозоидов Automated measurement of sperm velocity and classification of individual parameters of sperm progression	М.К. Kanakasabapathy и соавт., 2017 [22], A. Agarwal и соавт., 2018 [23] M.K. Kanakasabapathy et al., 2017 [22], A. Agarwal et al., 2018 [23]
Количество (%) зрелых и незрелых сперматозоидов в эякуляте Number (%) of mature and immature sperm in the ejaculate	Автоматизированный расчет соотношения зрелых и незрелых сперматозоидов в эякуляте на основе оценки способности мужских половых клеток связываться с гиалуроновой кислотой Automated calculation of the ratio between mature and immature sperm in the ejaculate based on the ability of male germ cells bind hyaluronic acid	I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] I. Dimitriadis et al., 2019 [24]
Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК Number of sperm with fragmented DNA	Автоматизированное измерение фрагментации ДНК сперматозоидов на портативном устройстве Automated measurement of DNA fragmentation using a portable device	I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] I. Dimitriadis et al., 2019 [24]
Количество (%) живых и мертвых сперматозоидов Number (%) of living and dead sperm	Автоматизированный дифференциальный подсчет окрашивания живых и мертвых сперматозоидов Automated differential calculation of stained living and dead sperm	I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] I. Dimitriadis et al., 2019 [24]

Окончание таблицы
End of table

Сперматологические параметры Semen parameters	Методика оценки Assessment method	Источник Reference
Количество (%) морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов Number (%) of morphologically normal and abnormal sperm	Автоматизированная классификация и измерение нормальных и аномальных форм морфологии сперматозоидов Automated classification and measurement of normal and abnormal form of sperm morphology	S.K. Mirsky и соавт., 2017 [25], I. Dimitriadis и соавт., 2019 [24] S.K. Mirsky et al., 2017 [25], I. Dimitriadis et al., 2019 [24]

связывания сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), характеризующего зрелость и оплодотворяющую способность сперматозоидов; жизнеспособности и фрагментации ДНК сперматозоидов. Авторами обнаружена высокая корреляция между результатами ручного спермиологического анализа и компьютерного анализа с использованием смартфона, точность которого для показателей концентрации и подвижности сперматозоидов составила 97–98 %, для НВА-теста – 87 %, для фрагментации ДНК – около 95 % [24].

Автоматизированные системы оценки параметров эякулята по сравнению с «ручным» спермиологическим анализом обладают потенциалом большей точности, объективности и воспроизводимости [21]. Стандартизация и контроль качества спермиологических исследований, в частности оценки морфологии сперматозоидов, являются одними из актуальных задач в сперматологии и андрологии, решение которых требует более широкого использования цифровых/компьютерных систем, автоматизации анализа и интерпретации изображений с помощью компьютерного зрения и МО. Но, безусловно, подобный тест семенной жидкости не является полноценной заменой лабораторному спермиологическому исследованию.

Искусственный интеллект в области вспомогательных репродуктивных технологий

В последние годы системы ИИ все шире внедряются и применяются в области ВРТ, в центрах репродукции и лабораториях ЭКО. Использование систем ИИ актуально в оценке качества половых клеток, отборе гамет и эмбрионов с лучшим потенциалом фертильности для повышения эффективности программ ВРТ [26–28]. Это дает возможность пациентам сократить количество необходимых процедур ЭКО/ИКСИ, снижая временные, денежные и прочие затраты [10, 29, 30]. Технологии машинного зрения позволяют улучшить визуализацию, оценку качества и эффективность отбора зрелых половых клеток (гамет) и эмбрионов, имеющих лучший потенциал в отношении наступления и развития беременности, ретроспективно оценивать результативность программ ВРТ [14, 28].

Машинное или компьютерное зрение – междисциплинарная научная область, изучающая то, как компьютеры могут получать высокоуровневое понимание цифровых изображений или видео. Одной из таких технологий является time lapse (фото- или видеосъемка с меньшей частотой кадров и проекцией, которая составляет в обычном кинематографе по 24 кадра в секунду) [28]. Технология time lapse – это не просто новая возможность наблюдения за развитием клеток. Данный метод оценки состояния эмбрионов человека, полученных в результате процедуры ЭКО или ИКСИ, совместно с технологиями ИИ помогает сделать правильный выбор эмбриона для его переноса в полость матки. При выставлении полученной записи с нормальной частотой движения сюжет на экране выглядит ускоренным (рис. 3).

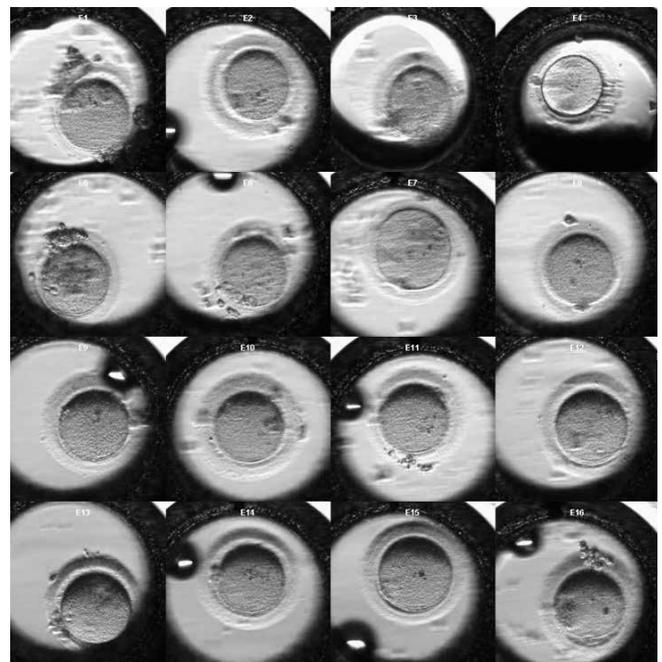


Рис. 3. Примеры изображений культивируемых преимплантационных бластоцист человека, полученных после экстракорпорального оплодотворения, с помощью технологии интервальной съемки time lapse

Fig. 3. Examples of images of cultivated pre-implantation human blastocysts obtained after in vitro fertilization using time lapse recording technology

Современные CO₂-инкубаторы с интервальной фото- и видеосъемкой, а также возможности преимплантационного генетического тестирования с оценкой генотипа (детекция анеуплоидий, несбалансированных хромосомных аномалий, хромосомного мозаицизма, патогенных вариантов генов при моногенных заболеваниях) эмбрионов, отбираемых для переноса, являются значимыми технологическими достижениями в области ВРТ, позволяющими более объективно выбирать эмбрионы с лучшей жизнеспособностью и повысить вероятность имплантации и развития беременности. Однако пока нет достаточных данных, чтобы рекомендовать использование этого метода в рутинной практике с целью повышения частоты наступления беременностей и родов при переносе одного эмбриона [31, 32]. Так, метаанализ результатов программ ЭКО/ИКСИ, опубликованный в журнале The Cochrane Database of Systematic Reviews, не выявил статистически значимого повышения эффективности программ с использованием технологии time lapse [33].

Биоэтические аспекты использования искусственного интеллекта в репродуктивной медицине

Настоящее время можно определить как переломный момент, который во многом связан с внедрением в практику технологий ИИ, являющихся катализатором изменений в современной медицине. Следует понимать, что, несмотря на клиническую и прогностическую востребованность систем ИИ в медицине, пока нет подробных и исчерпывающих нормативных документов, которые регулировали бы их использование на практике. Однако с широким внедрением в клиническую медицину систем ИИ возникает ряд этических и правовых вопросов и проблем, связанных с их применением. Врачебным сообществам нужно быть готовыми к взаимодействию с разработчиками систем ИИ и освоению активно формирующейся правовой базы их применения. Пока не уточнены вопросы правосубъектности электронного лица, не разработаны понятия

медицинской этики, связанные с ИИ, а также соответствующие нормативные документы [7]. Очевидно, что эта насущная потребность должна быть удовлетворена в ближайшее время.

В настоящее время ИИ еще не столь широко применяются в медицине, опыт его практического использования для решения конкретных клинических задач относительно невелик [1]. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые в идеале должны быть рандомизированными и контролируруемыми, для определения более четких показаний к практическому клиническому использованию этого инновационного и перспективного метода. В целом, несмотря на ряд проблем, связанных с внедрением всего нового, ИИ в ближайшие несколько лет, несомненно, окажет большое влияние на развитие науки, репродуктивной медицины, а также других направлений медицины, биологии и смежных областей.

Заключение

Системы ИИ – молодая динамично развивающаяся высокоперспективная область на стыке информационных/цифровых, компьютерных систем, программирования и других сфер науки и технологий. В репродуктивной медицине системы, созданные на основе ИИ, могут быть использованы в качестве ЭС – многофакторного инструмента для решения различных задач при обследовании пациентов и диагностике нарушений репродукции, оценке вероятности наступления и вынашивания беременности, риска развития ее патологии. Перспективным представляется более широкое использование технологий компьютерного зрения для оценки фото- и видеоизображений биологических объектов, в частности для оценки качества половых клеток и эмбрионов, получаемых в программах ЭКО/ИКСИ. Комплексный интегративный анализ данных о пациенте/супружеской паре с помощью систем ИИ существенно облегчит переход к персонализированной медицине, в том числе в области репродукции человека, послужит для достижения конечной ее цели – рождения здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Omolaoye T.S., Omolaoye V.A., Kandasamy R.K. et al. Omics and male infertility: highlighting the application of transcriptomic data. *Life (Basel)* 2022;12(2):280. DOI: 10.3390/life12020280
2. Busnatu Ş., Niculescu A.G., Bolocan A. et al. Clinical applications of artificial intelligence – an updated overview. *J Clin Med* 2022;11(8):2265. DOI: 10.3390/jcm11082265
3. Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И. Инженерия знаний. Модели и методы. СПб.: Лань, 2016. 324 с. Gavrilova T.A., Kudryavtsev D.V., Muromtsev D.I. Engineering of knowledge. Models and methods. St. Petersburg: Lan, 2016. 324 p.
4. Николенко С., Кадурин А., Архангельская Е. Глубокое обучение. Погружение в мир нейронных сетей. СПб.: Питер, 2018. 481 с. Nikolenko S., Kadurin A., Arkhangelskaya E. Deep learning. Immersion in the world of neural networks. St. Petersburg: Piter, 2018. 481 p.
5. Bori L., Dominguez F., Fernandez E.I. et al. An artificial intelligence model based on the proteomic profile of euploid embryos and blastocyst morphology: a preliminary study. *Reprod Biomed Online* 2021;42(2):340–50. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.031
6. Yland J.J., Wang T., Zad Z. et al. Predictive models of pregnancy based on data from a preconception cohort study. *Hum Reprod* 2022;37(3):565–76. DOI: 10.1093/humrep/deab280
7. Морхат П.М. Правосубъектность искусственного интеллекта в сфере права интеллектуальной собственности: гражданско-

- правовые проблемы. Дис. ... д-ра юрид. наук. М., 2018. 420 с. Доступно по: http://dis.rgiis.ru/files/dis/d40100102/Morhat/morhat_p_m_dissertaciya.pdf.
- Morkhat P.M. Legal personality of mashine intelligence in the field of intellectual property law: civil law problems. Dissertation for the degree of doctor of law. Moscow, 2018. 420 p. Available at: http://dis.rgiis.ru/files/dis/d40100102/Morhat/morhat_p_m_dissertaciya.pdf. (In Russ.).
8. Khosravi P., Kazemi E., Imielinski M. et al. Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images. *EBioMedicine* 2018;27:317–28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.026
 9. Yu V.L., Fagan L.M., Wraith S.M. et al. Antimicrobial selection by a computer. A blinded evaluation by infectious diseases experts. *JAMA* 1979;242(12):1279–82.
 10. Curchoe C.L., Bormann C.L. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(4):591–600. DOI: 10.1007/s10815-019-01408-x
 11. Curchoe C.L., Flores-Saiffe Farias A., Mendizabal-Ruiz G., Chavez-Badiola A. Evaluating predictive models in reproductive medicine. *Fertil Steril* 2020;114(5):921–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.159
 12. Curchoe C.L., Malmsten J., Bormann C. et al. Predictive modeling in reproductive medicine: where will the future of artificial intelligence research take us? *Fertil Steril* 2020;114(5):934–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.040
 13. Hajirasouliha I., Elemento O. Precision medicine and artificial intelligence: overview and relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 2020;114(5):908–13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.156
 14. Fernandez E.I., Ferreira A.S., Cecilio M.H.M. et al. Artificial intelligence in the IVF laboratory: overview through the application of different types of algorithms for the classification of reproductive data. *J Assist Reprod Genet* 2020;37(10):2359–76. DOI: 10.1007/s10815-020-01881-9
 15. Zhang Y., Shen L., Yin X., Chen W. Live-birth prediction of natural-cycle *in vitro* fertilization using 57,558 linked cycle records: a machine learning perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:838087. DOI: 10.3389/fendo.2022.838087
 16. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss. November 2017, Version 2. Available at: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/ESHRE-RPL-Guideline_27112017_FINAL_v2.pdf?la=en&hash=34DB7D51CF98BFC3DA48FAAA7E7DAED670BA6A83
 17. Benner M., Feyaerts D., Lopez-Rincon A. et al. A combination of immune cell types identified through ensemble machine learning strategy detects altered profile in recurrent pregnancy loss: a pilot study. *F S Sci* 2022;3(2):166–73. DOI: 10.1016/j.xfss.2022.02.002
 18. Hoffman M.K., Ma N., Roberts A. A machine learning algorithm for predicting maternal readmission for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3(1):100250. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100250
 19. Jhee J.H., Lee S., Park Y. et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS One* 2019;14(8):e0221202. DOI: 10.1371/journal.pone.0221202
 20. Bruno V., D’Orazio M., Ticconi C. et al. Machine Learning (ML) based-method applied in recurrent pregnancy loss (RPL) patients diagnostic work-up: a potential innovation in common clinical practice. *Sci Rep* 2020;10(1):7970. DOI: 10.1038/s41598-020-64512-4
 21. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th edn. Geneva, 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1358672/retrieve>
 22. Kanakasabapathy M.K., Sadasivam M., Singh A. et al. An automated smartphone-based diagnostic assay for point-of-care semen analysis. *Sci Transl Med* 2017;9(382):eaai7863. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai7863
 23. Agarwal A., Panner Selvam M.K., Sharma R. et al. Home sperm testing device *versus* laboratory sperm quality analyzer: comparison of motile sperm concentration. *Fertil Steril* 2018;110(7):1277–84. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.049
 24. Dimitriadis I., Bormann C.L., Kanakasabapathy M.K. et al. Automated smartphone-based system for measuring sperm viability, DNA fragmentation, and hyaluronic binding assay score. *PLoS One* 2019;14(3):e0212562. DOI: 10.1371/journal.pone.0212562
 25. Mirsky S.K., Barnea I., Levi M. et al. Automated analysis of individual sperm cells using stain-free interferometric phase microscopy and machine learning. *Cytometry A* 2017;91(9):893–900. DOI: 10.1002/cyto.a.23189
 26. Patel D.P., Gross K.X., Hotaling J.M. Can artificial intelligence drive optimal sperm selection for *in vitro* fertilization? *Fertil Steril* 2021;115(4):883. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.004
 27. You J.B., McCallum C., Wang Y. et al. Machine learning for sperm selection. *Nat Rev Urol* 2021;18(7):387–403. DOI: 10.1038/s41585-021-00465-1
 28. Dimitriadis I., Zaninovic N., Badiola A.C., Bormann C.L. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reprod Biomed Online* 2022;44(3):435–48. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.11.003
 29. Zaninovic N., Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human *in vitro* fertilization and embryology. *Fertil Steril* 2020;114(5):914–20. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.157
 30. Riegler M.A., Stensen M.H., Witczak O. et al. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. *Hum Reprod* 2021;36(9):2429–42. DOI: 10.1093/humrep/deab168
 31. Kragh M.F., Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assist Reprod Genet* 2021;38(7):1675–89. DOI: 10.1007/s10815-021-02254-6
 32. Loewke K., Cho J.H., Brumar C.D. et al. Characterization of an artificial intelligence model for ranking static images of blastocyst stage embryos. *Fertil Steril* 2022;117(3):528–35. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.022
 33. Armstrong S., Bhide P., Jordan V. et al. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD011320. DOI: 10.1002/14651858.CD011320.pub3

Вклад авторов

О.Б. Жуков: идея написания работы, сбор данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.Б. Черных: сбор данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.B. Zhukov: the idea of writing a paper, collecting data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;
V.B. Chernykh: collecting data for analysis, review of publications on the topic of the article, article writing.



ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Жуков / O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>

В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России.

Funding. The study was performed within work of the state task of the Ministry of education and science of Russia.

Эволюция представлений о роли тестостерона при раке предстательной железы. Обзор литературы

Н.Д. Ахвледиани¹, М.У. Бабаев¹, В.В. Соловьев²

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

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 170 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117545 Москва, ул. Подольских курсантов, 2, корп. 2

Контакты: Ника Джумберович Ахвледиани nikandro@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы – одно из самых частых онкологических заболеваний у мужчин. Представления о роли основного мужского гормона – тестостерона – в генезе карциномы предстательной железы кардинально менялись за последние два с лишним века.

Цель исследования – проанализировать эволюцию взглядов на взаимосвязь тестостерона и рака предстательной железы и оценить ее влияние на организацию медицинской помощи.

Материалы и методы. Поиск публикаций осуществлялся в Национальной медицинской библиотеке США и Центральной научной медицинской библиотеке Российской Федерации по ключевым словам: рак предстательной железы, тестостерон. Учитывались только оригинальные публикации и метаанализы. В итоге было отобрано 59 публикаций и проведен их описательный анализ.

Результаты. Представлены сведения о сомнительности отрицательной роли тестостерона в канцерогенезе рака предстательной железы ввиду малого числа наблюдений и многочисленных методологических дефектов проведенных исследований. Обозначена доказательность теории андрогенного насыщения при карциноме предстательной железы, которая основана на работах с достаточным количеством наблюдений. Описаны исследования, подтверждающие отсутствие канцерогенного влияния андрогензаместительной терапии у здоровых индивидов и прогрессии опухолевого процесса на фоне назначения тестостерона после лечения онкологического процесса. Более того, приведены сведения о применении указанного гормона при лечении кастрационно-резистентной формы карциномы предстательной железы.

Заключение. С течением времени появляется все больше данных, которые подтверждают протективную роль тестостерона в отношении развития и даже при лечении рака предстательной железы. В связи с этим возникает перспектива глобальной трансформации организации медицинской помощи в вопросах тактики ведения больных карциномой предстательной железы, а также в целом мужчин старших возрастных групп. Очевидной остается необходимость проведения новых более качественных исследований по указанному вопросу.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, обзор

Для цитирования: Ахвледиани Н.Д., Бабаев М.У., Соловьев В.В. Эволюция представлений о роли тестостерона при раке предстательной железы. Обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):26–35. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-26-35

Evolution of the views on the role of testosterone in prostate cancer. Literature review

N.D. Akhvediani¹, M.U. Babaev¹, V.V. Solovyev²

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

²City Polyclinic No. 170, Moscow Healthcare Department; Bld. 2, 2 Podolskikh Kursantov St., Moscow 117545, Russia

Contacts: Nika Dzumberovich Akhvediani nikandro@mail.ru

Background. Prostate cancer is one of the most common cancers in men. The views on the role of the main male hormone, testosterone, in the genesis of prostate carcinoma has changed dramatically over the last two centuries.

Aim. To study the evolution of views on the relationship between testosterone and prostate cancer and to assess their impact on the organization of medical care.

Materials and methods. Publications were searched in the National Library of Medicine of the United States and the Central Scientific Medical Library of the Russian Federation using the keywords: prostate cancer, testosterone. Only original publications and meta-analyses were considered. As a result, 59 publications were selected and their descriptive analysis was performed.

Results. The information about the doubtfulness of the negative role of testosterone in genesis of prostate cancer is presented, taking into account the small number of observations and numerous methodological defects of the studies. The evidence for the theory of androgenic saturation in prostate carcinoma is outlined, which is based on publications with a sufficient number of publications. Studies confirming the absence of a carcinogenic effect of androgen replacement therapy in healthy individuals and progression of the tumor process on testosterone administration after treatment of the cancer process are described. Moreover, there is information on the use of this hormone in the treatment of castration-resistant prostate carcinoma.

Conclusion. Over time, there is increasing evidence for the protective role of testosterone in the development and even treatment of prostate cancer. This raises the prospect of a global transformation in the organization of medical care in the management of patients with prostatic carcinoma, as well as older men in general. There is a clear need for new and better research on this issue.

Keywords: prostate cancer, testosterone, review

For citation: Akhvlediani N.D., Babaev M.U., Solovyev V.V. Evolution of the views on the role of testosterone in prostate cancer. Literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):26–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-26-35

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 млн случаев карциномы предстательной железы, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от данного заболевания [1].

В Российской Федерации заболеваемость РПЖ неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает 2-е место, что соответствует 14,5 % всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4 %). За 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост показателя смертности составил 13,85 % при среднегодовом темпе прироста 1,29 % [2].

Понимание роли тестостерона в генезе РПЖ претерпело значительную трансформацию с момента первого упоминания данного вопроса в конце XIX в. С учетом большой социальной значимости проблемы карциномы предстательной железы и, несомненно, важного значения основного андрогена у мужчин мы сочли необходимым проследить эволюцию взглядов по обсуждаемой проблеме с оценкой очевидных перспектив влияния на организацию здравоохранения.

Материалы и методы

Для анализа литературы с помощью электронной поисковой системы Национальной медицинской библиотеки США были заданы условия поиска публикаций.

В качестве ключевых слов были использованы термины: «рак предстательной железы» (prostate cancer), «тестостерон» (testosterone). Сроки публикаций не ограничивались. Дополнительно был проведен аналогичный поиск в Центральной научной медицинской библиотеке Российской Федерации. Сроки публикаций не ограничивались. Обзорные публикации были исключены из рассмотрения, однако учитывались оригинальные исследования и метаанализы. В соответствии с указанными критериями были отобраны 59 источников литературы.

Результаты

Исторически первые предположения о возможной роли тестостерона в развитии РПЖ высказал в 1884 г. профессор Ф.И. Синицын, который руководил андрологической клиникой Московского университета. Им был описан регресс ракового поражения предстательной железы после хирургической кастрации. Данный метод лечения широко применялся в клинике, которую возглавлял профессор, однако точное число наблюдений автором приведено не было [3].

В зарубежных странах первые предположения о влиянии тестостерона на возникновение карциномы предстательной железы были высказаны лишь в 40-х годах прошлого века. В 1941 г. С. Huggins и С.V. Hodges опубликовали результаты своего начального опыта применения хирургической кастрации и лечения эстрогенами (которое существенно снижало андрогенные эффекты в мужском организме) на примере 8 пациентов

с метастатическим РПЖ. Авторы оценивали эффективность лечения онкологического процесса по степени снижения кислой фосфатазы, которая являлась в тот период времени единственным маркером РПЖ. Положительный результат лечения был констатирован у всех исследуемых. Более того, С. Huggins и С. V. Hodges расширили свое исследование, назначив 3 из указанных 8 пациентов ежедневные инъекции тестостерона пропионата, на фоне чего был констатирован существенный рост уровня кислой фосфатазы крови. Это позволило авторам сделать вывод об «активации РПЖ под влиянием инъекций тестостерона» [4].

В том же году указанные исследователи опубликовали еще одну работу, в которой описали усиление костных болей у кастрированных пациентов с метастатическим РПЖ на фоне назначения андрогензаместительной терапии [5].

С. Huggins и С. V. Hodges оказали существенное влияние на понимание правильной тактики ведения пациентов с карциномой предстательной железы. Хирургическая кастрация стала основным методом лечения сразу же после публикации первой статьи авторов. Данная тенденция сохранилась вплоть до 80-х годов прошлого века, когда были открыты аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, терапия которыми приводила к чрезвычайному снижению уровня тестостерона [6].

В 1967 г. G. R. Prout и W. R. Brewer сообщили о значительной прогрессии карциномы предстательной железы с летальными последствиями у 5 из 10 пациентов, которым назначили лечение основным андрогеном. При этом в другой группе исследуемых, состоявшей из 26 больных, не получавших лечения по поводу онкологического процесса или подвергнутых кастрации незадолго до назначения тестостерона, в течение нескольких недель андрогензаместительной терапии отрицательной динамики онкологического процесса (подъема уровня кислой фосфатазы) отмечено не было [7].

В 1981 г. андрогензависимая модель возникновения РПЖ получила дополнительные подтверждения в работе, которую опубликовали J. E. Fowler и W. F. Whitmore. В ней они объединили свой опыт, полученный с 1945 по 1967 г. в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна Кеттеринга в Нью-Йорке. Суммарно авторы исследовали влияние терапии тестостероном у 52 больных карциномой предстательной железы. В 45 (86,5 %) наблюдениях в течение 30 дней после начала андрогенной терапии была отмечена значительная прогрессия онкологического поражения предстательной железы, что было обозначено авторами как эффект «топлива, проли того на костер» [8].

Позднее, в 1987 г., была опубликована первая масштабная работа по применению нового онкомаркера РПЖ – простатического специфического антигена (ПСА) [9]. И именно данное открытие заложило основу для первых сомнений в состоятельности андрогензависимой

теории развития карциномы предстательной железы. В 1996 г. A. Morgentaler и соавт. выполнили трансректальную биопсию предстательной железы 77 гипогонадным мужчинам с нормальными уровнем общего ПСА (<4 нг/мл) и результатами пальцевого ректального исследования. В результате у 11 (14 %) исследуемых был выявлен РПЖ [10].

Спустя 10 лет A. Morgentaler и E. L. Rhoden провели аналогичное исследование у пациентов с умеренно повышенным уровнем общего ПСА (от 4 до 10 нг/мл) и наличием пальпируемого уплотнения в предстательной железе. При этом выявляемость простатической карциномы была аналогичной. В более масштабной работе этих исследователей биопсия предстательной железы была выполнена 345 пациентам с гипогонадизмом. И вновь выявляемость РПЖ составила около 15 %, при этом у 30 % пациентов заболевание обнаруживали при нормальном уровне общего ПСА (от 2 до 4 нг/мл). Таким образом, было установлено, что низкое содержание плазменного тестостерона не является протективным фактором в отношении развития карциномы предстательной железы, равно как и высокий или нормальный андрогенный статус не обуславливали высокий риск данного онкологического заболевания [11].

Анализ литературы, проведенный в 2004 г. E. L. Rhoden и A. Morgentaler, не выявил зависимости развития РПЖ от уровня плазменного тестостерона или проводимой андрогензаместительной терапии [12]. В 2008 г. W. Roddam и соавт. провели анализ 18 проспективных исследований, включивших 3886 больных карциномой предстательной железы и 6438 мужчин контрольной группы. Взаимосвязи между риском РПЖ и уровнем тестостерона и дигидротестостерона в крови не обнаружено. Кроме того, у мужчин с более высокими показателями главного андрогена вероятность развития карциномы предстательной железы была сравнимой с таковой у гипогонадных пациентов [13].

В 2006 г. мнение о том, что высокий уровень тестостерона создает повышенный риск РПЖ, было доказательно опровергнуто и именовано «историческим мифом», который далее не должен существовать в профессиональном медицинском сообществе [14]. При подробном рассмотрении исследования, которое провели С. Huggins и С. V. Hodges (1941), было отмечено, что в нем участвовал 1 больной с карциномой предстательной железы, не подвергавшийся хирургической кастрации. Назначение терапии тестостероном не привело у него к повышению уровня кислой фосфатазы крови, что ставит под сомнение описанные ранее выводы авторов [4].

Упомянутые выше J. E. Fowler и W. F. Whitmore (1981) в своей работе сообщили о 4 пациентах с карциномой предстательной железы, которым тестостерон был назначен на фоне антиандрогенной терапии, при этом 3 (75 %) из них получали ежедневно тестостероновые инъекции на протяжении 355 дней без какой-либо

отрицательной динамики онкологического процесса. Авторы также отмечали, что с возрастом уровень тестостерона у пациентов с РПЖ снижался, но это не влияло на агрессивность и стадию заболевания [8].

Подробный анализ указанных исследований позволил разработать новую концепцию возможного воздействия андрогенного статуса на рост раковых клеток в предстательной железе, которую назовут моделью насыщения. Согласно этой модели, андрогены обладают ограниченной способностью стимулировать рост РПЖ через андрогеновый рецептор (АР) при концентрациях в сыворотке ниже физиологического диапазона. Добавление же андрогенов выше точки их тканевой сатурации не имеет дальнейшего стимулирующего эффекта [15].

Состоятельность модели насыщения подтверждена в исследованиях на животных и людях. У крыс максимальный рост предстательной железы происходит при тканевой концентрации тестостерона примерно 36 нг/дл, что коррелирует с кастрационным уровнем данного гормона в крови [16]. В ткани предстательной железы человека насыщение АР достигается примерно при содержании основного андрогена в количестве 120 нг/дл *in vitro* и 240 нг/дл *in vivo* [17, 18].

Длившееся в течение 6 мес исследование по андрогензаместительной терапии у мужчин с возрастным гипогонадизмом показало, что на фоне введения экзогенного тестостерона, который существенно повышал уровень данного гормона в сыворотке крови, увеличения его содержания в клетках предстательной железы, так же как и дигидротестостерона, отмечено не было [19]. Полученные данные позволили заключить, что механизм модели насыщения может заключаться в недостаточном поглощении предстательной железой экзогенного тестостерона. Эта закономерность защищает орган от больших сывороточных концентраций андрогенов [15].

Альтернативная концепция развития РПЖ была предложена А. Salonia и соавт. в 2012 г. Она известна как модель временной зависимости и предполагает повышенный риск развития карциномы предстательной железы как при низком, так и при высоком уровне сывороточного тестостерона (U-образное влияние на клетки предстательной железы) [20]. Однако в настоящее время доказательства состоятельности указанной концепции представлены весьма ограниченно [21].

Наиболее масштабная статистика взаимосвязи концентрации тестостерона в сыворотке крови и РПЖ представлена в упомянутом выше объединенном анализе 18 проспективных исследований, включивших суммарно 3886 больных РПЖ и 6439 мужчин контрольной группы. Были исследованы существующие в мире эпидемиологические данные, представляющие более 95 % опубликованных сведений по обсуждаемой проблеме. Значимой корреляции между РПЖ и уровнем

свободного и общего тестостерона, а также любых других эндогенных половых гормонов в сыворотке крови не обнаружено [13].

В 2017 г. опубликованы результаты мультинационального анализа данных по пациентам с гипогонадизмом, включенным в Реестр гипогонадных мужчин (RHYME). Среди 999 зарегистрированных больных андрогензаместительная терапия проводилась в 75 % наблюдений. РПЖ при биопсии выявлялся одинаково часто у мужчин, получавших экзогенный тестостерон (37,5 %), и у тех, которым не проводилось подобное лечение (37,0 %), в течение 36 мес [22].

В дополнение к этому метаанализ, проведенный в том же году, не выявил увеличения риска развития карциномы предстательной железы при лечении тестостероном по сравнению с плацебо [23].

В целом ряде публикаций предпринимались попытки охарактеризовать влияние тестостеронзаместительной терапии на уровень ПСА. Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований включало 85 гипогонадных пациентов, которым проводилась терапия андрогенами на протяжении 2 лет. Было констатировано отсутствие значимых изменений уровня упомянутого онкомаркера на фоне достоверного роста плазменных концентраций свободного и общего тестостерона [24]. Однако в других, менее масштабных и продолжительных исследованиях наблюдалось кратковременное увеличение ПСА как у здоровых, так и у гипогонадных мужчин вскоре после начала андрогензаместительной терапии. Вместе с тем этот факт не сопровождался увеличением риска развития РПЖ [25, 26].

Большой интерес представляют немногочисленные данные по влиянию тестостеронзаместительной терапии у больных РПЖ, не получавших лечения по поводу онкологического заболевания. В упомянутом выше исследовании, которое провели А. Morgentaler и E.L. Rhoden (2006), у 15 % пациентов, получавших тестостерон, при нормальном уровне ПСА во время биопсии выявили карциному предстательной железы [11].

В более позднюю свою работу А. Morgentaler и соавт. (2011) включили 13 мужчин с симптоматическим гипогонадизмом и подтвержденным РПЖ, за которым осуществляли активное наблюдение. Пациентам была назначена андрогензаместительная терапия. Двум пациентам, у которых было заподозрено прогрессирующее опухолевое процесса, была выполнена повторная биопсия предстательной железы. Однако результаты гистологического исследования не отличались от таковых до назначения тестостерона [27].

В 2011 г. А. Morales представил свой опыт применения тестостеронзаместительной терапии у 7 гипогонадных пациентов с РПЖ, по поводу которого не проводилось лечения. Назначение тестостерона прерывали при повышении ПСА и возобновляли в случае достижения его исходного уровня. Стоит

отметить, что изменения уровня данного онкомаркера при тестостеронзаместительном лечении не имели каких-либо четких закономерностей и были весьма непредсказуемы. В то же время отмена андрогензаместительной терапии всегда приводила к восстановлению изначальных показателей ПСА. Это позволило автору сделать вывод о малой клинической значимости указанного онкомаркера для контроля прогрессии онкологического процесса на фоне лечения тестостероном [28].

Примечательны результаты ретроспективного анализа, включившего данные 3-летнего наблюдения за 124 гипогонадными пациентами с карциномой предстательной железы, которым не проводили лечения онкологического процесса; 28 из них получали андрогензаместительную терапию, при этом значимых признаков прогрессии онкологического заболевания при контрольных биопсиях выявлено не было [29].

Отдельного внимания заслуживают сведения о безопасности лечения препаратами тестостерона гипогонадных больных РПЖ, которым проводилось лечение опухолевого процесса. Радикальная простатэктомия (РП) многие годы является «золотым стандартом» лечения локализованной формы карциномы предстательной железы. Несмотря на радикальность операции, исторически сложилось, что врачи-урологи опасались применять андрогензаместительную терапию после указанного вмешательства ввиду популярности андрогензависимой концепции развития РПЖ. Однако в 2004 г. J.M. Kaufman и R.J. Graydon первыми опубликовали результаты лечения тестостероном 7 пациентов, подвергшихся ранее РП по поводу РПЖ. Авторы не отметили признаков биохимического рецидива ни в одном наблюдении, что пробудило интерес научной урологической общественности к дополнительным исследованиям по данной проблеме [30]. Вскоре после этого P.K. Agarwal и M.G. Oefelein (2005) установили безопасность андрогензаместительной терапии на примере 10 гипогонадных пациентов после РП. Максимальный срок с момента операции до начала лечения гипогонадизма составил 19 мес [31].

Согласно последним клиническим рекомендациям Американской урологической ассоциации (2018) терапию тестостероном можно назначать после РП пациентам с благоприятными морфологическими параметрами (отрицательный хирургический край, отсутствие поражения семенных пузырьков и регионарных лимфатических узлов) без признаков биохимического рецидива [32]. Европейская ассоциация урологов дает аналогичные рекомендации, детализируя сроки начала андрогензаместительной терапии – не ранее чем через год после операции. Кроме того, обязательными критериями для назначения тестостерона являются данные о низком риске рецидива заболевания (морфологическая оценка по шкале Глисона <7 баллов; ста-

дия pT1–2a; уровень ПСА до операции <10 нг/мл, на момент начала терапии – <0,01 нг/мл) [33].

Анализ 14 исследований за период с 2004 по 2020 г., объединяющий 852 наблюдения, показал, что андрогензаместительное лечение гипогонадных пациентов в сроки 12–41 мес после РП приводит к достоверному увеличению плазменной концентрации тестостерона без риска биохимического рецидива онкологического заболевания. Последний отмечался лишь у 24 (2,8 %) пациентов [34]. В 3 исследованиях, где была предусмотрена контрольная группа, частота биохимического рецидива оказалась наиболее низкой у пациентов, получавших тестостерон [35–37]. Вместе с тем авторы проведенного анализа указывают на то, что рассмотренные публикации имели ряд недостатков, ограничивающих доказательность полученных выводов. Среди них перечисляются: преимущественно ретроспективный характер, малая доля контролируемых дизайнов, а также разные сроки начала и длительности андрогензаместительной терапии после перенесенного удаления предстательной железы. Все это указывает на необходимость новых более качественных исследований по обсуждаемой проблеме [34].

В отдельной группе публикаций описаны результаты лечения гипогонадизма у пациентов, подвергшихся лучевой терапии (ЛТ) по поводу РПЖ. В 2013 г. A.W. Pastuszak и соавт. провели ретроспективное исследование, включившее 13 пациентов, которым после радиологического лечения назначался тестостерон в связи с выявленным гипогонадным состоянием. Число больных с показателем по шкале Глисона 6, 7 и 8 баллов составило 4, 7 и 2 соответственно. Среднее время наблюдения было 27,5 мес. В результате авторы не выявили подъема ПСА ни у одного участника исследования. Это позволило сделать вывод, что вне зависимости от морфологического показателя Глисона риск рецидива и прогрессирования РПЖ у пациентов, перенесших ЛТ, при проведении андрогензаместительного лечения не увеличивается [38].

В последующем ретроспективном исследовании A.W. Pastuszak и соавт. изучали данные 98 гипогонадных больных РПЖ, получавших тестостерон после ЛТ: 5, 6, 7, 8 и 9 баллов по Глисона были представлены у 3,1; 44,9; 28,6; 7,1 и 4,1 % пациентов соответственно. На протяжении всего исследования увеличение среднего уровня ПСА было незначимым (с 0,08 до 0,09 нг/мл, $p = 0,05$). При этом среди пациентов с высоким риском прогрессирования опухолевого процесса уровень указанного онкомаркера возрос в результате андрогензаместительной терапии статистически значимо (с 0,10 до 0,36 нг/мл, $p = 0,018$). Частота биохимических рецидивов была достаточно низкой и составила лишь 6,1 %. Следует отметить, что при разных типах ЛТ (внешняя ЛТ, брахитерапия, комбинированная ЛТ)

встречаемость биохимического рецидива достоверно не отличалась [39].

R. Kacker и соавт. (2014) провели ретроспективный анализ по результатам андрогензаместительного лечения 135 пациентов с гипогонадизмом, подвергавшихся ранее ЛТ по поводу РПЖ. Применялась внешняя ЛТ и брахитерапия со средним периодом наблюдения до назначения тестостерона 26,7 мес. Частота биохимического рецидива составила 6,7 %. На основании полученных результатов был сделан вывод о малом риске прогрессирования и рецидива РПЖ при андрогензаместительной терапии после лучевого лечения [40].

Отдельные исследования были посвящены безопасности назначения тестостерона после брахитерапии. M. Sarosdy (2007) провел одно из первых подобных исследований на примере 31 пациента, 3 из которых имели высокий риск прогрессирования заболевания. Примечательно, что 86,1 % пациентов продолжали андрогензаместительную терапию в течение длительного времени (от 4,5 до 8,5 года) без признаков биохимического рецидива РПЖ ввиду существенного положительного влияния на качество жизни [41].

F.G. Valbontin и соавт. (2014) включили в аналогичное исследование 20 пациентов после брахитерапии. Андрогензаместительное лечение в виде инъекций длилось в среднем 2,5 года. В результате терапии тестостероном уровень ПСА достоверно снизился с 0,7 до 0,1 нг/мл. Несмотря на малый объем выборки, авторы показали отсутствие риска рецидива и прогрессирования опухолевого процесса на фоне назначения андрогенов гипогонадным пациентам после брахитерапии по поводу карциномы предстательной железы ($p < 0,001$) [42].

S. Kadomoto и соавт. (2020) приводят результаты 6 наблюдений проведения 2-летней адъювантной андрогензаместительной терапии в сочетании с комбинированной андрогенной блокадой после брахитерапии РПЖ. Все пациенты имели высокий риск прогрессирования и метастазы карциномы предстательной железы; 5 из 6 указанных больных дополнительно проводилась дистанционная ЛТ после брахитерапии. Симптомы гипогонадизма в результате назначения тестостерона были нивелированы. У 5 пациентов отмечалось кратковременное увеличение уровня ПСА в начале указанного лечения, которое не являлось признаком биохимического рецидива заболевания [43].

Несколько публикаций посвящены безопасности назначения тестостерона после дистанционной ЛТ. A. Morales и соавт. (2009) проводили андрогензаместительную терапию 5 гипогонадным мужчинам после курса дистанционной ЛТ РПЖ. Морфологический параметр Глисона 6, 7 и 8 баллов был представлен в 2, 1 и 2 наблюдениях соответственно. Тестостерон назначали в течение 14,5 мес. Все пациенты в завершении исследования сообщили о существенном уменьшении

симптомов гипогонадизма. Признаков рецидива и прогрессии карциномы предстательной железы не было выявлено. Полученные результаты позволили авторам сделать предположение об онкологической безопасности андрогензаместительного лечения у пациентов после дистанционной ЛТ по поводу РПЖ [44].

H.N. Davila и соавт. (2008) исследовали случаи 6 пациентов с андрогенодефицитом, которым назначался тестостерон после дистанционного лучевого лечения в связи с карциномой предстательной железы. Пять (83,3 %) больных ввиду положительного влияния на симптомы гипогонадизма приняли решение продолжить андрогензаместительную терапию. Ни в одном наблюдении повышения уровня ПСА на фоне терапии тестостероном зарегистрировано не было [45].

Публикаций о безопасности андрогензаместительного лечения после криотерапии карциномы предстательной железы нами не обнаружено, однако найдено описание 1 клинического наблюдения после воздействия другого фокального метода — высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU). При длительности применения тестостерона в течение 42 мес признаков биохимического рецидива РПЖ у пациента не выявлено при полном регрессе симптомов гипогонадизма [46].

Таким образом, представленные сведения говорят об относительной безопасности андрогензаместительной терапии у гипогонадных пациентов после разных видов лечения карциномы предстательной железы. Вместе с тем все еще необходимы дополнительные высококачественные исследования по указанному вопросу для получения более достоверной информации [34].

Представляют интерес сведения о распространенности гипогонадизма среди больных РПЖ. Согласно данным A. Salonia и соавт. (2011), встречаемость дефицита тестостерона среди 673 мужчин, подготовленных к РП, составила 21,4 % [47]. S. Yamamoto и соавт. (2007) констатировали гипогонадизм у 18 % пациентов, которым вскоре удалили предстательную железу по поводу рака [48]. S. Lumbiganon и соавт. (2019), обследовав 85 кандидатов на РП, обнаружили большую разницу в данных о распространенности дефицита тестостерона в зависимости от лабораторных референсных значений, принятых в качестве диагностически значимых. При границе в 230 и 350 нг/дл встречаемость гипогонадизма составила 5,9 и 37,6 % соответственно [49]. В то же время ни в одной из вышеуказанных публикаций не оценивались симптомы дефицита тестостерона. Данный факт существенно обесценивает доказательность представленных сведений по распространенности гипогонадизма среди больных РПЖ, так как современная диагностика гипогонадных состояний строится на учете как сывороточного содержания тестостерона, так и соответствующих клинических проявлений [50].

Постепенно накапливаются данные литературы о протективной роли нормального уровня тестостерона в отношении развития РПЖ. Так, М.А. Hoffman и соавт. (2000) исследовали 117 больных с подозрением на карциному предстательной железы. Было отмечено, что пациенты с низким уровнем свободного тестостерона плазмы крови по сравнению с эугонадными мужчинами имели более высокий уровень выявляемости РПЖ (47 % против 28 %, $p < 0,018$) и повышенную встречаемость морфологической характеристики опухоли ≥ 8 баллов по шкале Глисона (10,9 % против 0 %) [51].

М. Ribeiro и соавт. (1997) провели исследование, в котором участвовало 144 больных с карциномой предстательной железы II стадии, получавших андрогензаместительную терапию по поводу сопутствующего гипогонадизма. Было установлено, что пациенты с исходным уровнем общего тестостерона >10 нмоль/л жили достоверно дольше, нежели мужчины с более низким изначальным показателем андрогенной насыщенности организма (26 мес против 20 мес, $p = 0,003$) [52].

В другом исследовании изучался гормональный статус 211 пациентов с подозрением на РПЖ. В результате было обнаружено, что у мужчин с уровнем свободного тестостерона <9 пг/мл карцинома предстательной железы выявлялась чаще, чем у пациентов с более высокими значениями указанного показателя (40,8 % против 25,6 %, $p < 0,021$). При этом у больных с уровнем общего тестостерона <300 нг/дл РПЖ также выявлялся более часто, чем у пациентов с данным показателем >300 нг/дл (48,6 % против 29,3 %, $p < 0,023$) [53].

S. Yamamoto и соавт. (2007) изучали отдаленные исходы РП в зависимости от начального андрогенного статуса оперированных. Исследователи установили, что 5-летняя выживаемость эугонадных пациентов была достоверно выше, нежели мужчин с исходно зарегистрированным гипогонадизмом (84,9 % против 67,8 %, $p < 0,035$) [48].

В другой работе на примере 64 больных РПЖ было доказано, что при показателе основного андрогена <270 нг/мл частота положительного хирургического края при РП была достоверно выше ($p < 0,026$) [54].

Авторитетные эксперты отмечают, что перечисленных исследований мало для абсолютной доказательности концепции защитной роли андрогенов в отношении развития карциномы предстательной железы. Несомненно то, что требуется дополнительное изучение указанного вопроса в более масштабных исследовательских работах [34].

В последние годы появились интересные данные об эффективности терапии тестостероном при кастрационно-резистентном РПЖ. Первые шаги в этом направлении были сделаны в 2005 г. С.Р. Chuu и соавт. Исследователи изучали влияние андрогенов на особой линии клеток РПЖ LNCaP 104-R1, которые не были чувствительны к андрогенам. Было отмечено, что воз-

действие на них физиологических доз тестостерона приводило к ингибированию клеточного роста. Более того, данный гормон изменял фенотип LNCaP 104-R1, возвращая им андрогенную чувствительность [55].

При изучении механизма развития нечувствительности к тестостерону ученые отметили закономерность, обнаруживаемую в клетках кастрационно-резистентного рака. В них содержалось повышенное количество мРНК AP. Вследствие этого андрогенрезистентные клетки РПЖ развивали свою нечувствительность к антиандрогенным влияниям за счет повышения количества рецепторов к тестостерону. В то же время назначение высоких доз андрогенов приводило к обратному эффекту. Количество AP уменьшалось и чувствительность к антиандрогенам восстанавливалась [56].

В последующем исследовании использовали этот цикл ауорегуляции AP в клетках карциномы предстательной железы в качестве молекулярной основы для биполярной андрогенной терапии (БАТ) при кастрационно-резистентном РПЖ. Было установлено, что острое воздействие высоких уровней тестостерона на клетки с повышенной экспрессией AP приводит к повышенной их гибели. Эти доклинические результаты послужили основой для того, чтобы сместить подходы к лечению РПЖ с устойчивой депривации андрогенов к циклическому переключению между депривацией андрогенов и их воздействием, также известным как БАТ. Режим, который предполагал чередование депривации тестостерона и его насыщения, в сочетании с применением противоопухолевого препарата эпопозида был протестирован с участием 4 пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ. Описанная тактика привела к снижению уровня ПСА более чем на 50 %, что было признано перспективным результатом [57].

М.Т. Schweizer и соавт. (2015) наблюдали 16 бессимптомных мужчин с костными метастазами кастрационно-резистентного РПЖ, которые получали БАТ. Лечение хорошо переносилось и позволило значимо снизить уровень ПСА и достичь рентгенологически регистрируемого регресса костных метастазов у 50 % пациентов [58].

В исследовании VATMAN у 33 пациентов с андрогеночувствительным РПЖ проводили андрогенную депривацию в течение 6 мес. В дальнейшем у больных с уровнем ПСА <4 нг/мл в течение 3 мес осуществляли БАТ. В итоге у 80 % больных через 18 мес от начала исследования сохранялся нормальный уровень указанного онкомаркера и было достигнуто достоверно более высокое качество жизни [59].

Обсуждение

Исходя из обзора существующей литературы, первичное представление о канцерогенном влиянии тестостерона при развитии РПЖ было основано на бездоказательных исследованиях малого объема [4, 5, 7, 8].

При этом обескураживает тот факт, что по поводу ошибочной андрогензависимой концепции развития карциномы предстательной железы в 1966 г. присуждена Нобелевская премия. Современный подробный анализ позволил выявить в указанных исследованиях существенные методологические дефекты и подвергнуть обоснованному сомнению андрогензависимую концепцию развития карциномы предстательной железы, в результате чего была предложена теория насыщения [14, 15]. Вместе с тем поиск новых гипотез о взаимосвязи плазменного уровня тестостерона и РПЖ продолжается [20].

В последние годы появляются убедительные свидетельства негативного влияния гипогонадизма на развитие карциномы предстательной железы, основанные на крупномасштабных исследованиях [13, 22]. В дополнение к сказанному в многочисленных работах отмечена безопасность терапии тестостероном для пациентов с РПЖ как до, так и после лечения онкологического заболевания разной степени радикальности [29, 34, 46, 60]. Важно отметить, что положительные результаты лечебных воздействий коррелируют с высокой плазменной концентрацией тестостерона. Все эти закономерности, безусловно, согласуются с концепцией насыщения основным андрогеном, которую предложили А. Morgentaler и соавт. Более того, появляются первые свидетельства успешного применения тестостерона при преодолении гормональной устойчивости при кастрационно-резистентном РПЖ [59].

Несомненно то, что точное понимание роли основного андрогена в генезе карциномы предстательной железы является важным вопросом современного здравоохранения. С учетом описанных кардинальных изменений во взглядах полностью пересматривается концепция ведения пациентов с диагнозом РПЖ, что в немалой

степени повлияет на организацию медицинской помощи больным данной категории. Кроме того, на основании представленных новых данных могут быть разработаны гормональные методы профилактики онкологического поражения предстательной железы, что в целом повлечет за собой изменение вектора ведения мужчин старших возрастных групп и окажет влияние на увеличение продолжительности их жизни. Таким образом, все вышесказанное имеет большое социальное значение и должно стать предметом более углубленного изучения.

Заключение

Анализ литературы позволяет по-новому оценить роль тестостерона в канцерогенезе РПЖ. Все больше сведений подтверждают его протективную роль в отношении развития онкологического заболевания. Возможность и необходимость применения андрогензаместительной терапии после лечения карциномы предстательной железы при гипогонадизме уже описываются в клинических рекомендациях ведущих урологических ассоциаций мира. Более того, новый подход с использованием лечения тестостероном при кастрационно-резистентном РПЖ является крайне перспективным способом борьбы с данным онкологическим заболеванием, позволяющим положительно влиять не только на продолжительность, но и на качество жизни пациентов. Все вышеизложенное весьма четко определяет перспективу глобальной трансформации организации здравоохранения в вопросах тактики ведения больных карциномой предстательной железы, а также в целом мужчин старших возрастных групп. В связи с этим актуальной остается необходимость проведения новых, более качественных исследований по обсуждаемой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rider J.R., Wilson K.M., Sinnott J.A. et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016;70(6):974–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.027
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
3. Аляев Ю.Г., Асламазов Э.Г., Ахвледиани Н.Д. 145 лет урологической клинике имени Р.М. Фронштейна. М.: Дипак, 2012. 240 с. Alyaev Y.G., Aslamazov E.G., Akhvediani N.D. 145 years of urological clinic named after R.M. Fronstein. Moscow: Dipak, 2012. 240 p. (In Russ.).
4. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–7.
5. Huggins C., Stevens R.E., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43(2):209–23. DOI: 10.1001/archsurg.1941.01210140043004
6. Morgentaler A., Traish A. The history of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. *Sex Med Rev* 2020;8(2):286–96. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.03.002
7. Prout G.R. Jr., Brewer W.R. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967;20(11):1871–8. DOI: 10.1002/1097-0142(196711)20:11<1871::aid-cnrcr2820201112>3.0.co;2-d
8. Fowler J.E. Jr., Whitmore W.F. Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126(3):372–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54531-0
9. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909–16. DOI: 10.1056/nejm198710083171501

10. Morgentaler A., Bruning C.O. 3rd, DeWolf W.C. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996;276(23):1904–6. DOI: 0.1001/jama.1996.03540230054035
11. Morgentaler A., Rhoden E.L. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 2006;68(6):1263–7. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1058
12. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350(5):482–92. DOI: 10.1056/NEJMra022251
13. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., Key T.J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):170–83. DOI: 10.1093/jnci/djm323
14. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50(5):935–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.034
15. Morgentaler A., Traish A.M. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55(2):310–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.024
16. Wright A.S., Douglas R.C., Thomas L.N. et al. Androgen-induced regrowth in the castrated rat ventral prostate: role of 5 α -reductase. *Endocrinology* 1999;140(10):4509–15. DOI: 10.1210/endo.140.10.7039
17. Traish A.M., Muller R.E., Wotiz H.H. A new procedure for the quantitation of nuclear and cytoplasmic androgen receptors. *J Biol Chem* 1981;256(23):12028–33.
18. Traish A.M., Williams D.F., Hoffman N.D., Wotiz H.H. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res* 1988;262:145–60.
19. Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2351–61. DOI: 10.1001/jama.296.19.2351
20. Salonia A., Abdollah F., Capitanio U. et al. Serum sex steroids depict a nonlinear u-shaped association with high-risk prostate cancer at radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2012;18(13):3648–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2799
21. Miranda E.P., Torres L.O. Late-onset hypogonadism: prostate safety. *Andrology* 2020;8(6):1606–13. DOI: 10.1111/andr.12772
22. Debruyne F.M., Behre H.M., Roehrborn C.G. et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int* 2017;119(2):216–24. DOI: 10.1111/bju.13578
23. 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
24. McLaren D., Siemens D.R., Izard J. et al. Clinical practice experience with testosterone treatment in men with testosterone deficiency syndrome. *BJU Int* 2008;102(9):1142–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07811.x
25. Cooper C.S., MacIndoe J.H., Perry P.J. et al. The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1996;156(2 Pt 1):438–41; discussion 441–2. DOI: 10.1097/00005392-199608000-00028
26. Gerstenbluth R.E., Maniam P.N., Corty E.W., Seftel A.D. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23(6):922–6.
27. Morgentaler A., Lipshultz L.I., Bennett R. et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011;185(4):1256–60. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.084
28. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011;107(9):1369–73. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10193.x
29. Kacker R., Hult M., San Francisco I.F. et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl* 2016;18(1):16–20. DOI: 10.4103/1008-682X.160270
30. Kaufman J.M., Graydon R.J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172(3):920–2. DOI: 10.1097/01.ju.0000136269.10161.32
31. Agarwal P.K., Oefelein M.G. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(2):533–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000143942.55896.64
32. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200(2):423–32. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115
33. Salonia A., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol* 2021;80(3):333–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007
34. Natale C., Carlos C., Hong J. et al. Testosterone therapy after prostate cancer treatment: a review of literature. *Sex Med Rev* 2021;9(3):393–405. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.12.003
35. Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Lai W.S. et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;190(2):639–44. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.002
36. Wynia B., Lee T., Taneja S. et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after prostatectomy: a 5-year single center experience. *J Urol* 2014;191(4):527. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1477
37. Gray H., Seltzer J., Talbert R.L. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(7):536–41. DOI: 10.2146/ajhp140128
38. Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Godoy G. et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013;25(1):24–8. DOI: 10.1038/ijir.2012.29
39. Pastuszak A.W., Khanna A., Badhiwala N. et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015;194(5):1271–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.084
40. Kacker R., Hult M., Conners W., Morgentaler A. Safety of testosterone therapy in men with prostate cancer. *J Urol* 2014;191(4):e529–e30. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1482"10.1016/j.juro.2014.02.1482
41. Sarosdy M.F. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536–41. DOI: 10.1002/cncr.22438
42. Balbontin F.G., Moreno S.A., Bley E. et al. Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(1):125–30. DOI: 10.1111/bju.12668
43. Kadomoto S., Shigehara K., Iwamoto H. et al. Testosterone replacement therapy for patients with hypogonadism after high dose-rate brachytherapy for high-risk prostate cancer: a report of six cases and literature review. *World J Mens Health* 2020;38(1):132–6. DOI: 10.5534/wjmh.180130
44. Morales A., Black A.M., Emerson L.E. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009;103(1):62–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07882.x
45. Davila H.H., Arison C.N., Hall M.K. et al. Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179(4S):428. DOI: 10.1016/S0022-5347(08)61255-0
46. Ory J., Flannigan R., Lundeen C. et al. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol* 2016;196(4):1082–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.069

47. Salonia A., Gallina A., Briganti A. et al. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117(17):3953–62. DOI: 10.1002/encr.25985
48. Yamamoto S., Yonese J., Kawakami S. et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(3):696–701. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.052
49. Lumbiganon S., Patcharatrakul S., Khongcharoensombat W., Sangkum P. Pre- and post-radical prostatectomy testosterone levels in prostate cancer patients. *Int J Impot Res* 2019;31(2):145–9. DOI: 10.1038/s41443-019-0116-0
50. Пушкарь Д.Ю., Роживанов Р.В., Мкртумян А.М. и др. Тестостеронзаместительная терапия в урологической практике. Междисциплинарный подход. Методические рекомендации № 59. Москва, 2019.
Pushkar D.Yu., Rozhivanov R.V., Mkrtyumyan A.M. et al. Testosterone replacement therapy in urological practice. Interdisciplinary approach. Methodological recommendations No. 59. Moscow, 2019. (In Russ.).
51. Hoffman M.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000;163(3):824–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67812-3
52. Ribeiro M., Ruff P., Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20(6):605–8. DOI: 10.1097/00000421-199712000-00015
53. Sofikerim M., Eskicorapci S., Oruç O., Ozen H. Hormonal predictors of prostate cancer. *Urol Int* 2007;79(1):13–8. DOI: 10.1159/000102906
54. Teloken C., Da Ros C.T., Caraver F. et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005;174(6):2178–80. DOI: 10.1097/01.ju.0000181818.51977.29
55. Chuu C.P., Hiipakka R.A., Fukuchi J. et al. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice. *Cancer Res* 2005;65(6):2082–4. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3992
56. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10(1):33–9. DOI: 10.1038/nm972
57. Isaacs J.T., D'Antonio J.M., Chen S. et al. Adaptive auto-regulation of androgen receptor provides a paradigm shifting rationale for bipolar androgen therapy (BAT) for castrate resistant human prostate cancer. *Prostate* 2012;72(14):1491–1505. DOI: 10.1002/pros.22504
58. Schweizer M.T., Antonarakis E.S., Wang H. et al. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Sci Transl Med* 2015;7(269):269ra2. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010563
59. Schweizer M.T., Wang H., Lubner B. et al. Bipolar androgen therapy for men with androgen ablation naïve prostate cancer: results from the phase II BATMAN Study. *Prostate* 2016;76(13):1218–26. DOI: 10.1002/pros.23209
60. Morgentaler A., Caliber M. Safety of testosterone therapy in men with prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(11):1065–76. DOI: 10.1080/14740338.2019.1666103

ORCID авторов / ORCID of authorsН.Д. Ахвледиани / N.D. Akhvlediani: <https://orcid.org/0000-0002-1017-7470>М.У. Бабаев / M.U. Babaev: <https://orcid.org/0000-0001-6654-9280>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.**Funding.** The study was performed without external funding.

Маркеры литогенной активности при мочекаменной болезни

А.Е. Алфимов¹, И.А. Шадеркина¹, Д.О. Королев², Д.М. Горинова², М.Э. Еникеев², Д.Г. Цариченко², Л.М. Рапопорт²

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

²Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Александр Евгеньевич Алфимов alfimov_a_e@staff.sechenov.ru

Литогенный процесс развивается незаметно. Было предложено несколько маркеров для выявления активации литогенного процесса.

В данном обзоре мы проанализировали опубликованные данные о принципах действия этих диагностических тестов и описали 6 групп маркеров литогенной активности: 1) концентрация в моче камнеобразующих и ингибирующих ионов, а также производные от них соотношения, индексы и степени перенасыщения камнеобразующими соединениями; 2) макромолекулы и другие молекулы-маркеры, определяемые в моче; 3) физические свойства мочи; 4) маркеры крови; 5) маркеры, определяемые инструментальными методами; 6) тесты индуцированной кристаллизации мочи.

Самыми перспективными и наиболее успешными маркерами литогенной активности являются тесты индуцированной кристаллизации мочи, которые могут применяться для выявления периодов повышенной литогенной активности, что может дать возможность предотвратить камнеобразование за счет своевременного усиления терапии.

Наличие доступного и удобного маркера литогенной активности, применяемого регулярно в системе дистанционного мониторинга, позволит реализовать персонализированную программу предотвращения рецидивов мочекаменной болезни.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, идиопатический кальциевый нефролитиаз, метафилактика, активность литогенного процесса, маркер литогенной активности

Для цитирования: Алфимов А.Е., Шадеркина И.А., Королев Д.О. и др. Маркеры литогенной активности при мочекаменной болезни. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):36–45. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-36-45

Markers of lithogenic activity in kidney stone disease

A.E. Alfimov¹, I.A. Shaderkina¹, D.O. Korolev², D.M. Gorinova², M.E. Enikeev², D.G. Tsarichemko², L.M. Rapoport²

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

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

Contacts: Alexandr Evgenyevich Alfimov alfimov_a_e@staff.sechenov.ru

Kidney stones develop silently. Several markers revealing the activation of lithogenic process were proposed.

Here we review the technologies behind these diagnostic tests and describe six groups of lithogenic activity markers: 1) indices and calculated supersaturations, based on concentration of stone forming and inhibiting ions in 24h-urine; 2) macromolecules or specific molecules in urine; 3) urine physical properties, 4) blood markers; 5) instrumental methods; 6) induced urinary crystal formation tests.

The induced urinary crystal formation group is the most promising and successful. These tests can be used for revealing the periods of high lithogenic activity and guiding prompt treatment intensification.

Convenient and affordable markers of lithogenic activity, applied regularly and remotely, make effective personalized recurrence prevention programs feasible.

Keywords: kidney stones, idiopathic calcium nephrolithiasis, metaphylaxis, activity of lithogenic process, marker of lithogenic activity

For citation: Alfimov A.E., Shaderkina I.A., Korolev D.O. et al. Markers of lithogenic activity in kidney stone disease. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):36–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-36-45

Введение

Частота рецидивов мочекаменной болезни (МКБ) остается высокой [1]. Рецидивы камнеобразования достигают 67 % по данным контрольных компьютерных томографий (КТ), выполненных через 5 лет после первого симптоматического эпизода [2]. При этом частота симптоматических рецидивов в течение 5 лет – около 20 % [3].

Повторные эпизоды образования камней угрожают больным не только болью, стрессом и расходами, но и потерей функции пораженной почки [4], а также повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта [5].

Объективные трудности предупреждения рецидивов МКБ связаны с бессимптомным началом процесса камнеобразования и отсутствием единственного или преобладающего патогенного фактора. Для МКБ, и особенно для идиопатического кальциевого нефролитиаза, характерно сочетание нескольких патогенных факторов. Активность каждого из них по отдельности может быть недостаточна для камнеобразования. При этом их сочетание запускает литогенный процесс [6]. Он может начаться бессимптомно в любой момент на протяжении нескольких лет после предшествующего эпизода. Поэтому наши возможности контролировать риск камнеобразования на длительном промежутке времени ограничены. В связи с этим предпринималось множество попыток создания маркера, указывающего на наличие и степень активности литогенного процесса. Такой маркер должен вовремя выявлять активацию процесса камнеобразования и диктовать усиление терапии в нужный момент.

Удобные и доступные маркеры, позволяющие отслеживать активность патологических процессов и эффективность лечения, существуют для весьма небольшого числа заболеваний. Там, где такие маркеры есть, мы видим серьезные успехи в лечении. Например, успешное лечение артериальной гипертензии и диабета трудно представить без тонометров и глюкометров. Там, где таких маркеров нет, успешное лечение затруднено. К таким заболеваниям относится МКБ, и в частности идиопатический кальциевый нефролитиаз. До сих пор самыми распространенными способами контроля образования камней в почках остаются ультразвуковое исследование и КТ.

Цель настоящего обзора – описать имеющиеся в литературе данные о принципах действия маркеров активности литогенного процесса.

Определение (дефиниция) маркера активности литогенного процесса

Для описания патологического процесса, активность или интенсивность которого должны измерять предлагаемые маркеры, авторы публикаций использовали следующие термины: «активность камнеобразования» [7], «активность процесса камнеобразования» [8], «литогенная активность» (ЛА) [9], «литогенный процесс» [10, 11], «интенсивность нефролитиаза» [12], «индивидуальный актуальный риск камнеобразования» [13], «индивидуальный литогенный потенциал» [14], «склонность к кристаллизации» [15], «общий кристаллизационный потенциал» [16]. Таким образом, не существует общепринятого термина для обозначения того, что мы в данном обзоре называем «активностью литогенного процесса» или «литогенной активностью». Мы предлагаем следующее определение маркера активности литогенного процесса.

Маркер активности литогенного процесса – это лабораторный или инструментальный тест, указывающий на степень выраженности патологического процесса, приводящего к образованию новых или росту имеющихся камней в верхних мочевых путях.

Мы включили в обзор публикации, отвечающие следующим критериям:

- наличие описания тестов, нацеленных на выявление ЛА при МКБ в соответствии с приведенным выше определением маркера активности литогенного процесса;
- наличие описания (хотя бы теоретического) возможных способов клинического применения этих тестов. Публикации без описания клинического применения тестов ЛА, а также направленные на экспериментальное моделирование литогенного процесса, в обзор не включались.

Маркеры литогенной активности

Описанные в литературе маркеры ЛА можно объединить в 6 групп:

- содержание в моче камнеобразующих ионов, а также соотношения, индексы риска и степень перенасыщения камнеобразующими соединениями;
- макромолекулы и другие молекулы-маркеры, определяемые в моче;
- физические свойства мочи;
- маркеры, определяемые в крови;

- маркеры, определяемые инструментальными методами;
- тесты индуцированной кристаллизации мочи.

Содержание в моче камнеобразующих ионов, соотношения, индексы и степень перенасыщения камнеобразующими соединениями

Повышенная концентрации в моче литогенных субстанций может рассматриваться как патофизиологический фактор, приводящий к образованию камней.

К литогенным субстанциям относятся кальций, оксалат, фосфор, мочевая кислота. Также в анализ могут входить ингибиторы камнеобразования магний и цитрат. Несмотря на наличие статистической связи между содержанием литогенных субстанций и риском рецидива МКБ в ближайшие несколько лет, попытки использования этих тестов для оценки активности литогенного процесса оказались безуспешными [17–21].

Рассчитанные на основе этих анализов соотношения, индексы и степени перенасыщения (суперсатурации) камнеобразующими соединениями должны были улучшить результат [22–24], но также не продемонстрировали надежной способности указывать на риск рецидива у конкретного пациента [25–27].

Панель экспертов в 2016 г. пришла к консенсусу, что «литогенный риск невозможно определить по анализу мочи. Наилучшее приближение дает анализ верхнего предела метастабильности (Upper Limit of Metastability (ULM)), однако этот метод пригоден только для экспериментальных целей... Расчет перенасыщения программой EQUIL пригоден для повышения комплаенса больных с кальциевым нефролитиазом» [28].

Спустя 5 лет, в 2021 г., эксперты подтвердили свое заключение: «...было предложено несколько риск-индексов на основе анализа мочи, однако ни для одного индекса пока нет убедительных данных, подтверждающих его способность предсказывать рецидив камнеобразования» [29].

Таким образом, на сегодняшний день нет данных в пользу применения анализа «литогенных субстанций в суточной моче» в качестве маркера ЛА. Но эти важные анализы могут по-прежнему использоваться для выявления некоторых причин камнеобразования и метаболических нарушений, на которые можно направить корректирующее лечение, а также для контроля эффективности этой коррекции.

Макромолекулы и другие молекулы-маркеры, определяемые в моче

К этой группе мы отнесли вещества, определяемые в моче, которые не входят в стандартный список литогенных субстанций суточной мочи.

Уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла). Имеются данные о снижении уровня этого протеина в моче

у пациентов с МКБ [30, 31], которые, однако, не были воспроизведены другими исследователями [32, 33]. Уровень уромодулина зависит от множества факторов, что затрудняет его применение в качестве маркера при МКБ [34].

Остеопонтин и TRPV5. У пациентов с МКБ значительно повышен уровень остеопонтина в моче, а уровень TRPV5 (ваниллоидного рецептора 5-го типа) понижен. Это позволило предложить определение экспрессии этих гликопротеинов в моче методом полимеразной цепной реакции в качестве маркера ранних стадий камнеобразования [35].

Маркеры оксидативного повреждения. Важное звено патогенеза МКБ – оксидативное повреждение [36]. У пациентов с МКБ наблюдается повышение содержания в моче 8-гидроксидеокигуанозина (8-OHdG) и N-ацетилглюкозаминидазы [37].

Анализ ROC-кривой показал, что тест на 8-OHdG может использоваться для диагностики МКБ. Изучение динамики содержания 8-OHdG или его способности указывать на угрозу камнеобразования не проводилось.

8-OHdG – биомаркер оксидативного повреждения ДНК. Для оценки оксидативного повреждения липидов определяют содержание малондиальдегида в моче. Этот тест не показал перспективных результатов в качестве маркера при МКБ [38].

Повышенное содержание в моче маркеров повреждения тубулярного эпителия (лактатдегидрогеназы [39], γ -глутамилтранспептидазы [40], β_2 -микроглобулина [41], аланинаминопептидазы [42]) теоретически может указывать на начало процесса камнеобразования. Однако исследований того, как эти маркеры связаны с риском рецидивов камнеобразования, не проводилось.

Аминокислоты. Концентрация лизина в моче больных нефролитиазом в несколько раз ниже, чем у здоровых людей; а концентрация триметиллизина значительно повышена при мочекишлом, но не при кальций-оксалатном нефролитиазе. Концентрация саркозина в моче при кальций-оксалатном нефролитиазе в десятки, а при мочекишлом нефролитиазе в сотни раз выше, чем у здоровых лиц.

С.А. Голованов и соавт., изучившие экскрецию аминокислот с мочой у больных с МКБ, рекомендуют применение теста в динамике для контроля эффективности терапии МКБ [43].

Эта группа маркеров ЛА является перспективной ввиду доступности материала для исследования и выраженной разницы в показателях при наличии и отсутствии МКБ.

Физические свойства мочи

Электропроводность, осмоляльность и удельный вес мочи отражают концентрацию веществ в моче и степень гидратации организма. Эти показатели

коррелируют между собой, но не совпадают, так как по-разному реагируют на соотношение электролитов, макромолекул, глюкозы, мочевины и других веществ.

Электропроводность мочи, измеренная при разных частотах пропускаемого тока, изучалась А.А. Silverio и соавт. Авторы считают, что их тест «продемонстрировал хорошую способность предсказывать развитие нефролитиаза, сравнимую с индексами, рассчитанными на основании содержания ионов в моче» [44].

S.A. Kavouras и соавт. изучили возможность оценки риска кальций-оксалатного камнеобразования у больных с рецидивным нефролитиазом на основании анализа осмоляльности суточной мочи [45]. Для валидации своего маркера авторы использовали индекс риска кристаллизации Тизелиуса (CRI) [46]. Между осмоляльностью суточной мочи и индексом Тизелиуса обнаружили хорошую корреляцию [45].

H.W. Kang и соавт., выбрав пороговое значение осмоляльности суточной мочи в 564 мОсм/кг H_2O , показали существенную разницу во времени до рецидива. У больных с осмоляльностью выше указанного порога медиана безрецидивного периода была меньше 5 лет, а у больных с осмоляльностью мочи ниже порога — больше 10 лет [47].

Все тесты, основанные на физических свойствах мочи, изначально предлагались как маркеры, указывающие на риск камнеобразования. Однако в реальной практике их клиническое применение ограничивается возможностью доступного и регулярного контроля приверженности пациента адекватному потреблению воды.

Маркеры, определяемые в крови

Результаты простого анализа крови могут дать полезную информацию о состоянии литогенного процесса. Уровень С-реактивного белка [48] и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов [49] повышены у пациентов с МКБ.

Повышенный уровень триглицеридов оказался связанным с частотой рецидивов МКБ [50]. В проспективном исследовании (медиана наблюдения 35 мес) риск рецидива у больных с триглицеридемией был почти в 2 раза выше.

Эти маркеры воспаления и дислипидемии, конечно, не являются специфичными. Однако благодаря доступности этих анализов они могут учитываться в комплексе с другими более специфичными маркерами ЛА.

Тиол/дисульфидный гомеостаз — маркер оксидативного стресса — у пациентов с МКБ смещен в сторону дисульфида [51], а также характеризуется пониженным уровнем нативного тиола, что свидетельствует о недостаточном антиоксидантном ответе. Анализ тиол/дисульфидного гомеостаза требует новых спектрофотометрических методов, не является специфичным для МКБ и пока не используется в качестве маркера ЛА.

Маркеры, определяемые инструментальными методами

Микроскопическая оценка кристаллурии. Кристаллы камнеобразующих солей в моче выявляются как у пациентов с МКБ, так и у здоровых людей [52, 53]. При этом серия последовательных тестов позволяет определить продолжительность и частоту периодов кристаллурии.

Длительные периоды кристаллурии характерны для повышенной ЛА и повышенного риска камнеобразования [54, 55].

Так, M. Daudon и соавт. в 2005 г. сообщили о результатах наблюдения 181 пациента с МКБ продолжительностью в среднем 6,8 года (минимум 3 года). Всем пациентам выполняли регулярные тесты на кристаллурию. Среди пациентов, у которых за весь период наблюдения не было рецидива МКБ, только 15,6 % имели кристаллурию в половине и более исследуемых образцов мочи. В то время как среди пациентов с рецидивом у 87,5 % отмечена кристаллурия более чем в половине образцов. Чувствительность для предсказания рецидива МКБ — 0,88, специфичность — 0,84 [54]. Авторы делают вывод, что регулярное определение кристаллурии может использоваться как маркер ЛА и представляет собой удобный и надежный метод определения индивидуального риска рецидива МКБ.

Так как анализ кристаллурии требует быстрой доставки образца (в течение 2 ч) и поляризационного микроскопа, то он пока не нашел широкого применения в практике [28].

Плотность почечных сосочков (ППС) по данным КТ. ППС, определяемая при КТ в единицах Хаусфилда (НУ), достоверно различается у больных с первым эпизодом МКБ и с рецидивным нефролитиазом [56, 57].

В ретроспективных исследованиях A. Ciudin и соавт. изучили КТ, выполненные в 2005—2006 гг., и число эпизодов МКБ, развившихся до 2013 г. включительно. Пороговое значение ППС выше 43 НУ позволяло достаточно надежно выделять среди всех обследованных больных с МКБ тех, у кого развился рецидив [58], а также пациентов с первым эпизодом камнеобразования среди здоровых лиц [59].

В исследовании P.M. Ferrago и соавт. удалось показать снижение средней ППС с 43 до 35 НУ за 12 мес терапии, включавшей гидратацию [60].

Таким образом, ППС по данным КТ адекватно отражает степень кальцификации сосочков, риск рецидива и даже результаты лечения. Однако лучевая нагрузка и стоимость обследования ограничивают возможности регулярного применения КТ в качестве маркера ЛА.

Эндоскопическая оценка поражения почечных сосочков. Развитие современной эндоскопической техники позволяет получать качественные интраоперационные

изображения почечных сосочков и оценивать патоморфологические феномены, связанные с МКБ. К этим феноменам относятся бляшки и пробки Рэндалла, на которых, прикрепляясь к ним, растут конкременты, а также последствия отрыва конкрементов от сосочка в виде кратеров (pitting).

Выяснилось, что степень поражения сосочков и число эпизодов МКБ связаны [61, 62].

Детальная интраоперационная оценка поражения почечных сосочков позволит определять вероятность рецидива, получать дополнительные данные для поиска причин камнеобразования и разрабатывать персонализированную терапию для каждого пациента.

Сейчас эти важные объективные данные доступны только хирургу во время операции. Необходима стандартизированная методика для описания поражений сосочков, чтобы превратить эти данные в информацию для принятия решений [63, 64].

Тесты индуцированной кристаллизации мочи

Эта группа маркеров ЛА является самой многочисленной и наиболее успешной. Четыре представителя данной группы дошли до этапа клинического применения:

- BONN-Risk, реализованный в аппарате Urolizer [65, 66];
- ULR-тест, реализованный в лабораторном наборе NefroPlus [67];
- тест подавления агломерации оксалата кальция, применяемый в клинике Ochsner Renal Stone Clinic (Луизиана, США) [68, 69];
- Литос-тест, применяемый в России [8, 70].

Общим обоснованием для всех маркеров этой группы является предположение, что прогрессирование заболевания связано с изменением характеристик компонентов мочи и ее способности к кристаллизации.

Так как формирование кристаллов происходит в результате сочетанного эффекта всех параметров мочи, то нам не обязательно знать, как индивидуальные параметры влияют на результирующие патологические последствия. Поэтому тест индуцированной кристаллизации рассматривается как интегральный показатель, учитывающий все провоцирующие и ингибирующие кристаллизацию факторы, в том числе неизвестные.

Большинство тестов используют разные химические и физические факторы для индукции кристаллизации в моче, в том числе постепенное добавление кальция, оксалата или щелочи, помещение образца мочи на парафиновую поверхность, выпаривание, высушивание. Методы индукции кристаллизации и термины, используемые авторами для описания измеряемого процесса, представлены в таблице.

Заключение

Маркеры ЛА при МКБ пока не нашли широкого применения. На сегодняшний день самыми перспективными и наиболее успешными маркерами ЛА считаются тесты индуцированной кристаллизации мочи, которые позволяют определять периоды повышенной ЛА. Выявление таких периодов может дать возможность предотвратить камнеобразование за счет своевременного усиления терапии.

Необходимы дальнейшее изучение маркеров ЛА, их клиническая валидация и адаптация для дистанционного применения.

Доступный и удобный маркер ЛА, применяемый регулярно в домашних условиях, позволит добиться сдвига парадигмы от «лечения болезни» в виде дорогостоящего и рискованного удаления камней в сторону «заботы о здоровье» [13] в виде персонализированной программы предотвращения рецидивов МКБ.

Название теста Test name	Источник Reference	Индукция кристаллизации Crystallization induction	Регистрация результата Result registration	Число обследованных Number of samples	Термины авторов для описания активности патологического процесса Authors' terminology describing pathological process
Индекс сатурации-ингибирования Saturation-inhibition index	W.G. Robertson и соавт., 1976 [71] W.G. Robertson et al., 1976 [71]	Постепенное добавление индуцирующих кристаллов СаОх к метастабильному раствору СаОх Gradual addition of inducing crystals СаОх to СаОх metastable solution	Ингибирование агрегации роста кристаллов в метастабильном растворе СаОх при добавлении исследуемой мочи Inhibition of crystal growth aggregation in СаОх metastable solution when urine is added	16	Риск образования СаОх-камней Risk of СаОх stone formation
Тест активности камнеобразования Stone "Activity" Test	Р.С. Hallson, G.A. Rose, 1978 [7]	Быстрое выпаривание мочи в вакууме до осмоляльности 1200 мОсм/кг Fast evaporation of urine in vacuum to 1200 mOsm/kg osmolarity	Время появления кристаллизации Time of crystallization start	59	Активность камнеобразования Stone "Activity"
Соотношение верхнего предела метастабильности и пресыщения Formation product ratio/ Activity product ratio (FPR/APR)	С.У. Pak, R.A. Galosy, 1980 [72]	Постепенное добавление в мочу оксалата натрия или хлорида кальция до появления спонтанной нуклеации кристаллов Gradual addition of sodium oxalate or calcium chloride to urine until spontaneous crystal nucleation	Разница между имеющимся перенасыщением и перенасыщением, необходимым для кристаллообразования Difference between existing supersaturation and supersaturation necessary for crystal formation	165	Интенсивность нефролитиаза Severity of nephrolithiasis
Инкремент кальция или оксалата для precipitation Permissible increment to elicit precipitation	M.J. Nizar и соавт., 1983 [15] M.J. Nizar et al., 1983 [15]	Постепенное добавление в мочу оксалата натрия или хлорида кальция Gradual addition of sodium oxalate or calcium chloride to urine	До появления спонтанной нуклеации кристаллов Until spontaneous crystal nucleation	165	Склонность к кристаллизации Propensity for crystallization
Риск кристаллизации фосфата кальция в моче Risk of СаР crystallization in urine	H.D. Tiselius, 1987 [16]	Постепенное добавление в мочу гидроксида натрия Gradual addition of sodium hydroxide to urine	Появление преципитации фосфата кальция Start of calcium phosphate precipitation	51	Общий кристаллизационный потенциал Total crystallization potential
Подавление агрегации СаОх СаОх agglomeration inhibition	D. T. Erwin и соавт., 1994 [68], J.S. Lindberg и соавт., 2000 [69] D.T. Erwin et al., 1994 [68], J.S. Lindberg et al., 2000 [69]	Постепенное добавление индуцирующих кристаллов СаОх к метастабильному раствору СаОх Gradual addition of inducing crystals СаОх to СаОх metastable solution	Способность мочи подавлять индуцированную агрегацию кристаллов оксалата кальция Ability of urine to suppress induced agglomeration of calcium oxalate crystals	284	Активность камнеобразования Renal stone-forming activity


 Окончание таблицы
 End of table

Название теста Test name	Источник Reference	Индукция кристаллизации Crystallization induction	Регистрация результата Result registration	Число обследованных Number of samples	Термины авторов для описания активности патологического процесса Authors' terminology describing pathological process
Тест риска литогенеза в моче Urinary Lithogenesis Risk (ULR)	F. Grases и соавт., 1997 [9] F. Grases et al., 1997 [9]	Помещение образца мочи на парафин новую поверхность Placing urine sample on paraffin surface	Время до начала спонтанной кристаллизации CaOx Time of start of spontaneous CaOx crystallization	271	Литогенная Lithogenic activity
Литос-тест Lithos-test	С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин, 1998 [8] S. N. Shatokhina, V.N. Shabalin, 1998 [8]	Высушивание капли мочи в смеси с альбумином Drying of a urine drop in a mixture with albumin	Распределение солей и альбумина под воздействием онкотического и осмотического давления Distribution of salts and albumin under oncotic and osmotic pressure	>300	Активность процесса камнеобразования Renal stone-forming activity
BONN-Risk индекс BONN-Risk index	N. Laube и соавт., 2014 [13] N. Laube et al., 2014 [13]	Постепенное добавление в мочу оксалата аммония Gradual addition of ammonium oxalate to urine	Появление индуцированной кристаллизации и анализ свободных ионов кальция Start of induced crystallization and analysis of free calcium ions	>2000	Индивидуальный актуальный риск CaOx-камнеобразования Individual's risk of CaOx urolithiasis
Индекс кристаллизации CaOx CaOx Crystallization Index & indolCaOx Crystallization Index (COCI & iCOCI)	В. Yang и соавт., 2014 [10], Р. Море-Кронг и соавт., 2020 [11] B. Yang et al., 2014 [10], P. More-Krong et al., 2020 [11]	Постепенное добавление в мочу оксалата натрия или хлорида кальция Gradual addition of sodium oxalate or calcium chloride to urine	Время появления спонтанной нуклеации кристаллов Time of spontaneous crystal nucleation	425	Литогенный процесс Lithogenic process
Верхний метастабильный предел осмоляльности Upper metastable limit osmolality	Т. Ротовски и соавт., 2019 [14] T. Porowski et al., 2019 [14]	Выпаривание мочи Urine evaporation	Время появления кристаллизации Time of crystallization	527	Индивидуальный литогенный потенциал Individual lithogenic potential

Примечание. CaOx — кальция оксалат.
 Note. CaOx — calcium oxalate

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология 2018;(4):4–14.
Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., et al. Urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urlogiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):4–14. (In Russ.).
2. D'Costa M.R., Haley W.E., Mara K.C. et al. Symptomatic and radiographic manifestations of kidney stone recurrence and their prediction by risk factors: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(7):1251–60. DOI: 10.1681/ASN.2018121241
3. Robertson W.G. Stone formation in the Middle Eastern Gulf States: a review. *Arab J Urol* 2012;10(3):265–72. DOI: 10.1016/j.aju.2012.04.003
4. Medina-Escobedo M., Sánchez-Pozos K., Gutiérrez-Solis A.L. et al. Recurrence of nephrolithiasis and surgical events are associated with chronic kidney disease in adult patients. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(3):420. DOI: 10.3390/medicina58030420
5. Алфимов А.Е., Шадеркин И.А., Лебедев Г.С. и др. Мочекаменная болезнь и риск инфаркта миокарда и инсульта. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(2)74–86. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-74-86
Alfimov A.E., Shaderkin I.A., Lebedev G.S. et al. Nephrolithiasis and the risk of myocardial infarction and stroke. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urlogiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2)74–86. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-74-86
6. Robertson W.G. A risk factor model of stone-formation. *Front Biosci* 2003;8:s1330–8. DOI: 10.2741/1181
7. Hallson P.C., Rose G.A. A new urinary test for stone “activity”. *Br J Urol* 1978;50(7):442–8. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1978.tb06188.x
8. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Ранняя диагностика уролитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система Литос). Урология и нефрология 1998;1:19–23.
Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Early diagnosis of urolithiasis, assessment of its activity and composition of lithogenic urine salts (Litos system). *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1998;1:19–23. (In Russ.).
9. Grases F., García-Ferragut L., Costa-Bauzá A. et al. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997;263(1):43–55. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)06554-6
10. Yang B., Dissayabutra T., Ungjaroenwathana W. et al. Calcium oxalate crystallization index (COCI): an alternative method for distinguishing nephrolithiasis patients from healthy individuals. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44(3):262–71. PMID: 25117095.
11. More-Krong P., Tubsaeang P., Madared N. et al. Clinical validation of urinary indole-reacted calcium oxalate crystallization index (iCOCI) test for diagnosing calcium oxalate urolithiasis. *Sci Rep* 2020;10(1):8334. DOI: 10.1038/s41598-020-65244-1
12. Pak C.Y., Galosy R.A. Propensity for spontaneous nucleation of calcium oxalate. Quantitative assessment by urinary FPR-APR discriminant score. *Am J Med* 1980;69(5):681–9. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90418-0
13. Laube N., Berg W., Bernsmann F. et al. Induced urinary crystal formation as an analytical strategy for the prediction and monitoring of urolithiasis and other metabolism-related disorders. *EPMA J* 2014;5(1):13. DOI: 10.1186/1878-5085-5-13
14. Porowski T., Kirejczyk J.K., Mrozek P. et al. Upper metastable limit osmolality of urine as a predictor of kidney stone formation in children. *Urolithiasis* 2019;47(2):155–63. DOI: 10.1007/s00240-018-1041-2
15. Nicar M.J., Hill K., Pak C.Y. A simple technique for assessing the propensity for crystallization of calcium oxalate and brushite in urine from the increment in oxalate or calcium necessary to elicit precipitation. *Metabolism* 1983;32(9):906–10. DOI: 10.1016/0026-0495(83)90205-6
16. Tiselius H.G. Measurement of the risk of calcium phosphate crystallization in urine. *Urol Res* 1987;15(2):79–81. DOI: 10.1007/BF00260937
17. Ulmann A. [Predictive value of lithogenic risk in hypercalciuria: should 24-hour urine calcium be measured? (In French)]. *Nephrologie* 1984;5(5):232–4. PMID: 6531063.
18. Hsi R.S., Sanford T., Goldfarb D.S., Stoller M.L. The role of the 24-hour urine collection in the prevention of kidney stone recurrence. *J Urol* 2017;197(4):1084–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.052
19. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001;59(6):2290–8. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00746.x
20. Sutton R.A. The use of risk indices: do they predict recurrence? *Urol Res* 2006;34(2):122–5. DOI: 10.1007/s00240-005-0023-3
21. Sikora P., Zajaczkowska M., Hoppe B. Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol* 2009;24(10):1997–2003. DOI: 10.1007/s00467-009-1167-0
22. Rodriguez A., Cunha T.D.S., Rodgers A.L. et al. Comparison of supersaturation outputs from different programs and their application in testing correspondence with kidney stone composition. *J Endourol* 2021;35(5):687–94. DOI: 10.1089/end.2020.0894
23. Robertson W.G. Methods for diagnosing the risk factors of stone formation. *Arab J Urol* 2012;10(3):250–7. DOI: 10.1016/j.aju.2012.03.006
24. Marangella M., Petrarulo M., Vitale C. et al. LITHORISK.COM: the novel version of a software for calculating and visualizing the risk of renal stone. *Urolithiasis* 2021;49(3):211–7. DOI: 10.1007/s00240-020-01228-0
25. Tiselius H.G. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* 1997;15(3):176–85. DOI: 10.1007/BF02201855
26. Söhnle O., Grases F. Urinary supersaturation as a diagnostic measure in urolithiasis. *World J Clin Urol* 2017;6(2):40–3. DOI: 10.5410/wjcu.v6.i2.40
27. Laube N., Hergarten S. Can the Bonn Risk Index be replaced by a simple measurement of the urinary concentration of free calcium ions? *J Urol* 2005;173(6):2175–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000158128.21188.ff
28. Gambaro G., Croppi E., Coe F. et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29(6):715–34. DOI: 10.1007/s40620-016-0329-y
29. Williams J.C. Jr., Gambaro G., Rodgers A. et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis* 2021;49(1):1–16. DOI: 10.1007/s00240-020-01217-3
30. Ganter K., Bongartz D., Hesse A. Tamm–Horsfall protein excretion and its relation to citrate in urine of stone-forming patients. *Urology* 1999;53(3):492–5. PMID: 10096372. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00581-0
31. Argade S., Chen T., Shaw T. et al. An evaluation of Tamm–Horsfall protein glycans in kidney stone formers using novel techniques. *Urolithiasis* 2015;43(4):303–12. DOI: 10.1007/s00240-015-0775-3
32. Pourmand G., Nasseh H., Sarrafnejad A. et al. Comparison of urinary proteins in calcium stone formers and healthy individuals: a case-control study. *Urol Int* 2006;76(2):163–8. DOI: 10.1159/000090882
33. Devuyst O., Olinger E., Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(9):525–44. DOI: 10.1038/nrneph.2017.101
34. Micanovic R., LaFavers K., Garimella P.S. et al. Uromodulin (Tamm–Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(1):33–43. DOI: 10.1093/ndt/gfy394

35. Wu J., Zhao J., Zhao Z. et al. Significance of TRPV5 and OPN biomarker levels in clinical diagnosis of patients with early urinary calculi. *Am J Transl Res* 2021;13(6):6778–83. PMID: 34306426.
36. Thamilselvan S., Khan S.R., Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res* 2003;31(1):3–9. DOI: 10.1007/s00240-002-0286-x
37. Boonla C., Wunsuwan R., Tungsanga K., Tosukhowong P. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine is elevated in patients with nephrolithiasis. *Urol Res* 2007;35(4):185–91. DOI: 10.1007/s00240-007-0098-0
38. Boonla C., Youngjermchan P., Pumpaisanchai S. et al. Lithogenic activity and clinical relevance of lipids extracted from urines and stones of nephrolithiasis patients. *Urol Res* 2011;39(1):9–19. DOI: 10.1007/s00240-010-0281-6
39. Tsujihata M., Tsujikawa K., Tei N. et al. Urinary macromolecules and renal tubular cell protection from oxalate injury: comparison of normal subjects and recurrent stone formers. *Int J Urol* 2006;13(3):197–201. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01271.x
40. el-Sharabasy M.M. Observations on calcium oxalate stone formers. *Br J Urol* 1992;70(5):474–7. PMID: 1361403.
41. Carrasco-Valiente J., Anglada-Curado F.J., Aguilar-Melero P. et al. [State of acute phase markers and oxidative stress in patients with kidney stones in the urinary tract (In Spanish)]. *Actas Urol Esp* 2012;36(5):296–301. DOI: 10.1016/j.acuro.2011.08.004
42. Jung K., Kirschner P., Wille A., Brien G. Excretion of urinary enzymes after extracorporeal shock wave lithotripsy: a critical reevaluation. *J Urol* 1993;149(6):1409–13. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36402-9
43. Голованов С.А., Синюхин В.Н., Ташлицкий В.А. и др. Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):68–75. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75
- Golovanov S.A., Sinyukhin V.N., Tashlitsky V.A. et al. Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxic acid in urolithiasis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urlogiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):68–75. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75
44. Silverio A.A., Chung W.Y., Cheng C. et al. The potential of at-home prediction of the formation of urolithiasis by simple multi-frequency electrical conductivity of the urine and the comparison of its performance with urine ion-related indices, color and specific gravity. *Urolithiasis* 2016;44(2):127–34. DOI: 10.1007/s00240-015-0812-2
45. Kavouras S.A., Suh H.G., Vallet M. et al. Urine osmolality predicts calcium-oxalate crystallization risk in patients with recurrent urolithiasis. *Urolithiasis* 2021;49(5):399–405. DOI: 10.1007/s00240-020-01242-2
46. Tiselius H.G. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* 1997;15(3):176–185. DOI: 10.1007/BF02201855
47. Kang H.W., Seo S.P., Ha Y.S. et al. Twenty-four-hour urine osmolality as a representative index of adequate hydration and a predictor of recurrence in patients with urolithiasis. *Int Urol Nephrol* 2019;51(7):1129–35. DOI: 10.1007/s11255-019-02108-2
48. Shoag J., Eisner B.H. Relationship between C-reactive protein and kidney stone prevalence. *J Urol* 2014;191(2):372–5. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.033
49. Mao W., Wu J., Zhang Z. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio acts as a novel diagnostic biomarker for kidney stone prevalence and number of stones passed. *Transl Androl Urol* 2021;10(1):77–86. DOI: 10.21037/tau-20-890
50. Kang H.W., Seo S.P., Kim W.T. et al. Hypertriglyceridemia is associated with increased risk for stone recurrence in patients with urolithiasis. *Urology* 2014;84(4):766–71. DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.013
51. Sonmez M.G., Kozanhan B., Deniz Ç.D. et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in patients with urolithiasis. *Investig Clin Urol* 2019;60(4):258–66. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.258
52. Robert M., Boullaran A.M., Delbos O. et al. Study of calcium oxalate crystalluria on renal and vesical urines in stone formers and normal subjects. *Urol Int* 1998;60(1):41–6. DOI: 10.1159/000030201
53. Robertson W.G., Peacock M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. *Clin Sci* 1972;43(4):499–506. DOI: 10.1042/cs0430499
54. Daudon M., Hennequin C., Boujelben G. et al. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;67(5):1934–43. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00292.x
55. Frochet V., Daudon M. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstititional analysis of urinary calculi. *Int J Surg* 2016;36(Pt D):624–32. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.11.023
56. Arrabal-Polo M.A., Cano-Garcia M.D., Huerta-Brunel J.E. et al. Usefulness of measuring renal papillae in Hounsfield units in stone-forming patients. *Int Braz J Urol* 2016;42(5):973–6. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0686
57. Shavit L., Girfoglio D., Kirkham A. et al. Increased renal papillary density in kidney stone formers detectable by CT scan is a potential marker of stone risk, but is unrelated to underlying hypercalciuria. *Urolithiasis* 2016;44(5):471–5. DOI: 10.1007/s00240-016-0873-x
58. Ciudin A., Luque M.P., Salvador R. et al. Abdominal computed tomography – a new tool for predicting recurrent stone disease. *J Endourol* 2013;27(8):965–9. DOI: 10.1089/end.2013.0161
59. Ciudin A., Luque M.P., Salvador R. et al. The evolution of CT diagnosed papillae tip microcalcifications: can we predict the development of stones? *J Endourol* 2014;28(8):1016–21. DOI: 10.1089/end.2014.0151
60. Ferraro P.M., Vittori M., Macis G. et al. Changes in renal papillary density after hydration therapy in calcium stone formers. *BMC Urol* 2018;18(1):101. DOI: 10.1186/s12894-018-0415-7
61. Kim S.C., Coe F.L., Tinmouth W.W. et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol* 2005;173(1):117–9; discussion 119. DOI: 10.1097/01.ju.0000147270.68481.ce
62. Strohmaier W.L., Hörmann M., Schubert G. Papillary calcifications: a new prognostic factor in idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Urolithiasis* 2013;41(6):475–9. DOI: 10.1007/s00240-013-0606-3
63. Borofsky M.S., Paonessa J.E., Evan A.P. et al. A Proposed grading system to standardize the description of renal papillary appearance at the time of endoscopy in patients with nephrolithiasis. *J Endourol* 2016;30(1):122–7. DOI: 10.1089/end.2015.0298
64. Almeras C., Pradere B., Estrade V., Meria P. Endoscopic papillary abnormalities and stone recognition (EPSR) during flexible ureteroscopy: a comprehensive review. *J Clin Med* 2021;10(13):2888. DOI: 10.3390/jcm10132888
65. Berg W., Bechler R., Laube N. Analytical precision of the Urolizer for the determination of the BONN-Risk-Index (BRI) for calcium oxalate urolithiasis and evaluation of the influence of 24-h urine storage at moderate temperatures on BRI. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(4):478–82. DOI: 10.1515/CCLM.2009.099
66. Berg W., Bechler R., Haas C., Laube N. Relevance of the BONN Risk Index for metabolic monitoring of patients with calcium oxalate urolithiasis: a clinical application study of the Urolizer. *Urol Res* 2009;37(2):55–62. DOI: 10.1007/s00240-009-0178-4
67. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. et al. Urinary lithogenesis risk tests: comparison of a commercial kit and a laboratory prototype test. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):312–8. DOI: 10.3109/00365599.2011.584551
68. Erwin D.T., Kok D.J., Alam J. et al. Calcium oxalate stone agglomeration reflects stone-forming activity: citrate inhibition depends on macromolecules larger than 30 kilodalton. *Am J Kidney Dis* 1994;24(6):893–900. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)81057-2
69. Lindberg J.S., Cole F.E., Romani W. et al. Calcium oxalate stone agglomeration inhibition [tm] reflects renal stone-forming activity. *Ochsner J* 2000;2(2):68–78. PMID: 21811395.

70. Клочков В.В. Место «Литос-системы» в ранней диагностике, профилактике и лечении мочекаменной болезни. Медицинский альманах 2010;(4):242–4. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-litos-sistemy-v-ranney-diagnostike-profilaktike-i-lechenii-mochekamennoy-bolezni> Klochkov V.B. The place of the “Litos system” in the early diagnosis, prevention and treatment of urolithiasis. Meditsinskiy Almanakh = Medical Almanac 2010;(4):242–4. Available at: [https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-litos-sistemy-](https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-litos-sistemy-v-ranney-diagnostike-profilaktike-i-lechenii-mochekamennoy-bolezni)
- v-ranney-diagnostike-profilaktike-i-lechenii-mochekamennoy-bolezni
71. Robertson W.G., Peacock M., Marshall R.W. et al. Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. N Engl J Med 1976;294(5):249–52. DOI: 10.1056/NEJM197601292940504
72. Pak C.Y., Galosy R.A. Propensity for spontaneous nucleation of calcium oxalate. Quantitative assessment by urinary FPR-APR discriminant score. Am J Med 1980;69(5):681–9. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90418-0

Вклад авторов

А.Е. Алфимов, И.А. Шадеркина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста статьи;
Д.О. Королев, М.Э. Еникеев, Д.Г. Цариченко, Л.М. Рапопорт: научное редактирование, научное консультирование;
Д.М. Горина: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.E. Alfimov, I.A. Shaderkina: development of research design, obtaining data for analysis, article writing;
D.O. Korolev, M.E. Enikeev, D.G. Tsarichenko, L.M. Rapoport: scientific editing, scientific consulting;
D.M. Gorinova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Алфимов / A.E. Alfimov: <https://orcid.org/0000-0002-9064-7881>
И.А. Шадеркина / I.A. Shaderkina: <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>
Д.О. Королев / D.O. Korolev: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.09.2022. Принята к публикации: 20.10.2022.

Article received: 22.09.2022. Accepted for publication: 20.10.2022.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-46-54



Применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с другими немедикаментозными методами при лечении хронического простатита с позиций современной доказательной медицины

М.В. Епифанова^{1,2}, А.А. Костин¹, Е.В. Гамеева^{1,2}, Е.В. Славкина¹, С.А. Артеменко¹, А.А. Епифанов³

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

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

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

Контакты: Майя Владимировна Епифанова epifanova_maya@mail.ru

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) является одной из наиболее распространенных урогенитальных патологий у мужчин трудоспособного возраста. Данная патология может в значительной степени отрицательно влиять на качество жизни. Принятая стандартная медикаментозная терапия 3-As в ряде случаев не оказывает корректирующего влияния, и в зависимости от фенотипа заболевания могут применяться дополнительно другие группы лекарственных препаратов и физиотерапевтические методы лечения. В настоящее время ведется поиск наиболее эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов лечения ХП/СХТБ. К таким методам можно отнести экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ЭУВТ) и терапию препаратом «Лонгидаза®».

В данном обзоре проанализированы и обобщены результаты крупных клинических исследований, оценивающих эффективность применения ЭУВТ в комбинации (или без нее) с фармакологическими препаратами, а также «Лонгидазой®» у пациентов с ХП/СХТБ. Подробно рассмотрен механизм действия и продемонстрированы ключевые эффекты ЭУВТ, а именно: купирование болевого синдрома, дизурических явлений, противовоспалительное и антибактериальное действие, лизис кальциатов и фиброза предстательной железы.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, «Лонгидаза®», бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и др. Применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с другими немедикаментозными методами при лечении хронического простатита с позиций современной доказательной медицины. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):46–54. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-46-54

The use of extracorporeal shock wave therapy along with other non-drug methods in the treatment of chronic prostatitis from the standpoint of modern evidence-based medicine

M.V. Epifanova^{1,2}, A.A. Kostin¹, E.V. Gameeva^{1,2}, E.V. Slavkina¹, S.A. Artemenko¹, A.A. Epifanov³

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 117198, Russia;

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

Contacts: Maya Vladimirovna Epifanova epifanova_maya@mail.ru

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is one of the most common urogenital pathologies in working men. This disease could significantly negatively affect to the quality of life. The standard drug 3-As therapy has not a corrective effect in some cases, depending on the phenotype of the disease, other groups of drugs and physiotherapeutic methods of treatment can be used additionally. Currently, the search is underway for the most effective non-drug and drug-based methods of treatment of CP/CPPS. One of these is extracorporeal shock wave therapy (ESWT) and the drug "Longidaza®".

This review analyzes and summarizes the results of large clinical studies evaluating the effectiveness of the use of ESWT in/without combination with drugs, as well as "Longidaza®" in patients with CP/CPPS. The mechanism of action is analyzed in detail and the key effects of the action of ESWT are demonstrated, namely: decrease of pain and dysuria, anti-inflammatory and antibacterial effects, lysis of prostate calcinates and fibrosis.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, extracorporeal shock wave therapy, "Longidaza®", bovyaluronidase azoximer

For citation: Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V. et al. The use of extracorporeal shock wave therapy along with other non-drug methods in the treatment of chronic prostatitis from the standpoint of modern evidence-based medicine. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-46-54

Введение

В урологической практике одним из наиболее распространенных заболеваний является хронический простатит (ХП); заболевание часто диагностируется у мужчин трудоспособного возраста и вызывает серьезные психологические проблемы. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) — неспецифическая тазовая боль при отсутствии признаков инфекции или другой выраженной локальной патологии, наблюдаемая в течение не менее 3 мес [1]. ХП/СХТБ, осложненные формированием фиброза и кальцинатов предстательной железы (ПЖ), приводят к расстройствам мочеиспускания и сексуальной дисфункции, вызывая значительное ухудшение качества жизни у мужчин.

По данным разных источников литературы, у каждого 3-го или 4-го мужчины диагностируют простатит [2]. Основные возрастные группы и группы риска — 20–50 лет, а также мужчины старше 70 лет. При обращении мужчин к специалисту в большинстве случаев диагностируется уже сформировавшийся, длительно текущий хронический воспалительный процесс [2]. Общая же распространенность, по данным литературы, составляет в среднем 5–14 %. Однако собрать статистические данные о реальной распространенности заболевания чрезвычайно сложно, так как большинство мужчин откладывают посещение врача до последней возможности. По статистике, у 8–11 % европейцев и 3–16 % американцев простатит является рецидивирующим заболеванием, приводящим к снижению сексуальной функции и фертильности [2–4].

Используемая в настоящее время классификация простатита, предложенная Национальным институтом здоровья (National Institutes of Health, NIH) и Национальным институтом диабета, болезней органов пищеварения и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) США в 1995 г., основана на выделении форм простатита в зависимости

от наличия или отсутствия бактериального агента, лейкоцитов в секрете ПЖ и клинических проявлений [5].

Согласно этой классификации, выделяют 4 категории простатита [5]:

- острый бактериальный простатит (I);
- хронический бактериальный простатит (II);
- хронический абактериальный простатит/СХТБ (III), включающий:
 - воспалительный хронический простатит/СХТБ (наличие лейкоцитов в сперме/секрете ПЖ/3-й порции мочи) (IIIА);
 - невоспалительный хронический простатит/СХТБ (отсутствие лейкоцитов в сперме/секрете ПЖ/3-й порции мочи) (IIIВ);
- бессимптомный (гистологический) простатит (IV).

Хронический абактериальный простатит (III) составляет 80–90 % случаев заболевания и лишь 10 % случаев приходится на долю бактериального простатита (II) [6].

Если говорить о простатите I и II категорий, то причина их возникновения заключается в микробных агентах, преимущественно представителях семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) и грамположительных бактерий (*S. aureus*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*) [3]. Проникновение микроорганизмов в ПЖ при ХП категорий I, II и IV возможно восходящим путем через уретру или лимфатическим путем трансректально. Первичные механизмы развития ХП III категории связывают с длительным формированием конгестивных процессов в малом тазу, что сопровождается гемодинамическими и микроциркуляторными нарушениями, а также затруднением работы лимфатической системы. При этом нарастающая ишемия органов малого таза и дефицит кислорода в тканях ПЖ запускают процессы асептического воспаления, генерации свободных радикалов и пероксидации липидов [6].

В настоящее время для преодоления трудностей клинической диагностики и обеспечения персонализированного подхода к диагностике и лечению ХП с использованием наиболее эффективных методов в каждом конкретном случае рекомендуется использовать фенотипическую классификацию ХП/СХТБ согласно UPOINT [3, 5]:

- U – мочевого домен;
- P – психосоциальный домен;
- O – органоспецифический домен;
- I – инфекционный домен;
- N – неврологический домен;
- T – болевой домен.

Лечение ХП, безусловно, требует комплексного подхода. При этом мономодальная терапия в настоящее время оказывается в значительной степени безуспешной из-за неясной и сложной этиологии заболевания, поэтому современная терапия ХП/СХТБ активно переходит к мультимодальному подходу с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения [5–7].

В данном обзоре литературы будут рассмотрены существующие клинические исследования по применению экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) как физиотерапевтического метода и некоторых лекарственных препаратов, в частности препарата «Лонгидаза®» (рег. № ЛС-000764), при терапии различных категорий ХП/СХТБ. Также будет обсужден новый перспективный, эффективный, комбинированный метод лечения ХП/СХТБ с помощью ЭУВТ и препарата «Лонгидаза®».

Материалы и методы

Проанализированы результаты поиска исследований за период с 2015 по 2022 г. в научных базах данных PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, Cyberleninka, eLibrary с использованием ключевых слов: *хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, Лонгидаза, chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, extracorporeal shock wave therapy, Longidaza.*

Результаты

На сегодняшний день стандартная фармакотерапия ХП включает терапию 3-As (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), α -адреноблокаторы, антибиотики), кроме того, в зависимости от фенотипа могут быть дополнительно назначены иммуномодулирующие средства, гормональные препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, нейролептики, антидепрессанты, фитотерапия и др. [8].

Более 10 лет в России в клинической практике применяется препарат «Лонгидаза®» (ООО «НПО Петровакс Фарм»), представляющий собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем (акти-

вированным производным азоксимера бромиды – N-оксидом полиэтиленпиперазина). Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. присвоила лекарственному препарату «Лонгидаза®» международное непатентованное наименование бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidase azoximer). Препарат улучшает микроциркуляцию, способствует регрессии фиброза за счет гидролиза гликозаминогликанов и воспалительно-пролиферативных изменений в ПЖ, увеличению биодоступности антибактериальных препаратов, уменьшению симптомов заболевания [9, 10].

Если проанализировать физиотерапевтические методы лечения ХП, то в настоящее время для увеличения биодоступности лекарств и уменьшения симптомов заболевания применяется их широкий спектр: ЭУВТ, лазеро-, термо- и магнитотерапия, крайне высокочастотная терапия, ультразвук, пелоидотерапия, лекарственный электрофорез, цвето- и ритмотерапия, бароимпульсная терапия, ректальный пневмовибромассаж ПЖ, ультравысокочастотная индуктотермия, тиббиальная нейромодуляция, иглоукальвание, биологическая обратная связь, электроакупунктура, разблокировка миофасциальной триггерной точки и др. Однако эффективность данных методов лечения крайне вариabельна [2, 5, 7, 11].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия, действие которой основано на эффектах акустических волн низкой частоты, является одним из относительно новых, перспективных физиотерапевтических методов. Термин «ударно-волновая терапия» отражает тот факт, что импульсы механического давления распространяются в человеческом теле волнообразно [7, 12]. Ударная волна, несущая энергию и распространяющаяся в среде, представляет собой разновидность непрерывно передаваемой звуковой волны, способной достигать быстрых преобразований энергии. По характеристикам она близка к акустическим механическим волнам. От ультразвука ударные волны отличаются большой амплитудой давления до 25 МПа и коротким временем нарастания. Волны имеют низкое сопротивление, поэтому быстро распространяются в межклеточной жидкости, крови, лимфе и мягких тканях [1, 13].

При прохождении ударной волны через мягкие ткани под действием повышенного давления происходит их резкое сжатие, после чего формируется зона разрежения тканей, что сопровождается явлением кавитации – образованием микроскопических пузырьков с парами жидкости. При нормализации давления в тканях захлопывание подобных кавитационных пузырьков приводит к высвобождению тепловой энергии. Организм отвечает на такое воздействие рефлекторным притоком артериальной крови (ангиотрофический эффект), адекватным венозным и лимфатическим оттоком [1, 13]. В результате действия ударной волны механические импульсы преобразуются в биохимические реакции,

синтезируется эндотелиальный NO, отвечающий за расслабление гладких мышц сосудов и их вазодилатацию, благодаря чему также улучшается кровообращение. Ударно-волновое воздействие стимулирует выработку ангиогенных факторов (интерлейкин 8, фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)), что вызывает усиленный ангиогенез. Обезболивающее действие ЭУВТ связывают с выработкой эндорфинов в ответ на раздражение ноцирецепторов [14]. Также для объяснения механизма обезболивающего эффекта ударных волн используют 2 нейрофизиологические модели. Согласно одной модели, возникающий под влиянием ударной волны афферентный поток ингибирует пресинаптические нейроны задних рогов спинного мозга, что вызывает блокаду передачи болевых импульсов в головной мозг. Согласно другой модели, кратковременный раздражитель вызывает подавление активности очага хронической боли в головном мозге [14]. Противовоспалительное действие ЭУВТ объясняется и молекулярным механизмом, при котором подавляется транскрипционный ядерный фактор каппа В (NF-κB) и через активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) увеличивается продукция эндогенного оксида азота. Ударно-волновое воздействие способствует восстановлению внутриклеточного и внеклеточного ионного обмена; влияет на распад медиаторов воспаления, на количество тотальных и дегранулированных тучных клеток, что вызывает противоотечный и противовоспалительный эффекты; влияет на проницаемость клеточных мембран за счет стимуляции фосфолипазы и активации протеазы [13–18].

S.J. Guu и соавт. (2018) [19] в открытом проспективном исследовании провели оценку эффективности низкоинтенсивной ЭУВТ в краткосрочном периоде у 33 пациентов с ХП/СХТБ, рефрактерных к терапии 3-As. Сеанс включал 3000 ударных волн с плотностью потока энергии 0,25 мДж/мм² при частоте 240 ударов/мин и проводился 1 раз в неделю в течение 4 нед (DUOLITH® SD1 T-Top, Storz Medical AG, Швейцария). Эффективность лечения оценивали с использованием индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья (National Institutes Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли, Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), Международной шкалы симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS) через 1, 4 и 12 нед после ЭУВТ. Авторы пришли к выводу, что предложенный комбинированный метод лечения статистически значимо позволяет корректировать ХП/СХТБ у пациентов, рефрактерных к терапии 3-As, в краткосрочном периоде наблюдения [19].

A.B. Salama и соавт. (2018) [20] оценили в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) эффективность радиальной ЭУВТ (Shockmaster MP200,

Storz Medical AG, Швейцария) у пациентов с ХП/СХТБ. Сорок мужчин были рандомно распределены в группу с радиальной ЭУВТ ($n = 20$) и контрольную группу ($n = 20$). Первая группа получала радиальную ЭУВТ 2 раза в неделю в течение 4 нед с протоколом 3000 ударов, частотой 12 Гц при давлении 3–5 бар. Пациентам в контрольной группе проводили лечение с помощью фиктивной ЭУВТ (sham-аппликатор). Оценку осуществляли с использованием NIH-CPSI на 0-й день, через 1, 4, 8 нед после лечения. Показатели по всем доменам и общий балл NIH-CPSI во всех трех временных точках наблюдения статистически значимо снизились в 1-й группе при сравнении с контрольной. Авторами сделан вывод, что применение радиальной ЭУВТ при лечении мужчин с ХП позволяет уменьшить интенсивность воспалительного процесса, выраженность болевых симптомов и симптомов дизурии [20].

W.L. Wu и соавт. (2021) [21] с целью оценки долгосрочного влияния ЭУВТ провели когортное проспективное исследование с участием 215 мужчин с ХП/СХТБ категории IIIВ, рефрактерных к медикаментозной терапии. Всем исследуемым выполнено ЭУВТ по протоколу, включающему 3000 ударов с энергией 0,25 мДж/мм² и частотой 4 Гц 1 раз в неделю в течение 6 нед с использованием аппарата DUOLITH® SD1 (Storz Medical AG, Швейцария). Оценивались общий балл по NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5, качество жизни при урологических симптомах согласно Американской урологической ассоциации (AUA QOL_US), шкала твердости эрекции (Erection Hardness Score, EHS) до и сразу после курса терапии, а также через 1, 2, 6 и 12 мес после лечения. Результаты исследования продемонстрировали, что ЭУВТ статистически значимо улучшает качество жизни, облегчает боль, улучшает эректильную функцию и окончательный эффект проявляется через 12 мес после курса терапии [21].

Е.В. Кульчавеня и соавт. (2018) [22] исследовали действие ЭУВТ с применением аппарата Dornier Aries (Dornier MedTech Systems GmbH, Германия) у 100 пациентов с ХП категории IIIА и IIIВ. Все мужчины были распределены в 2 группы: 1-я группа – с ХП категории IIIВ ($n = 27$), 2-я группа – с ХП категории IIIА и кальцинатами ПЖ ($n = 73$). Всем наблюдаемым 1-й группы проводили ЭУВТ 2 раза в неделю, 2000 ударов за сеанс, курс – 6 процедур. Пациенты 2-й группы были рандомно распределены в 3 подгруппы: пациенты в подгруппе 2а ($n = 23$) получали канефрон Н по 1 драже трижды в день в течение месяца; пациентам подгруппы 2б ($n = 22$) проводились только сеансы ЭУВТ; подгруппа 2с ($n = 28$) получала ЭУВТ на фоне приема канефрона Н. ЭУВТ выполняли в том же режиме, что и в 1-й группе, но курс состоял из 8 процедур. Оценку эффективности лечения проводили с помощью опросника NIH-CPSI, анализа секрета ПЖ и результатов трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Сумма баллов по опроснику NIH-CPSI снизилась через 1 мес и особенно через 3 мес после лечения у пациентов, получавших ЭУВТ ($p < 0,05$). Монотерапия канефроном Н не оказала статистически значимого влияния на кальцинаты ПЖ в эти же временные точки. Через 3 мес после курса ЭУВТ в сочетании с канефроном Н нормализовался уровень лейкоцитов в секрете ПЖ, уменьшилось количество кальцинатов ПЖ по данным ТРУЗИ, что свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии [22].

S.J. Guu и соавт. (2019) [4] в открытом проспективном исследовании оценивали эффективность и безопасность низкоинтенсивной ЭУВТ в долгосрочном периоде наблюдения у 43 пациентов с ХП/СХТБ, рефрактерных к терапии 3-As. Сеанс ЭУВТ включал 3000 ударных волн и проводился 1 раз в неделю в течение 4 нед (DUOLITH® SD1 T-Top, Storz Medical AG, Швейцария). Эффективность лечения оценивалась с использованием шкал NIH-CPSI, ВАШ, EHS, IPSS через 1, 3, 6 и 12 мес после ЭУВТ. Через 3 мес после курса ЭУВТ у 31 (72,1 %) мужчины отмечено статистически значимое улучшение показателей IPSS, ВАШ, NIH-CPSI. Из них у 26 (83,9 %) исследуемых через 12 мес после курса ЭУВТ также сохранялась терапевтическая эффективность. Авторы пришли к выводу, что предложенный метод лечения позволяет значительно корректировать ХП/СХТБ у пациентов, рефрактерных к терапии 3-As, в долгосрочном периоде наблюдения [4].

G. Li и соавт. (2021) [23], оценивая эффективность низкоинтенсивной ЭУВТ, выполнили метаанализ 6 РКИ с участием 317 пациентов с ХП/СХТБ. Оценка результатов проводилась через 1, 12 и 24 нед после курса лечения. Суммарные баллы по NIH-CPSI, ВАШ, показатели мочеиспускания и качества жизни через 12 нед после ЭУВТ статистически значимо улучшились. Через 1 и 24 нед значимых эффектов от лечения не было отмечено. Авторы пришли к выводу, что ЭУВТ временно купирует дизурические явления, улучшает качество жизни и что требуются дальнейшие исследования долгосрочной эффективности ударно-волновой терапии [23].

B. Liao и соавт. (2019) [24] провели метаанализ 12 РКИ с участием 838 пациентов с ХП/СХТБ. При анализе результатов лечения в исследуемой группе зафиксированы более низкие баллы по шкале NIH-CPSI по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), кроме того, большее количество ударов (≥ 2000) оказывало лучший терапевтический эффект ($p < 0,05$) [24].

P. Yuan и соавт. (2019) [25] выполнили метаанализ 5 РКИ ($n = 280$) для оценки эффективности низкоинтенсивной ЭУВТ в коррекции ХП/СХТБ. Сравнивались группа пациентов, получавших ЭУВТ, и плацебо-группа. Показатели качества жизни, доменов боли и мочеиспускания, общий балл по NIH-CPSI в группе ЭУВТ статистически значимо улучшились по

сравнению с контрольной группой сразу после курса терапии, а также через 4 и 12 нед после лечения. Через 24 нед после курса лечения значимой разницы по доменам боли, мочеиспускания между группами не было отмечено [25].

S.M. Rayegani и соавт. (2020) [1] в качестве терапии у 31 мужчины с ХП/СХТБ использовали ЭУВТ (DUOLITH® SD1 T-Top, Storz Medical AG, Швейцария) в сочетании с фармакотерапией (комбинация α -блокатора, миорелаксанта, НПВС и антибиотика). Пациенты были рандомно распределены в 2 группы: основная группа ($n = 16$) получала 4 сеанса фокусированной ЭУВТ с протоколом 3000 ударов, частотой 3 Гц, плотностью потока энергии 0,25 мДж/мм²; группа контроля ($n = 15$) получала 4 сеанса фиктивной ЭУВТ (sham-аппликатор). Анализ результатов по опросникам NIH-CPSI, ВАШ, IPSS, МИЭФ-5, урофлоуметрии проводился через 4 и 12 нед после лечения. Средние показатели NIH-CPSI, ВАШ, IPSS и урофлоуметрии в основной группе статистически значимо снизились через 4 и 12 нед по сравнению с контрольной группой. При этом показатели МИЭФ-5 в обеих группах статистически не различались. Авторы пришли к выводу, что ЭУВТ в сочетании с фармакотерапией может улучшить исход лечения у пациентов с ХП [1].

I. Mykoniatis и соавт. (2021) [26] с целью изучения и сравнения эффективности и безопасности низкоинтенсивной ЭУВТ (ARIES 2 и Smart Focus probe, Dornier MedTech GmbH, Германия) с плацебо-лечением в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании рандомно распределили 45 мужчин с ХП/СХТБ в основную ($n = 30$) и фиктивную группы ($n = 15$). В основной группе пациенты получали 5000 ударных волн за сеанс с плотностью потока энергии 0,1 мДж/мм², в то же время в фиктивной группе пациенты получали 5000 ударных волн путем имитации (sham-аппликатор). Во всех группах проведены 6 сеансов (1 раз в неделю). Эффективность процедур оценивали через 4, 12 и 24 нед после лечения с помощью опросников IPSS, NIH-CPSI, МИЭФ-5, шкалы качества жизни (QoL). Урофлоуметрия и расчет объема остаточной мочи выполнялись перед началом лечения, а также через 4 и 12 нед после лечения. После курса ЭУВТ в основной группе по сравнению с фиктивной группой отмечено стойкое улучшение показателей NIH-CPSI, QoL, урофлоуметрии в оцениваемых временных точках ($p < 0,05$). При этом статистически значимой разницы показателей IPSS между двумя группами через 4 и 12 нед после лечения не было выявлено. Данный анализ показал, что ЭУВТ значительно уменьшает боль и улучшает качество жизни у пациентов с ХП/СХТБ [26].

Также I. Mykoniatis и соавт. (2021) [27] провели РКИ для сравнения эффективности и безопасности 6 сеансов низкоинтенсивной ЭУВТ (ARIES 2 и Smart Focus probe, Dornier MedTech GmbH, Германия) у 50 па-

циентов. Пациенты с ХП/СХТБ категории IIIB были рандомно распределены в группу ($n = 25$), получающую ЭУВТ 1 раз в неделю в течение 6 нед, и группу ($n = 25$), получающую ЭУВТ 2 раза в неделю в течение 3 нед. Исследуемые, согласно протоколу, получали 5000 ударов ЭУВТ за сеанс, поток энергии $0,096 \text{ мДж/мм}^2$, частота 5 Гц. Через 1 и 3 мес после курса лечения ЭУВТ значительно улучшились показатели по опросникам NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5 в обеих группах ($p < 0,001$). При сравнении эффективности лечения ЭУВТ статистически значимой разницы между двумя группами не зафиксировано [27].

Y. Kang и соавт. (2021) [28] опубликовали метаанализ, где оценили результаты 9 РКИ ($n = 525$), в которых исследовалась эффективность и безопасность ЭУВТ и терапии иглоукалыванием у пациентов с ХП/СХТБ через 4, 12 и 24 нед после окончания протокола. Сделан вывод, что оба метода лечения значимо улучшают качество жизни пациентов, купируют дизурические явления по результатам опросников NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5. Однако при сравнительном анализе ЭУВТ является более эффективной по отношению к иглоукалыванию ($p < 0,05$) [28].

D. Daneshwar и соавт. (2022) [29] исследовали эффективность низкоинтенсивной ЭУВТ (DUOLITH® SD1 Ultra, Storz Medical AG, Швейцария) в отношении улучшения симптомов ХП/СХТБ (IIIB) и эректильной дисфункции у 50 пациентов в открытом проспективном исследовании. Перед терапией ЭУВТ им назначали антибиотики, α -блокаторы для облегчения симптомов ХП/СХТБ. Затем мужчины получали ЭУВТ 2 раза в неделю в течение 5 нед с протоколом 3000 ударов, потоком энергии 25 мДж/мм^2 и частотой 5 Гц в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (Сиалис). Результаты оценивались через 1 и 12 нед после лечения с помощью опросников IPSS, NIH-CPSI, МИЭФ-5, опросника сексуального здоровья мужчин (Sexual Health Inventory for Men, SHIM) и урофлоуметрии. Авторы пришли к выводу, что 10 сеансов ЭУВТ не оказывают существенного влияния на пиковую скорость потока мочи, время опорожнения мочевого пузыря по данным урофлоуметрии, поскольку исходные параметры до лечения были на нормальном уровне. При этом ЭУВТ статистически значимо уменьшает симптомы ХП/СХТБ, улучшает эректильную функцию, качество жизни пациента и не вызывает побочных эффектов [29].

X. Kong и соавт. (2022) [30] опубликовали метаанализ, включающий результаты 12 РКИ ($n = 651$), где оценивали эффективность и безопасность низкоинтенсивной ЭУВТ у пациентов с ХП/СХТБ без фармакотерапии и в комбинации с ней (НПВС, α -адреноблокаторы) по сравнению с контрольной группой. По результатам был сделан вывод, что ЭУВТ с фармакотерапией и без нее статистически значимо улучшает

качество жизни пациентов, купирует дизурические явления, облегчает боль согласно опросникам NIH-CPSI, IPSS, ВАШ в конце курса лечения и через 1, 4, 12 нед после него по сравнению с контрольной группой. Пролонгированный эффект от лечения на 24-й неделе отметили в группе пациентов, получавших ЭУВТ в сочетании с фармакотерапией [30].

М.В. Епифанова и соавт. (2022) [18] для лечения 43 пациентов с ХП категории II, IIIA и IIIB исследовали действие ЭУВТ (Dornier Aries, Dornier Medtech GmbH, Германия). Пациенты в проспективном плацебо-неконтролируемом открытом исследовании были разделены на 3 группы: 1-я группа – с очагами фиброза в ПЖ ($n = 21$); 2-я группа – с кальцинатами в ПЖ ($n = 5$); 3-я группа – с зонами фиброза и кальцинатами в ПЖ ($n = 17$) (по данным ТРУЗИ). Все пациенты получали ЭУВТ от 2000 до 3500 ударов за сеанс с частотой импульсов 6–8 Гц и плотностью потока энергии $0,051–0,062 \text{ мДж/мм}^2$ 2 раза в неделю в течение 6 нед. На 0-й и 60-й дни исследования оценивались показатели по анкетам IPSS, NIH-CPSI, данные ТРУЗИ ПЖ, результаты бактериального посева секрета ПЖ или спермы, анализа секрета ПЖ или спермограммы, уровень общего простатического специфического антигена. Результаты исследования показали уменьшение степени выраженности симптомов дизурии и боли, степени фиброза, размеров кальцинатов ПЖ, улучшение микроциркуляции и дренажной функции железы на фоне ЭУВТ ($p < 0,05$) [18, 31].

Обсуждение

Хронический простатит является мультифакториальным заболеванием, патогенез которого до сих пор всесторонне не изучен, а результаты современных методов лечения остаются зачастую неудовлетворительными. На практике применяется широкий спектр методов лечения, включая фармакотерапию и физиотерапию, направленных в основном на облегчение симптомов заболевания с различным уровнем доказательности эффективности. Рассмотренные в данном обзоре литературы исследования способов лечения больных с ХП/СХТБ демонстрируют, что наиболее эффективными являются комбинации фармакотерапии и физиотерапевтических методов. Тем не менее большая частота встречаемости ХП, склонность к рецидивирующему течению заболевания требуют изучения и разработки новых комплексных подходов.

Несмотря на обнадеживающие результаты клинических исследований, оптимальный протокол ЭУВТ у пациентов с ХП/СХТБ на сегодняшний день не разработан. Для его унифицирования важно учитывать факт использования разных видов аппаратов ЭУВТ, небольшое число исследований с отсроченной оценкой эффективности лечения (через 12 мес и более), отсутствие информации о долгосрочном эффекте ЭУВТ

у пациентов с очагами фиброза и кальцинатами в ПЖ. Именно поэтому в настоящее время в экспериментальной урологии и клинической практике происходит накопление данных об эффективности применения ЭУВТ при лечении хронического воспалительного процесса в ПЖ [18, 23]. Доказанные безопасность и эффективность метода ЭУВТ как в виде монотерапии, так и в сочетании с лекарственными препаратами способствуют постоянному расширению терапевтических возможностей данного метода и показаний к его применению.

Выводы

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить, что под влиянием ЭУВТ у больных ХП купируется воспалительный процесс, улучшается микроциркуляция в ПЖ и ее дренажная функция, уменьшается выраженность болевых и дизурических расстройств, улучшается эректильная функция и психоэмоци-

ональное состояние, что значительно повышает качество жизни. Однако, несмотря на огромный мировой опыт, унифицированного подхода к эффективному лечению ХП, обеспечивающего стойкую ремиссию заболевания, еще не сформировано.

Для повышения результативности лечения данного заболевания, изучения эффективности ЭУВТ в отношении лизиса зон фиброза и кальцинатов ПЖ требуется проведение дальнейших исследований. В качестве нового метода лечения ХП/СХТБ рассматривается комбинация препарата «Лонгидаза®» с ЭУВТ. Планируется оптимизировать режимы ЭУВТ, количество сеансов, терапевтические точки воздействия в зависимости от степени фиброза и кальцинации ПЖ. В настоящее время нашим научным коллективом ведется исследование эффективности упомянутого комбинированного метода в отношении лечения пациентов с ХП/СХТБ различной категории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rayegani S.M., Razzaghi M.R., Raeissadat S.A. et al. Drug therapy in chronic pelvis pain syndrom: a randomized clinical trial. *Urol J* 2020;17(2):185–191. DOI: 10.22037/uj.v0i0.4673
2. Дарий Е.В., Тирси К.А., Григорьев Н.А. Оценка эффективности методики ударно-волновой терапии в прогнозе синдрома хронической тазовой боли. *Урология* 2020;1:46–50. DOI: 10.18565/urology.2020.1.46-50
Darius E.V., Tirsi K.A., Grigoriev N.A. Evaluation of the effectiveness of shock wave therapy in the prognosis of chronic pelvic pain syndrome. *Urologiya = Urology* 2020;(1):46–50. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.1.46-50
3. Reynard J., Brewster S., Biers S. *Oxford handbook of urology*. 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2019. 896 p.
4. Guu S.J., Liu C.C., Juan Y.S. et al. The 12-month follow-up of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of patients with chronic pelvic pain syndrome refractory to 3-As medications. *Aging Male* 2020;23(5):793–800. DOI: 10.1080/13685538.2019.1597341
5. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):90–100. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100.
Tyuzikov I.A., Grekov E.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: current trends and treatment prospects from the standpoint of evidence-based medicine. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):90–100. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100
6. Крянга А.А. Современные физические методы лечения больных хроническим абактериальным простатитом. *Современные проблемы науки и образования* 2019;1:63–5.
Kryanga A.A. Modern physical methods of treatment of patients with chronic abacterial prostatitis. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2019;1:63–5. (In Russ.).
7. Гарилевич Б.А., Кузнецова Н.Н., Титаренко И.Н. и др. Опыт применения низкоинтенсивной ударно-волновой терапии в амбулаторной урологической практике у пациентов с хроническим простатитом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;2:122–7. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-122-126
Garilevich B.A., Kuznetsova N.N., Titarenko I.N. et al. Experience of using low-intensity shock wave therapy in outpatient urological practice in patients with chronic prostatitis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;2:122–7. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-2-122-126
8. Pena V.N., Engel N., Gabrielson A.T. et al. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs Aging* 2021;38(10):845–86. DOI: 10.1007/s40266-021-00890-2
9. Кульчавеня Е.В., Швецова О.П., Бреусов А.А. Обоснование применения и эффективности Лонгидазы у пациентов с хроническим простатитом. *Урология* 2018;4:64–71. DOI: 10.18565/urology.2018.4:64-71
Kulchavenya E.V., Shvetsova O.P., Breusov A.A. Substantiation of the use and effectiveness of Longidase in patients with chronic prostatitis. *Urology* 2018;4:64–71. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.4:64-71
10. Плотникова А.Ю., Архипов Д.О. Современные методы лечения хронического простатита (обзор литературы). *Молодой ученый* 2018;3(189):97–9.
Plotnikova A.Yu., Arkhipov D.O. Modern methods of treatment of chronic prostatitis (literature review). *Molodoy ucheniy = Young Scientist* 2018;3(189):97–9. (In Russ.).
11. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(3):10–22. DOI: 10.17650/2070-9781
Bozhedomov V.A. Modern possibilities of treatment of chronic prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(3):10–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781
12. Кульчинская Д.Б., Кончугова Т.В., Кияткин В.А. Обоснование применения ударно-волновой терапии в клинической практике. *Физиотерапевт* 2018;1:83–8.
Kulchinskaya D.B., Konchugova T.V., Kiyatkin V.A. Justification of the use of shock wave therapy in clinical practice. *Fizioterapevt = Physiotherapist* 2018;1:83–8. (In Russ.).

13. Chen P.-Y., Cheng J.-H., Wu Z.-S. New frontiers of extracorporeal shock wave medicine in urology from bench to clinical studies. *Bio-medicines* 2022;10(3):675. DOI: 10.3390/biomedicines10030675
14. Гарилевич Б.А., Семенов А.А., Гуревич К.Г. и др. Ударно-волновая терапия: состояние проблемы применения в клинической практике. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2017;3:11–8. DOI: 10.21626.vestnik/2017-3/02
Garilevich B.A., Semenov A.A., Gurevich K.G. et al. Shock wave therapy: the state of the problem of application in clinical practice. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and his Health”* 2017;3:11–8. (In Russ.). DOI: 10.21626.vestnik/2017-3/02
15. Liu T., Shindel A.W., Lin G. et al. Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *Int J Impot Res* 2019;31(3):170–6. DOI: 10.1038/s41443-019-0113-3
16. Song Z., Jin C., Bian Z. et al. Extracorporeal shock wave therapy reduces the number of common and degranulated mast cells and relieves pelvic pain in a rat model of prostatitis. *Mol Cell Biochem* 2021;476(4):1905–13. DOI: 10.3390/ijms20194777
17. Feng B., Dong Z., Wang Y. et al. Li-ESWT treatment reduces inflammation, oxidative stress, and pain via the PI3K/AKT/FOXO1 pathway in rat models of autoimmune prostatitis. *Andrology* 2021;9(5):1593–602. DOI: 10.1111/andr.13027
18. Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и др. Коррекция хронического простатита с помощью экстракорпоральной ударно-волновой терапии. *Андрология и генитальная хирургия* 2022;23(1):53–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-53-59
Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V. et al. Correction of chronic prostatitis with extracorporeal shock wave therapy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(1):53–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-53-59
19. Guu S.J., Geng J.H., Chao I.T. et al. Efficacy of low intensity extracorporeal shock wave therapy on men with chronic pelvic pain syndrome refractory to 3-As therapy. *Am J Mens Health* 2018;12(2):441–52. DOI: 10.1177/1557988317736585
20. Salama A.B., Abouelnaga W.A. Effect of radial shock wave on chronic pelvic pain syndrome / chronic prostatitis. *J. Physter Sci* 2018;30(9):1145–9. DOI: 10.1589/jpts.30.1145
21. Wu W.L., Vamodu O.A., Wang Y.H. et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) alleviates pain, enhances erectile function and improves quality of life in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Clin Med* 2021;10(16):3602. DOI: 10.3390/jcm10163602
22. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Баранчукова А.А. Возможности экстракорпоральной ударно-волновой терапии при хроническом простатите/синдроме хронической тазовой боли. *Журнал сибирских медицинских наук* 2018;4:13–25. DOI: 10.31549/2542-1174
Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Baranchukova A.A. Possibilities of extracorporeal shock wave therapy in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Zhurnal Sibirskih meditsinskih nauk = Journal of Siberian Medical Sciences* 2018;4:13–25. (In Russ.).
23. Li G., Man L. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for male chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2021;10(3):1202–11. DOI: 10.21037/tau-20-1423
24. Liao B., Mou X.-X., Liu J.-B. et al. [Extracorporeal shock wave therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2019;25(10):914–22.
25. Yuan P., Ma D., Zhang Y. et al. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2019;38(6):1457–66. DOI: 10.1002/nau.2401
26. Mykoniatis I., Kalyvianakis D., Zilotis F. et al. Evaluation of a low-intensity shockwave therapy for chronic prostatitis type IIIb/chronic pelvic pain syndrome: a double-blind randomized sham-controlled clinical trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(2):370–9. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)339690
27. Mykoniatis I., Pyrgidis N., Kalyvianakis D. et al. Comparing two different low-intensity shockwave therapy frequency protocols for nonbacterial chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a two-arm, parallel-group randomized controlled trial. *Prostate* 2021;81(9):499–507. DOI: 10.1002/pros.24119
28. Kang Y., Song P., Cao D. et al. The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy *versus* acupuncture in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: evidence based on a network meta-analysis. *Am J Mens Health* 2021;15(6):15579883211057998. DOI: 10.1177/15579883211057998
29. Daneshwar D., Nordin A. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for chronic pelvic pain syndrome patients with erectile dysfunction. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(2):1–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000028546
30. Kong X., Hu W., Dong Z. et al. The efficacy and safety of low-intensity extracorporeal shock wave treatment combined with or without medications in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;7. Ahead of print. DOI: 10.1038/s41391-022-00571-0
31. Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и др. Методика экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении хронического простатита. *Урология* 2021;5:461.
Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V. et al. The technique of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic prostatitis. *Urologiya = Urology* 2021;5:461. (In Russ.).

Вклад авторов

М.В. Епифанова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;

А.А. Костин, Е.В. Гамеева: научное редактирование текста статьи, научное консультирование;

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

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

Authors' contributions

M.V. Epifanova: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing and editing;

A.A. Kostin, E.V. Gameeva: scientific editing of the article, scientific consulting;

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

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



ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Е.В. Гамеева / E.V. Gameeva: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

Е.В. Славкина / E.V. Slavkina: <https://orcid.org/0000-0003-0916-3984>

С.А. Артеменко / S.A. Artemenko: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>

А.А. Епифанов / A.A. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>

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

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

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-55-63



Анатомические особенности порока, методы и результаты первичного закрытия экстрофии мочевого пузыря. Обзор литературы

А.Ю. Рудин¹, Ю.Э. Рудин¹⁻³, Ю.Ю. Соколов^{1,3}

¹ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 107014 Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125445 Москва, ул. Смольная, 38

Контакты: Андрей Юрьевич Рудин docrudin@ya.ru

Введение. Экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) – сложный сочетанный порок развития органов мочеполовой системы, методы лечения которого до конца не разработаны.

Материалы и методы. При написании обзора литературы были использованы материалы, посвященные проблеме ЭМП, найденные в базах данных PubMed, eLIBRARY (российская научная электронная библиотека), Scopus, Medline, EMBASE, на веб-сайтах и в журналах зарубежных и отечественных профессиональных ассоциаций.

Результаты. Множественные анатомические особенности строения органов и целых систем делают ЭМП одним из самых сложнокорректируемых врожденных пороков в области детской урологии, требующих комплексного, системного подхода к диагностике и лечению. В работе отражены ключевые, по нашему мнению, аспекты авторских операций Kelly, Mainz, подходов Schrott–Erlangen, CPRE, MSRE, а также взгляды ряда авторов на остеотомию.

Заключение. Изобилие техник первичного закрытия ЭМП и различия во взглядах многих авторов на необходимый объем оперативного вмешательства, представленные в данном обзоре литературы, являются неоспоримым доказательством актуальности проблемы.

Ключевые слова: экстрофия мочевого пузыря, первичное закрытие мочевого пузыря

Для цитирования: Рудин А.Ю., Рудин Ю.Э., Соколов Ю.Ю. Анатомические особенности порока, методы и результаты первичного закрытия экстрофии мочевого пузыря. Обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):55–63. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-55-63

Anatomical features of the malformation, methods and results of bladder exstrophy primary closure. Literature review

A. Yu. Rudin¹, Yu. E. Rudin¹⁻³, Yu. Yu. Sokolov^{1,3}

¹Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir of the Moscow Healthcare Department; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow 107014, Russia;

²N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 38 Smolnaya St., Moscow 125445, Russia

Contacts: Andrey Yuryevich Rudin docrudin@ya.ru

Background. Bladder exstrophy (BE) is a complex combined malformation of the organs of the genitourinary system, the methods of treatment of which have not been fully developed.

Materials and methods. When writing a literature review, materials devoted to the problem of BE published in the databases of PubMed, eLIBRARY (the scientific electronic library of Russia), Scopus, Medline, EMBASE, websites and journals of foreign and domestic professional associations were used.

Results. Multiple anatomical features of the structure of organs and entire systems make BE one of the most difficult-to-correct congenital malformations in the field of pediatric urology, requiring a comprehensive, systematic approach to diagnosis and treatment. The paper reflects the key, in our opinion, positions of the author's Kelly, Mainz operations, the approaches of Schrott–Erlangen, CPRE, MSRE, as well as the view of a number of authors on osteotomy.

Conclusion. The abundance of primary closure techniques and the difference in views of numerous authors on the required amount of surgical intervention presented in this literature review are indisputable proof of the relevance of the problem.

Keywords: bladder exstrophy, primary closure of the bladder

For citation: Rudin A.Yu., Rudin Yu.E., Sokolov Yu.Yu. Anatomical features of the malformation, methods and results of bladder exstrophy primary closure. Literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):55–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-55-63

Введение

Экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) – сложный сочетанный порок развития органов мочеполовой системы, лечение которого требует комплексного, системного подхода к предоперационной подготовке, этапу хирургической коррекции и реабилитации в послеоперационном периоде.

Несмотря на то что данный порок не раз подробно описывался авторами начиная с античных времен, точная этиология заболевания остается спорной. Поводом для многочисленных дискуссий является и выбор метода хирургического лечения. Это обусловлено рядом анатомо-физиологических особенностей, существенно усложняющих приведение органов мочеполовой системы к состоянию, близкому к анатомически правильному, вследствие чего унификация метода хирургической коррекции представляется чрезвычайно сложной задачей.

В данном обзоре научной медицинской литературы представлены наиболее распространенные и принятые методы пренатальной диагностики и предоперационного обследования пациентов с ЭМП, техники первичного хирургического лечения и его осложнения, затронуты вопросы послеоперационной реабилитации и последующей адаптации детей.

Материалы и методы

При написании обзора литературы были использованы материалы, посвященные проблеме ЭМП, найденные в базах данных PubMed, eLIBRARY (русской научной электронной библиотеке), Scopus, Medline, EMBASE, на веб-сайтах и в журналах зарубежных и отечественных профессиональных ассоциаций. Поиск проводился по ключевым словам: *экстрофия мочевого пузыря (bladder exstrophy)*, *первичное закрытие (primary closure)*, *удержание мочи (continence)*, *остеотомия (pelvic osteotomy)*. В данном обзоре уделено особое внимание анатомическим особенностям порока и существующему разнообразию техник первичной хирургической коррекции ЭМП. После детальной проверки достоверности источников, импакт-факторов журналов, оценки последовательности изложения материала непосредственно для цитирования было отобрано 55 источников.

Результаты

Впервые порок, схожий по описанию с ЭМП, упоминается еще в I тысячелетии до н. э. в ассирийско-вавилонских источниках. Первые описания признаков эписпадии связывают с именем византийского императора Ираклия I (610–641 гг. н. э.), а экстрофия клоаки впервые упоминается J. Schenck в 1595 г. [1].

По данным ряда авторов из США, частота встречаемости ЭМП оценивается примерно в 1 случай на 45–60 тыс. живорожденных детей [2–4], а распределение между мальчиками и девочками составляет от 2,3:1 до 6:1 [5, 6]. Риск повторного рождения ребенка с ЭМП в одной семье оценивается примерно в 1:100 [5, 6].

Согласно данным P.H. Wood и соавт., при использовании методики экстракорпорального оплодотворения отмечался рост частоты встречаемости порока в 7,5 раза, а назначение высоких доз прогестерона в начале I триместра беременности может приводить к 10-кратному увеличению рождаемости детей с ЭМП [7].

Этиология

Экстрофия мочевого пузыря, экстрофия клоаки и эписпадия являются вариантами комплекса пороков экстрофия-эписпадия. Генетические исследования для определения локуса комплекса экстрофии-эписпадии ведутся, однако в настоящий момент теории остаются вариативными и дискуссионными.

Согласно одному из предположений, причиной этих заболеваний может быть разобщение клоакальной мембраны за счет врастания мезодермы [8]. Существует теория аномального развития генитальных бугорков, смещенных каудальнее нормального положения [9]. Еще одна гипотеза описывает аномальную каудальную вставку тело-стебля, что приводит к нарушенному взаиморасположению мезенхимальных тканей по средней линии и, как следствие, отсутствию погружения клоаки в брюшную полость [10]. Другая интересная теория заключается в том, что неправильное развитие костей таза обусловлено недостаточной ротацией зачатка тазового кольца, что препятствует сведению костей по средней линии и является провоцирующим фактором для возникновения экстрофии [11].

Анатомические особенности

ЭМП является сложным сочетанным пороком развития многих органов и систем, затрагивающим мочевыводящие пути, половую систему, опорно-двигательный аппарат и переднюю брюшную стенку.

Нарушение формирования мужских половых органов.

Одной из наиболее значимых и труднорешаемых проблем ЭМП остается порок развития мужских половых органов. Раньше считалось, что отдельные кавернозные тела имеют нормальный размер, но выглядят короче из-за большого диастаза лонных костей, а также места крепления к ним, из-за дорсального искривления полового члена и укороченной уретральной площадки. Однако благодаря работе R.I. Silver и соавт. были обнаружены новые уточняющие детали. Авторы использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза для сравнения особенностей анатомии половых органов у взрослых мужчин, перенесших в детстве коррекцию экстрофии, и здоровых мужчин контрольной группы, соответствующих по возрасту и расе. Удалось выяснить, что длина передней части ствола полового члена у пациентов с ЭМП была почти на 50 % короче, чем у мужчин контрольной группы. Длина задней части ствола была такой же, как в контрольной группе, а диаметр висячей части был на 30 % больше нормы. Следовательно, половой член кажется коротким не только из-за увеличенного межлонного диастаза, но также из-за врожденного дефицита передней части ствола [12]. Эти данные были также подтверждены в недавней публикации E.A. Dunn и соавт. [13].

Согласно данным S.V. Perovic и R.P. Djinovic, основными дефектами строения полового члена при ЭМП являются:

- разделенные кавернозные тела, имеющие треугольную форму;
- длинная вентральная поверхность и короткая клиновидная дорсальная поверхность;
- малая длина и смещение сосудисто-нервного пучка на каждом кавернозном теле [14].

Яички часто кажутся неопущенными из-за большого диастаза лонных костей, однако большинство гонад имеют достаточную длину элементов семенного канатика для низведения в мошонку. По данным авторов, исследовавших функции гонад, параметры сперматозоидов, собранных для экстракорпорального оплодотворения, не имели существенных отклонений, а эякулят пациентов, не подвергавшихся хирургической реконструкции полового члена, также соответствовал нормальным показателям [15, 16].

Нарушение формирования женских половых органов.

При ЭМП влагалище короче, чем обычно, глубина его не более 6 см при нормальном диаметре. Влагалищное отверстие часто стенозировано и смещено кпереди. Половые губы, лобок и клитор расщеплены. Шейка

матки открывается во влагалище выше, фаллопиевы трубы и яичники имеют нормальное строение. Аномалия строения мышц тазового дна нередко становится причиной выпадения матки у взрослых женщин. Фертильность, как правило, сохранена; родоразрешение осуществляется кесаревым сечением.

Дефекты мочевыделительной системы. При классической форме ЭМП передняя стенка мочевого пузыря расщеплена, а задняя стенка оказывается эвентрированной. Слизистая мочевого пузыря может быть не изменена, но часто на поверхности мочевого пузыря могут присутствовать полипозные разрастания разной степени выраженности. Во избежание избыточной травматизации и риска инфицирования ряд авторов рекомендуют орошать слизистую физиологическим раствором и укрывать защитной, как правило полиэтиленовой, мембраной [17].

Определяющими при принятии решения об оперативном лечении являются тщательная и адекватная оценка размера, растяжимости и нервно-мышечной функции экстрофированного мочевого пузыря, а также размер треугольного фасциального дефекта передней брюшной стенки [18]. E. Shapiro и соавт. измеряли плотность и связывающую способность мускариновых холинергических рецепторов у пациентов с ЭМП и сравнивали их с данными контрольной группы. Плотность мускариновых холинергических рецепторов в контрольной группе и группе экстрофии была сходной [19]. Другие авторы изучали количество миелинизированных нервных волокон на определенной площади в мочевом пузыре здоровых новорожденных и пациентов с экстрофией. Среднее количество миелинизированных нервов на оцениваемой площади было значительно снижено в мочевых пузырях с экстрофией по сравнению с данными контрольной группы [20]. В свете полученных данных считается, что ЭМП у новорожденного представляет собой более раннюю стадию развития и дифференцировки мочевого пузыря. Однако, несмотря на то что у новорожденного с ЭМП может наблюдаться задержка созревания мочевого пузыря, такой мочевой пузырь имеет потенциал для нормального развития после успешного первичного закрытия.

Малый размер пузырной площадки (микроцистис), фиброзные изменения стенки, отсутствие эластичности и полипозные разрастания не позволяют осуществить функциональное восстановление, значительно повышая риск осложнений. Поэтому для адекватной оценки тяжести порока большинство авторов рекомендуют проводить предоперационный осмотр под наркозом, поскольку глубина погружения мочевого пузыря в таз не может быть качественно оценена при плаче и напряжении передней брюшной стенки [21].

Верхние мочевыводящие пути. Аномальное строение верхних мочевыводящих путей при ЭМП встречается

редко. В отчете А.А. Стец и соавт. 462 первичным пациентам с ЭМП выполнено ультразвуковое обследование органов мочеполовой системы, при этом 13 (2,8 %) из них имели почечную аномалию. Самым распространенным пороком развития было удвоение собирательной системы (6 пациентов); также были отмечены гипоплазия или отсутствие почки (3 пациента), тазовая дистопия почки (2 пациента), обструкция лоханочно-мочеточникового соединения (1 пациент) и поликистозная дисплазия почки (1 пациент) [22].

Анатомия терминального отдела мочеточников отличается от стандартной за счет аномалии строения тазового дна. Дугласово пространство между мочевым пузырем и прямой кишкой увеличено, что заставляет мочеточник, изменяя направление, опускаться латерально вниз, поперек истинного таза. В связи с этим частота возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса после закрытия мочевого пузыря при экстрофии стремится к 100 %. Поэтому при проведении реконструкции шейки мочевого пузыря, направленной на формирование механизма удержания, требуется реимплантация мочеточников, так как рецидивирующие атаки пиелонефрита могут значимо повлиять на функцию почечной паренхимы [23].

Опорно-двигательная система. Наиболее очевидным отклонением опорно-двигательной системы в комплексе порока ЭМП всегда считалось расщепление лобкового симфиза с формированием характерного диастаза между лонными костями. Однако благодаря современной визуализации с использованием трехмерной компьютерной томографии удалось выявить ранее неизвестные ротационные и пространственные аномалии.

Ротационные аномалии:

- внешнее вращение задней части таза/крыльев подвздошной кости;
- наружная ротация переднего тазового сегмента;
- коронарная ротация крестцово-подвздошного сустава;
- ретроверсия (разворот назад) вертлужной впадины;
- сближение крыльев подвздошной кости;
- ретроверсия бедра [24].

Размерные аномалии:

- увеличенный диастаз костей лона;
- укороченный передний лобковый сегмент (на 30 %);
- увеличенное расстояние между трехлучевыми хрящами [24].

Ротационная деформация таза с увеличенным диастазом лонных костей ведет к укорочению полового члена. Наружная ротация и боковое смещение безымянных костей объясняют увеличенное расстояние между бедрами, походку вразвалку и вращение нижних конечностей наружу.

Сравнение трехмерной МРТ у детей с ЭМП до закрытия с данными здоровых детей контрольной группы показало, что группа мышц *levator ani* имела менее куполообразную и более неравномерную форму при экстрофии [25]. А.А. Стец и соавт. использовали трехмерную МРТ для оценки состояния таза до и после первичного закрытия. Предоперационная и послеоперационная МРТ показали, что закрытие изменяет форму таза с коробковидной конфигурации на форму, более схожую с повернутым внутрь гамаком, перераспределяет значительную часть группы леваторов в передний отдел и способствует сглаживанию контура тазового дна [26]. В связи с этим многие авторы сходятся во мнении, что восстановление физиологической формы таза оправданно, несмотря на риски осложнений и длительный реабилитационный период. Сведение костей позволяет добиться перераспределения мышц тазового дна, что может положительно сказаться на функции удержания мочи, способствует удлинению кавернозных тел и позволяет более адекватно распределить механические силы, что необходимо для нормализации походки и анатомичного роста костей [27].

Аномалии брюшной стенки и колоректальные аномалии. Частое возникновение косых паховых грыж объясняется расширенными внутренними и внешними паховыми кольцами и отсутствием наклона пахового канала. В обзоре J.A. Connolly и соавт. сообщается о наличии паховых грыж у 81,8 % мальчиков и 10,5 % девочек при обследовании 181 ребенка с ЭМП. Как правило, грыжа устраняется в ходе первичного закрытия путем иссечения грыжевого мешка и восстановления поперечной фасции и мышечного дефекта, чтобы предотвратить рецидив или возникновение прямой паховой грыжи. Контралатеральная сторона также должна быть ревизована, поскольку частота двустороннего поражения составляет 81,8 % [28]. Данные, приведенные по группе из 136 закрытий экстрофии, продемонстрировали, что, если при закрытии выполняется остеотомия таза, частота возникновения паховых грыж ниже и риск рецидива после пластики также значительно снижается [29].

Колоректальные аномалии встречаются примерно у 2 % пациентов с ЭМП, чаще всего это проявляется в виде атрезии ануса, стеноза прямой кишки или выпадения прямой кишки [30].

Диагностика и лечение

Пренатальная диагностика. К сожалению, даже с учетом использования современных методов ультразвуковой диагностики диагноз ЭМП часто трудно определить пренатально. J.P. Gearhart и соавт. опубликовали обзор 25 пренатальных ультразвуковых наблюдений новорожденных с ЭМП. Наиболее информативными оказались следующие характеристики:

- отсутствие наполнения мочевого пузыря;
- низкорасположенный пупок;
- разведение ветвей лобковых костей;
- миниатюрные гениталии;
- образование в нижней части живота, которое увеличивалось в размерах по мере прогрессирования беременности и увеличения в размерах внутрибрюшных органов [31].

В случае, если порок выявлен на позднем сроке и прерывание беременности невозможно по медицинским показаниям или по желанию родителей, то основной задачей пренатальной диагностики ЭМП становится информирование родителей относительно рисков и перспектив этого состояния. Наличие специализированных центров по лечению экстрофии, где медицинский персонал имеет опыт реконструктивной пластики порока и ведения реабилитационного периода, значительно повышает шансы на успех лечения этого заболевания. Также важно помнить о необходимости психологической поддержки, в которой нуждаются родители при рождении ребенка с таким врожденным дефектом [2].

Хирургическая реконструкция мочевого пузыря. Принимая решение о необходимости и объеме оперативного вмешательства, прежде всего необходимо провести качественную и подробную оценку состояния пузырной площадки. Успех лечения экстрофии напрямую зависит от размеров, функциональной емкости и эластичности стенки мочевого пузыря. При этом выполнение стандартного протокола функционального закрытия не может быть осуществлено на мочевом пузыре малых размеров, с фиброзно-измененной стенкой без необходимой эластичности и покрытой полипозными разрастаниями слизистой [17, 21]. В таком случае у пациентов с ЭМП и микроцистисом оперативное лечение может быть отложено на 6–12 мес, так как отсрочка первичного закрытия по показаниям не ставит под угрозу рост мочевого пузыря, в то время как решение закрыть пузырную площадку в неподходящих условиях может привести к расхождению швов и недержанию мочи в будущем [18, 32, 33]. Если мочевой пузырь не увеличивается до достаточного размера для закрытия через 6–12 мес, могут рассматриваться другие варианты лечения, включающие иссечение мочевого пузыря с формированием кишечного кондуита.

Одно из первых описаний хирургической техники лечения пациентов с ЭМП, совмещенной с остеотомией, было предложено Т.Н. Sweetser и соавт. в 1952 г. [34]. В методике лечения, предложенной авторами, двусторонняя остеотомия подвздошных костей выполнялась за 4–6 дней до основного этапа закрытия мочевого пузыря, при этом коррекция эписпадии проводилась как отдельная процедура. Формирование механизма удержания мочи ограничивалось мобилизацией мышечных волокон интрасимфизарного

сочленения и оборачиванием их вокруг уретры во время закрытия для увеличения сопротивления.

Начиная с 1970-х годов рядом авторов был рекомендован поэтапный подход к функциональному закрытию мочевого пузыря, включающий 3 отдельных этапа:

- закрытие мочевого пузыря и брюшной стенки;
- реконструкция шейки мочевого пузыря и формирование антирефлюксного механизма;
- коррекция эписпадии [35–37].

Предложены и другие методы лечения новорожденных с ЭМП. J.H. Kelly рекомендовал поэтапное восстановление, при котором не используется остеотомия и выполняется 2-й этап «радикальной мобилизации мягких тканей» перед последующим восстановлением уретры [38]. Эта процедура была описана как улучшенная техника операции, предложенной J.E. Ansell, которая включала в себя многоэтапное восстановление: 1-й этап – закрытие мочевого пузыря и пластика грыж в периоде новорожденности; 2-й этап – в возрасте от 3 до 6 мес реконструкция проксимального отдела уретры с ассоциированной сфинктерной тканью, удлинением полового члена и пеноскротальной уретростомией у мальчиков; 3-й этап – восстановление пеноскротальной гипоспадии примерно в возрасте 3 лет [39]. Уникальные аспекты относятся ко 2-му этапу, на котором выполняется более радикальная мобилизация мышц тазового дна. Рассекается в том числе надкостница седалищной кости и лобка, где располагаются места прикрепления произвольных и непроизвольных мышц сфинктера. Мышцы оборачиваются вокруг реконструированной проксимальной части уретры в попытке обеспечить механизм удержания мочи.

Операция Mainz. Уретеросигмостомию у пациентов с ЭМП стали использовать в качестве метода выбора при первичном закрытии экстрофии [2]. Начиная с 1964 г. эту технику применяли у всех новорожденных с экстрофией, независимо от размера пузырной площадки при рождении. Оставшийся фрагмент мочевого пузыря удаляли или превращали в небольшую емкость для семенной жидкости, одновременно с пластикой полового члена [40]. R. Stein рекомендовал уретеросигмостомию в периоде новорожденности с закрытием брюшной стенки и мочевого пузыря [41]. В более поздних работах этот метод неоднократно подвергался критике в связи с высокой частотой обострения пиелонефрита и прогрессирующим снижением почечной функции у этих детей [42]. Кроме того, ряд авторов описывали большой процент малигнизации – появления новообразований кишечника при долгосрочном наблюдении за данной группой пациентов [43].

Полная первичная пластика при экстрофии (complete primary repair of bladder, CPRE). J.P. Gearhart, а позднее R. Grady и M.E. Mitchell предложили комбинировать первичное закрытие мочевого пузыря при ЭМП

с восстановлением полового члена в периоде новорожденности [31, 44]. Этот метод был предложен, прежде всего, чтобы снизить болевые ощущения у ребенка и затраты, связанные с необходимостью нескольких оперативных вмешательств. CPRE — комплексный метод восстановления, сочетающий стандартное закрытие мочевого пузыря с техникой пластики полового члена, применяемой при коррекции эписпадии. Целью этой техники является сокращение количества процедур, необходимых для реконструкции и достижения эффекта удержания мочи без дополнительной пластики шейки мочевого пузыря [44]. После классического этапа мобилизации и выделения стенок мочевого пузыря начинается этап пластики полового члена, представляющий наибольший интерес. Выполняется диссекция, мобилизация тканей пениса на 3 компонента: правое и левое кавернозные тела с соответствующими им половинами головки полового члена и треугольная уретральная площадка с соответствующим спонгиозным телом. Уретра проводится между кавернозными телами на вентральную поверхность, в положение гипоспадии. Кавернозные тела сопоставляются и сшиваются по средней линии узловыми швами. Кожная пластика аналогична стандартной пластике при гипоспадии.

В настоящее время появились результаты группы мальчиков, перенесших одномоментную реконструкцию (закрытие мочевого пузыря и коррекцию эписпадии) в младенчестве. A.D. Baird с соавт. проанализировали осложнения, полученные при лечении 19 пациентов после CPRE [45]. Помимо нескольких эпизодов расхождения послеоперационной раны, они отмечают достаточно большое количество осложнений, связанных с нарушением кровоснабжения полового члена: полная потеря кавернозного тела (2 пациента), частичная потеря головки полового члена (7 пациентов), потеря уретры (5 пациентов), потеря кожи полового члена (3 пациента). На основании полученных данных авторы делают вывод, что ввиду высоких рисков осложнений данная процедура может быть выполнена хирургами с большим опытом лечения экстрофии у тщательно отобранной группы пациентов. В ходе отбора следует учитывать размер и длину полового члена, глубину уретральной борозды и размер пузырной площадки у первичных пациентов и рубцовые изменения тканей у повторных пациентов.

Подход Schrott—Erlangen. К.М. Schrott и соавт. рекомендовали закрытие мочевого пузыря, реимплантацию мочеточника, коррекцию эписпадии и реконструкцию шейки мочевого пузыря в периоде новорожденности [40]. Метод первичного закрытия был предложен Erlangen, модифицирован G. Schrott и соавт. Согласно методу, если пузырная площадка имеет адекватный размер, то «полная» реконструкция должна проводиться в возрасте 8 нед. Если размер площадки ново-

рожденного слишком мал, то выполняется первичное закрытие мочевого пузыря, ревизия паховых каналов с 2 сторон, сведение лона, коррекция эписпадии, без остеотомии. При классической «полной» пластике по Erlangen мочевого пузыря закрывается одновременно с двусторонней реимплантацией мочеточников, пластикой шейки мочевого пузыря, двусторонней ревизией паховых каналов, коррекцией эписпадии, сведением лона и установкой эпидурального катетера на 5 дней, без остеотомии. Выполнение остеотомии автор рекомендует только при экстрофии клоаки или рецидиве ЭМП [40]. Катamnестическое исследование длительностью почти 20 лет показало, что у 10 из 16 пациентов отмечались удержание мочи и сохранная функция почек, не потребовавшие повторной пластики шейки мочевого пузыря [46].

Этапная реконструкция ЭМП (modern staged repair of bladder exstrophy, MSRE). A.D. Baird и соавт. приводят результаты лечения 189 пациентов с ЭМП за период с 1988 по 2004 г. с длительностью наблюдения не менее 5 лет [47]. Основная цель 1-го этапа функционального закрытия состоит в том, чтобы преобразовать ЭМП в тотальную эписпадию с уретрой, доходящей до проксимальной части или середины ствола полового члена. Помимо классического этапа выделения стенки мочевого пузыря, авторы отмечают необходимость глубокой диссекции мягких тканей, мобилизации шейки мочевого пузыря, задней уретры и лобковых костей и не рекомендуют пересечение уретральной пластинки, кроме случаев выраженной дорсальной деформации полового члена. Внимание акцентируется на необходимости глубокого погружения мобилизованных шейки мочевого пузыря и задней уретры в полость малого таза до сведения костей лона. Удлинение полового члена достигается за счет двустороннего обнажения кавернозных тел и частичного освобождения их от мест крепления к поддерживающим связкам лобковых ветвей, коррекции деформации — иссечения хорды и изменения угла наклона, перемещения кавернозных тел. Однако важно понимать, что истинного удлинения полового члена при этом не происходит. Шейка мочевого пузыря свободно ушивается на катетере 12 Fr, который затем удаляется. Коррекция эписпадии проводится в возрасте 6–12 мес после стимуляции тестостероном, а восстановление шейки мочевого пузыря — в возрасте 4–5 лет, когда ребенок имеет адекватный объем мочевого пузыря и готов участвовать в программе послеоперационной адаптации мочеиспускания. Авторы настаивают на том, что техники реконструкции по Erlangen, Kelly и CPRE, а также предложенную R. Grady и M.E. Mitchell, нельзя считать однозначно эффективными, поскольку отчеты показали необходимость повторной пластики шейки мочевого пузыря у многих пациентов [48–50].

Остеотомия. Остеотомия таза является одним из наиболее эффективных методов устранения диастаза

лонных костей, сопоставления мышц и апоневроза передней брюшной стенки, приближения тазового дна к состоянию, близкому к анатомически правильному.

Остеотомия, выполненная в ходе первичного закрытия, дает несколько преимуществ:

- сближение симфиза с меньшим натяжением при закрытии брюшной стенки без необходимости использования фасциальных лоскутов;
- размещение заднего пузырно-уретрального комплекса глубоко внутри тазового кольца, что увеличивает экскреторное сопротивление мочевого пузыря;
- приведение больших мышц тазового дна к средней линии, где они могут поддерживать шейку мочевого пузыря и помогать в конечном итоге контролировать мочеиспускание.

Возраст, после которого выполнение первичного закрытия без остеотомии недопустимо, колеблется, по данным ряда авторов, от 72 ч до 1–2 мес. Также вне зависимости от возраста требуется обязательное исследование костей таза на податливость и возможность сведения под наркозом. Если существуют хотя бы небольшие сомнения, следует выполнить остеотомию.

Наиболее часто в настоящее время используются двусторонняя передняя безымянная и вертикальная подвздошная остеотомия. Легкость сближения, получаемая благодаря этой комбинированной остеотомии, уменьшает натяжение по средней линии при ушивании передней брюшной стенки и заметно снижает частоту расхождения и пролапса мочевого пузыря. После сведения лона с помощью остеотомии некоторые пациенты могут самостоятельно начинать и останавливать мочеиспускание, имеют сухие интервалы, а в некоторых случаях становятся абсолютно континентными (способными удерживать мочу) [21, 31].

Применяют различные методы иммобилизации после остеотомии (в зависимости от возраста пациента):

- тугое бинтование;
- кокситная повязка;
- модифицированное вытяжение по Блаунту;
- модифицированное вытяжение по Баку (используется в сочетании с устройством внешней фиксации);
- устройство внешней фиксации.

Выполнение остеотомии имеет целый ряд технических особенностей и рисков осложнений, требует привлечения профильных специалистов (травматологов-ортопедов) и большого опыта исполнения. В противном случае риск таких осложнений, как интраоперационные

кровотечения, деформации таза, асимметрия длины конечностей, и рецидивовкратно возрастает. Кроме того, необходимо отметить, что даже выполнение остеотомии и мобилизации костей таза не всегда гарантирует полную лобковую аппроксимацию (сведение), а увеличение межлонного диастаза наблюдается практически у всех детей по мере роста [51–53]. Вероятно, это обусловлено недоразвитием лонных костей – укорочением переднего лобкового сегмента, описанного P.D. Sponseller и соавт. [24].

Возможно поэтому, невзирая на ряд очевидных преимуществ приведения формы таза к более физиологической путем сведения лонных костей, ряд авторов остаются приверженцами проведения реконструктивной пластики без остеотомии, за счет использования перемещенных лоскутов, более глубокой мобилизации мягких тканей и иммобилизации пациента [51, 54, 55]. В частности, В.В. Николаевым и соавт. представлены результаты 34 случаев отсроченного первичного закрытия без аппроксимации (сведения) лонных костей в возрасте от 1 мес до 15 лет, расцененные как успешные в 100 % случаев [55].

Заключение

Большое количество публикаций авторов всего мира, различия во взглядах и подходах к технике хирургической коррекции, ведению послеоперационного периода и оценке успешности лечения говорят о том, что ЭМП до сих пор остается одним из самых сложнокорректируемых пороков мочеполовой системы. И хотя хирургам не всегда удается достичь консенсуса по тактике лечения, большинство авторов сходятся во мнении, что успех лечения ЭМП зависит от нескольких ключевых параметров:

- исходно достаточные размеры пузырной площадки;
- отсутствие сочетанных пороков развития;
- обеспечение адекватной деривации мочи, иммобилизации в послеоперационном периоде;
- большой опыт операционной бригады и лечащего врача в коррекции урогенитальных пороков.

Очевидно, что неудача при первичном закрытии мочевого пузыря сильно снижает шансы на благоприятный исход и приемлемое качество жизни пациента (достаточная емкость мочевого пузыря, удержание мочи, эстетический внешний вид). В связи с этим особенно остро встают вопросы необходимости качественной пренатальной диагностики, адекватной оценки состояния, сортировки новорожденных пациентов и наличия высококлассных профильных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feneley M., Gearhart J.P. A history of bladder and cloacal exstrophy [abstract]. American Urological Association Annual Meeting, May 1, 2000, Anaheim, California.
2. Gearhart J.P., Di Carlo H.N. Exstrophy-epispadias complex. In: Partin A.W., Wein A.J., Kavoussi L.R. et al. Campbell Walsh Wein Urology, E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020. Pp. 528–580.
3. Nelson C.P., Dunn R.L., Wei J.T. Contemporary epidemiology of bladder exstrophy in the United States. *J Urol* 2005;173(5):1728–31. DOI: 10.1097/01.ju.0000154821.21521.9b
4. Siffel C., Correa A., Amar E. et al. An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(4):321–2. DOI: 10.1002/ajmg.c.30316
5. Shapiro E., Lepor H., Jeffs R.D. The inheritance of the exstrophy-epispadias complex. *J Urol* 1984;132(2):308–10. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49605-4
6. Ives E., Coffey R., Carter C.O. A family study of bladder exstrophy. *J Med Genet* 1980;17(2):139–41. DOI: 10.1136/jmg.17.2.139
7. Wood H.P., Trock B.P., Gearhart J.P. *In vitro* fertilization and the cloacal-bladder exstrophy-epispadias complex: is there an association? *J Urol* 2003;169(4):1512–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000054984.76384.66
8. Muecke E.C. The role of the cloacal membrane in exstrophy: the first successful experimental study. *J Urol* 1964;92(6):659–68. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)64028-x
9. Ambrose S.S., O'Brien D.P. 3rd. Surgical embryology of the exstrophy-epispadias complex. *Surg Clin North Am* 1974;54(6):1379–90. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)40493-7
10. Mildenerberger H., Kluth D., Dziuba M. Embryology of bladder exstrophy. *J Pediatr Surg* 1988;23(2):166–70. DOI: 10.1016/s0022-3468(88)80150-7
11. Beaudoin S., Simon L., Bargy F. Anatomical basis of the common embryological origin for epispadias and bladder or cloacal exstrophy. *Surg Radiol Anat* 1997;19(1):11–6. DOI: 10.1007/BF01627728
12. Silver R.I., Yang A., Ben-Chaim J. et al. Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction. *J Urol* 1997;157(3):999–1003. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65131-0
13. Dunn E.A., Kasprenski M., Facciola J. et al. Anatomy of classic bladder exstrophy: MRI findings and surgical correlation. *Curr Urol Rep* 2019;20(9):48. DOI: 10.1007/s11934-019-0916-2
14. Perovic S.V., Djinovic R.P. New insight into surgical anatomy of epispadiac penis and its impact on repair. *J Urol* 2008;179(2):689–95; discussion 695–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.105
15. Schlegel P.N., Gearhart J.P. Neuroanatomy of the pelvis in an infant with cloacal exstrophy: a detailed microdissection with histology. *J Urol* 1989;141(3):583–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40901-3
16. Stein R., Hohenfellner K., Fisch M. et al. Social integration, sexual behaviour and fertility in patients with bladder exstrophy – a long-term follow up. *Eur J Pediatr* 1996;155(8):678–83. DOI: 10.1007/BF01957152
17. Рудин Ю.Э., Соколов Ю.Ю., Рудин А.Ю. и др. Объем операции при первичном закрытии мочевого пузыря у детей с экстропией мочевого пузыря. *Детская хирургия* 2020;24(1):21–8. DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-1-21-28
Rudin Yu.E., Sokolov Yu.Yu., Rudin A.Yu. et al. Volume of surgery in the primary closure of bladder in children with bladder exstrophy. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery* 2020;24(1):21–8. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-1-21-28
18. Рудин Ю.Э., Соколов Ю.Ю., Рудин А.Ю. и др. Отсроченное первичное закрытие мочевого пузыря у детей с экстропией и микроцистисом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;4:146–54. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-146-154
19. Rudin Yu.E., Sokolov Yu.Yu., Rudin A.Yu. et al. Delayed primary bladder's closure in children with exstrophy, microcystis. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;4:146–54. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-146-154
20. Shapiro E., Jeffs R.D., Gearhart J.P., Lepor H. Muscarinic cholinergic receptors in bladder exstrophy: insights into surgical management. *J Urol* 1985;134(2):308–10. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)47139-4
21. Mathews R.I., Wills M., Perlman E., Gearhart G.P. Neural innervation of the newborn exstrophic bladder: an immunohistochemical study. *J Urol* 1999;162(2):506–8.
22. Gearhart J.P., Jeffs R.D. The bladder exstrophy-epispadias complex. In: Campbell's urology, 3rd edn. Ed. by P.C. Walsh et al. Philadelphia, 1998.
23. Stec A.A., Baradaran N., Schaeffer A. et al. The modern staged repair of classic bladder exstrophy: a detailed postoperative management strategy for primary bladder closure. *J Pediatr Urol* 2012;8(5):549–55. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.09.007
24. Schaeffer A.J., Stec A.A., Baradaran N. et al. Preservation of renal function in the modern staged repair of classic bladder exstrophy. *J Pediatr Urol* 2013;9(2):169–73. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.01.014
25. Sponseller P.D., Bisson L.J., Gearhart J.P. et al. The anatomy of the pelvis in the exstrophy complex. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(2):177–89. DOI: 10.2106/00004623-199502000-00003
26. Williams A.M., Solaiyappan M., Pannu H.K. et al. 3-dimensional magnetic resonance imaging modeling of the pelvic floor musculature in classic bladder exstrophy before pelvic osteotomy. *J Urol* 2004;172(4 Pt 2):1702–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000140212.56826.4c
27. Stec A.A., Tekes A., Ertan G. et al. Evaluation of pelvic floor muscular redistribution after primary closure of classic bladder exstrophy by 3-dimensional magnetic resonance imaging. *J Urol* 2012;188(4 Suppl):1535–42. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.039
28. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Чекериди Ю.Э. и др. Способы коррекции экстропии мочевого пузыря у детей. *Детская хирургия* 2009;4:18–22.
Rudin Yu.E., Marukhnenko D.V., Chekeridy Yu.E. et al. Methods for the correction of bladder exstrophy in children. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery* 2009;4:18–22. (In Russ.).
29. Connolly J.A., Peppas D.S., Jeffs R.D., Gearhart J.P. Prevalence in repair of inguinal hernias in children with bladder exstrophy. *J Urol* 1995;154(5):1900–1.
30. Lavien G., Di Carlo H.N., Shah B.B. et al. Impact of pelvic osteotomy on the incidence of inguinal hernias in classic bladder exstrophy. *J Pediatr Surg* 2014;49(10):1496–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.012
31. Stec A.A., Baradaran N., Tran C., Gearhart J.P. Colorectal anomalies in patients with classic bladder exstrophy. *J Pediatr Surg* 2011;46(9):1790–3. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.019
32. Gearhart J.P., Ben-Chaim J., Jeffs R.D., Sanders B.C. Criteria for the prenatal diagnosis of classic bladder exstrophy. *Obstet Gynecol* 1995;85(6):961–4. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00069-4
33. Baradaran N., Cervellione R.M., Stec A.A., Gearhart J.P. Delayed primary repair of bladder exstrophy: ultimate effect on growth. *J Urol* 2012;188(6):2336–41. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.037
34. Ferrara F., Dickson A.P., Fishwick J. et al. Delayed exstrophy repair (DER) does not compromise initial bladder development. *J Pediatr Urol* 2014;10(3):506–10. DOI: 10.1016/j.jpuro.2013.10.026
35. Sweetser T.H., Chisholm T.C., Thompson W.H. Exstrophy of the urinary bladder: discussion of anatomical and surgical principles applicable to its repair, with a preliminary report of a case. *Minn Med* 1952;35(7):654–7.

35. Cendron J. [Bladder reconstruction. Method derived from that of Trendelenbourg (In French)]. *Ann Chir Infant* 1971;12(6):371–81.
36. Jeffs R.D., Charrios R., Mнай M. et al. Primary closure of the exstrophied bladder. In: *Current controversies in urologic management*. Ed. by R. Scott. Philadelphia: WB Saunders, 1972. P. 235.
37. Williams D.I., Keaton J. Vesical exstrophy: twenty years' experience. *Br J Surg* 1973;60:203.
38. Kelly J.H. Vesical exstrophy: repair using radical mobilisation of soft tissues. *Pediatr Surg Int* 1995;10(5):298–304.
39. Ansell J.E. Exstrophy and epispadias. In: *Urologic surgery*. Ed. by J.F. Glenn. Philadelphia: JB Lippincott, 1983. 647 p.
40. Schrott K.M., Siegel A., Schrott G. Fruhzeitige total rekonstruktion der blasenexstrophie. In: *Deutschland urology (vol. 35)*. Ed. by R. Rodeck. Berlin: Springer, 1984. Pp. 383–386.
41. Stein R., Fisch M., Black P., Hohenfellner R. Strategies for reconstruction after unsuccessful or unsatisfactory primary treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias. *J Urol* 1999;161(6):1934–41.
42. Gobet R., Weber D., Renzulli P., Kellenberger C. Long-term follow up (37–69 years) of patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: uro-nephrological outcome. *J Pediatr Urol* 2009;5(3):190–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2008.11.007
43. Spence H.M., Hoffman W.W., Fosmire G.P. Tumour of the colon as a late complication of ureterosigmoidostomy for exstrophy of the bladder. *Br J Urol* 1979;51(6):466–70. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1979.tb03580.x
44. Grady R., Mitchell M.E. Complete primary repair of exstrophy. *J Urol* 1999;162(4):1415–20.
45. Baird A.D., Mathews R.L., Gearhart J.P. The use of combined bladder and epispadias repair in boys with classic bladder exstrophy: outcomes, complications and consequences. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1421–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000173127.81878.2b
46. Ebert A.K., Schott G., Bals-Pratsch M. et al. Long-term follow-up of male patients after reconstruction of the bladder-exstrophy-epispadias complex: psychosocial status, continence, renal and genital function. *J Pediatr Urol* 2010;6(1):6–10. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.06.002
47. Baird A.D., Nelson C.P., Gearhart J.P. Modern staged repair of bladder exstrophy: a contemporary series. *J Pediatr Urol* 2007;3(4):311–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.09.009
48. Gargollo P., Hendren W.H., Diamond D.A. et al. Bladder neck reconstruction is often necessary after complete primary repair of exstrophy. *J Urol* 2011;185(6 Suppl):2563–71. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.024
49. Gearhart J.P., Baird A.D. The failed complete repair of bladder exstrophy: insights and outcomes. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1669–72; discussion 1672–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000175994.35468.2f
50. Shoukry A., Ziada A., Morsi H. et al. Outcome of complete primary bladder exstrophy repair: single-center experience. *J Pediatr Urol* 2009;5(6):496–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.03.015
51. Borer J.G. Are osteotomies necessary for bladder exstrophy closure? *J Urol* 2014;191(1):13–4. DOI: 10.1016/j.juro.2013.10.048
52. Manyevitch R., Dunn E., Zaman M.H. et al. Volumetric and acetabular changes in the bony pelvis associated with primary closure of classic bladder exstrophy. *J Pediatr Urol* 2020;16(6):832e1–e9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.08.028
53. Nikolaev V.V. A less invasive technique for delayed bladder exstrophy closure without fascia closure and immobilisation: can the need for prolonged anaesthesia be avoided? *Pediatr Surg Int* 2019;35(11):1317–25. DOI: 10.1007/s00383-019-04530-0
54. Ebert A.K., Rösch W. Paediatric urology: is osteotomy necessary for primary exstrophy closure? *Nat Rev Urol* 2013;10(11):625–6. DOI: 10.1038/nrurol.2013.237
55. 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;11(4):445–54. DOI: 10.17816/psaic1031
Nikolaev V.V., Demin N.V., Ladygina E.A. Delayed surgical treatment of children with exstrophy without approximation of the pubic bones, the use of displaced flaps and immobilization of the patient. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(4):445–54. (In Russ.). DOI: 10.17816/psaic1031

Вклад авторов

А.Ю. Рудин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание и редактирование текста статьи;

Ю.Э. Рудин: разработка концепции и дизайна исследования, обработка данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Ю.Ю. Соколов: утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Rudin: development of the concept and design of the study, data collection and processing, writing and editing of the article;

Yu.E. Rudin: development of the concept and design of the study, data processing, editing of the article, approval of the final version of the article;

Yu.Yu. Sokolov: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Рудин / A.Yu. Rudin: <https://orcid.org/0000-0002-8098-6441>

Ю.Э. Рудин / Yu.E. Rudin: <https://orcid.org/0000-0001-5973-615X>

Ю.Ю. Соколов / Yu.Yu. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.09.2022. **Принята к публикации:** 20.10.2022.

Article received: 18.09.2022. **Accepted for publication:** 20.10.2022.

Фрагментация ДНК в сперматозоидах у мужчин, вакцинированных препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)

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

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

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

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1;

⁴Российский университет дружбы народов (РУДН); Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

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

Цель исследования – сравнительный анализ спермиологических показателей и фрагментации ДНК в сперматозоидах (ФДС) у мужчин, вакцинированных препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), и у невакцинированных мужчин.

Материалы и методы. Проанализированы показатели спермограмм и индекс ФДС в образцах эякулята у 122 мужчин, среди которых 28 мужчин прошли вакцинацию препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Участники исследования не имели в анамнезе коронавирусной инфекции COVID-19. Вакцинированные пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 10$) – мужчины, срок между полной (2 курса препарата) вакцинацией которых и сдачей эякулята не превышал 75 дней, и 2-я группа ($n = 18$) – мужчины, срок между вакцинацией которых и сдачей эякулята превышал 75 дней. Невакцинированные мужчины составили группу сравнения (3-я группа, $n = 94$). Стандартное спермиологическое исследование выполнено согласно рекомендациям общепринятого лабораторного Руководства Всемирной организации здравоохранения (2010). ФДС оценивали методом флуоресцентного мечения одно- и двунитевых разрывов ДНК (TUNEL).

Результаты. Показатель общего количества сперматозоидов в 1-й группе составил 265 ± 75 млн, во 2-й группе – 355 ± 67 млн, в 3-й группе III – 304 ± 26 млн. Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов составило: в 1-й группе – $18,5 \pm 1,9$ %, во 2-й группе – $23,2 \pm 3,0$ %, в 3-й группе – $18,2 \pm 1,1$ %. Количество морфологически нормальных сперматозоидов: в 1-й группе – $4,0 \pm 0,5$ %, во 2-й группе – $5,8 \pm 0,9$ %, в 3-й группе – $4,1 \pm 0,3$ %. Лучшее качество эякулята выявлено у пациентов 2-й группы, однако статистически значимых различий в показателях спермограмм среди групп пациентов не получено. Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК (индекс ФДС) в 1-й группе варьировало от 4,6 до 31,4 %, во 2-й группе – от 0,8 до 36,5 %, в 3-й группе (сравнения) – от 1,3 до 39,8 %. Среднее количество гамет с разрывами ДНК в 1-й группе ($12,5 \pm 2,4$ %) было большим, чем во 2-й группе ($10,9 \pm 2,0$ %) и в группе сравнения ($10,5 \pm 0,7$ %), но без статистически значимого различия. Доля пациентов, у которых индекс ФДС превышал референсное значение (≤ 15 %), в 1, 2, 3-й группах составила 20, 22 и 18 % соответственно. У 3 из 6 пациентов с повышенным индексом ФДС из 1-й и 2-й групп данный показатель превышал референсные значения и до вакцинации.

Заключение. Значимого влияния вакцинации препаратом Спутник V на уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах у мужчин не выявлено.

Ключевые слова: фрагментация ДНК, вакцинация, Спутник V, COVID-19, мужская фертильность, сперматозоиды, эякулят

Для цитирования: Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А. и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах у мужчин, вакцинированных препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):64–73. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-64-73

Sperm DNA fragmentation in men vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

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

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

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

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

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

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

Aim. To perform comparative analysis of sperm characteristics and DNA fragmentation in men vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V) and unvaccinated men.

Materials and methods. Characteristics of semen analysis and DNA fragmentation index in ejaculate samples of 122 men, 28 of whom were vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V), were analyzed. Study participants did not have history of coronavirus infection COVID-19. Vaccinated patients were divided into 2 groups: group 1 ($n = 10$) included patients for whom the time between full vaccination (2 doses of the vaccine) and ejaculate sampling was shorter than 75 days; and the group 2 ($n = 18$) included patients for whom the time between vaccination and ejaculate sampling was longer than 75 days. Unvaccinated men comprised the control group (group 3, $n = 94$). Standard semen analysis was performed in accordance with the accepted laboratory guidelines of the World Health Organization (2010). DNA fragmentation was evaluated using fluorescent labelling of single- and double-strand DNA breaks (TUNEL).

Results. Total sperm count in the group 1 was 265 ± 75 million, in the group 2 – 355 ± 67 million, in the group 3 – 304 ± 26 million. Progressive motile (PR) sperm in the group 1 was $18.5 \pm 1.9\%$, in the group 2 – $23.2 \pm 3.0\%$, in the group 3 – $18.2 \pm 1.1\%$. Normal sperm morphology in the group 1 was $4.0 \pm 0.5\%$, in the group 2 – $5.8 \pm 0.9\%$, in the group 3 – $4.1 \pm 0.3\%$. The best ejaculate quality was observed in patients of the group 2, however, no statistically significant differences in semen analysis characteristics between the groups were found. Percentage of sperm with fragmented DNA (DNA fragmentation index, DFI) in the group 1 varied between 4.6 and 31.4%, in the group 2 between 0.8 and 36.5%, in the group 3 (control) between 1.3 and 39.8%. Mean number of germ cells with DNA breaks in the group 1 ($12.5 \pm 2.4\%$) was higher than in the group 2 ($10.9 \pm 2.0\%$) and control group ($10.5 \pm 0.7\%$), but with no statistical significance. Percentage of patients with DNA fragmentation index above the reference value ($\leq 15\%$) in the groups 1, 2 and 3 was 20, 22 and 18% respectively. In 3 of 6 patients with increased DFI in the groups 1 and 2, this value was above the reference level even before vaccination.

Conclusion. No significant effect of vaccination with Sputnik V on sperm DNA fragmentation level in men was observed.

Keywords: DNA fragmentation, vaccination, Sputnik V, COVID-19, male fertility, sperm, ejaculate

For citation: Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A. et al. Sperm DNA fragmentation in men vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):64–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-64-73

Введение

Фрагментация ДНК в сперматозоидах (ФДС) – часто встречающееся нарушение целостности наследственного материала (хроматина) в мужских гаметах, представляющее собой одно- и двуцепочечные разрывы молекулы ДНК. Нарушение целостности ДНК, аномалии компактизации и ремоделирования хроматина и эпигенетических модификаций в созревающих мужских половых клетках снижают фертильные свойства сперматозоидов, могут негативно влиять на состояние и экспрессию отцовского генома на ранних этапах эмбрионального развития, приводя к нарушению развития эмбриона и формированию blastocysts. Поэтому повышенное количество (%) половых клеток с разрывами ДНК снижает вероятность зачатия естественным путем, а также наступления беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ), повышает риск ранних репродуктивных потерь, невынашивания беременности [1, 2].

К основным механизмам, оказывающим негативное влияние на целостность ДНК сперматозоидов, относят нарушение сперматогенеза различной этиологии, дефекты созревания (ремоделирования) хроматина в мужских половых клетках, варикоцеле, активированный апоптоз, окислительный стресс и другие патогенные факторы [3, 4]. Установлено, что повышенный индекс ФДС часто связан с недостаточным содержанием в созревающих мужских половых клетках специальных нуклеопротеидных белков – протаминов, защищающих молекулу ДНК от внешних повреждений [2].

Последние 3 года (2020–2022 гг.) ознаменованы пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 и сопутствующим проведением массовой вакцинации населения. В России с этой целью широко используется отечественный препарат Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), разработанный в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи [5, 6]. В настоящее время по всему миру проводят пост-регистрационные исследования вакцин против вируса



SARS-CoV-2 в целях дополнительного сбора данных о безопасности используемых препаратов, в том числе об их влиянии на репродуктивную систему, гаметогенез и фертильность у человека.

Целью настоящего исследования является анализ показателей спермограмм и ФДС у мужчин после вакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных стандартного спермиологического исследования и индекса ФДС у 122 мужчин репродуктивного возраста. Пациенты обследованы в лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» в период с 2020 по 2022 г. Причины обращения пациентов в лабораторию: бесплодие в браке (85 человек), наличие привычного невынашивания беременности у партнерши в анамнезе (29 человек), планирование беременности (8 человек). На момент обследования его участники не имели в анамнезе коронавирусной инфекции COVID-19. У всех обследованных индивидуумов получено письменное добровольное информированное согласие на проведение данного исследования, одобренное биоэтическим комитетом при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Стандартное спермиологическое исследование выполняли в соответствии с рекомендациями лабораторного Руководства Всемирной организации здравоохранения (2010) [7]. При анализе данных спермограмм оценивали средние значения общего количества сперматозоидов в эякуляте (млн), среднее количество (%) сперматозоидов с прогрессивно поступательной подвижностью (progressive motility, PR), количество (%) морфологически нормальных и аномальных (атипичных) сперматозоидов. Дополнительно рассчитывали количество гамет с аномалиями головки, вычисляя долю (%) сперматозоидов с атипичными головками как от общего количества сперматозоидов, так и от всех морфологически аномальных сперматозоидов.

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

сперматозоидов в образце. Повышенным считали количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК более 15 % [8]. Микроскопическое исследование семенной жидкости и определение фрагментации ДНК в сперматозоидах были выполнены в условиях одной лаборатории, специалистами одной научной школы.

На основании данных о вакцинации препаратом Спутник V сформированы 3 группы пациентов. Поскольку цикл сперматогенеза составляет 74 ± 4 дня, среди вакцинированных пациентов выделены 2 группы: в 1-ю группу включены 10 мужчин, срок между полной (2 курса препарата) вакцинацией которых и сдачей эякулята не превышал 75 дней (минимум – 4 дня, максимум – 73 дня, в среднем 24 ± 8 дней); во 2-ю группу – 18 мужчин, срок между вакцинацией которых и сдачей эякулята составил более 75 дней (минимум – 101 день, максимум – 372 дня, в среднем 220 ± 20 дней). Группу сравнения (3-я группа) составили 94 невакцинированных (и не болевших коронавирусной инфекцией) мужчины. Средний возраст в анализируемых группах был близок и составил: в 1-й группе – $34,8 \pm 1,3$ года, во 2-й группе – $37,7 \pm 1,3$ года, в 3-й группе – $36,3 \pm 0,6$ года.

В исследуемую выборку не включали пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, а также мужчин с тяжелыми формами патозооспермии (азооспермией, криптозооспермией, олигозооспермией тяжелой степени, тотальной и субтотальной астено-/тератозооспермией), генетически обусловленными формами нарушения фертильности.

В указанных группах сопоставлены уровень ФДС и показатели спермограмм: общее количество сперматозоидов в эякуляте, количество (%) сперматозоидов с прогрессивно поступательной (PR) подвижностью и морфологически нормальных (типичных) мужских гамет, доля (%) сперматозоидов с патологией головки.

При проведении статистического анализа рассчитывали средние значения и стандартные ошибки средних величин. При анализе различий средних значений в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни [9]. Наличие статистически значимых различий между группами определяли, принимая критический уровень значимости (p) равным 0,05.

Результаты

Сперматологические показатели вакцинированных пациентов представлены в табл. 1 (1-я группа) и в табл. 2 (2-я группа). В табл. 3 сопоставлены средние значения показателей эякулята в группах вакцинированных пациентов и в группе сравнения (3-я группа). Показатель общего количества сперматозоидов в 1-й группе составил 265 ± 75 млн, во 2-й группе – 355 ± 67 млн, в 3-й группе – 304 ± 26 млн. Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов в 1-й группе составило $18,5 \pm 1,9$ %, во 2-й группе – $23,2 \pm 3,0$ %, в 3-й группе – $18,2 \pm 1,1$ %. Количество морфологически нормальных

Таблица 1. Показатели эякулята у мужчин, вакцинированных менее чем за 75 дней до сдачи эякулята (1-я группа)

Table 1. Ejaculate characteristics in men vaccinated less than 75 days prior to ejaculate sampling (group 1)

Пациент № Patient No.	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее коли- чество спермато- зоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозоидов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество мор- фологически нормальных (типичных) сперматозоидов, % Morphologically normal sperm, %
1	36	14,7	28 [26,3]	123	20	6
2	33	17,4	40 [38,4]	94	21	4
3	36	4,6	30 [28,5]	340	24	5
4	30	12,8	53 [51,4]	50	14	3
5	43	31,4	40 [38,8]	135	10	3
6	31	8	36 [34,2]	188	28	5
7	36	12,3	35 [33,6]	848	19	4
8	31	8,2	40 [39,6]	387	10	1
9	40	8,9	23 [21,6]	120	24	6
10	32	6,2	55 [53,4]	366	15	3
Среднее значение Average value	34,8 ± 1,3	12,5 ± 2,4	38,0 ± 3,2 [36,6 ± 3,2]	265 ± 75	18,5 ± 1,9	4,0 ± 0,5

Примечание. Полужирным шрифтом выделены данные пациентов, у которых индекс фрагментации ДНК превышает референсное значение в 15 %. В столбце 4 в квадратных скобках показан процент атипичии головок в атипичных сперматозоидах.
Note. Data of patients with DNA fragmentation index above the reference value of 15 % are shown in bold. Atypical head percentage in atypical sperm is presented in square brackets in column 4.

сперматозоидов в 1-й группе составило $4,0 \pm 0,5$ %, во 2-й группе – $5,8 \pm 0,9$ %, в 3-й группе – $4,1 \pm 0,3$ %. Таким образом, наилучшие показатели эякулята отмечены у мужчин 2-й группы. Статистически значимых различий ни по одному из показателей не выявлено, однако различие между группой сравнения и 2-й группой по количеству морфологически нормальных сперматозоидов близко к достоверному ($p = 0,06$).

В табл. 4 представлены имеющиеся данные по изменению морфологии сперматозоидов у 14 мужчин из 2-й группы до и после прохождения процедуры вакцинации. В среднем количество морфологически нормальных сперматозоидов после вакцинации было большим ($5,6 \pm 1,2$ %), чем до вакцинации ($4,9 \pm 1,0$ %), что косвенно подтверждает отмеченные различия между 2-й группой и группой сравнения.

Содержание сперматозоидов с фрагментированной ядерной ДНК в группах пациентов отражено на рис. 1. Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК (индекс ФДС) варьировало в образцах эякулята в 1-й группе от 4,6 до 31,4 %, во 2-й группе – от 0,8 до 36,5 %

и в 3-й группе – от 1,3 до 39,8 %. Сопоставление аппроксимационных кривых для индекса ФДС у пациентов исследованных групп демонстрирует небольшое повышение количества гамет с фрагментированной ДНК в 1-й группе (срок между вакцинацией и сдачей эякулята менее 75 дней) по сравнению со 2-й и 3-й группами, при этом указанные изменения наблюдаются в области низких значений индекса ФДС (не превышающих 15 %, т. е. находящихся в пределах референсных значений).

В 1-й группе повышенный индекс ФДС (17,4 и 31,4 %) отмечен у 2 из 10 мужчин, что составило 20 % обследованных индивидуумов данной группы. При этом у одного из пациентов повышенный индекс ФДС отмечен и до проведения вакцинации (до вакцинации – 18 %, после – 17,4 %), у другого пациента исследование ФДС до вакцинации не выполняли. Во 2-й группе повышенный индекс ФДС (22,3; 36,5; 15,9 и 15,3 %) отмечен у 4 мужчин (22 % обследованных пациентов данной группы), при этом у 2 мужчин индекс ФДС был повышенным и до вакцинации (в одном случае 37,6 % до вакцинации и 22,3 % после; во втором случае – 22,3

Таблица 2. Показатели эякулята у мужчин, вакцинированных более чем за 75 дней до сдачи эякулята (2-я группа)

Table 2. Ejaculate characteristics in men vaccinated more than 75 days prior to ejaculate sampling (group 2)

Пациент № Patient No.	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозо- идов с разры- вами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозо- идов с патоло- гической голов- ки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, million	Количество про- грессивно подвижных (PR) сперматозо- идов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество мор- фологически нормальных (типичных) сперматозо- идов, % Morphologically normal sperm, %
1	39	11,3	32 [29,1]	243	26	9
2	38	12,7	36 [33,1]	350	26	8
3	42	7,3	27 [25,4]	945	27	6
4	44	4,2	38 [35,3]	558	39	7
5	42	11,6	35 [34,3]	457	13	2
6	35	9,1	40 [37,6]	224	40	6
7	36	4,4	37 [34,0]	66	43	8
8	33	3,4	29 [27,8]	31	11	4
9	35	0,8	33 [31,0]	386	21	6
10	42	6,6	38 [37,2]	413	19	2
11	37	6,2	19 [18,8]	392	17	1
12	32	22,3	19 [17,5]	168	21	8
13	41	14,3	55 [53,9]	348	6	2
14	40	36,5	31 [31]	0,9	4	0
15	33	4,4	23 [20,5]	310	41	11
16	31	9,5	29 [24,9]	1056	24	14
17	29	15,9	23 [21,2]	377	35	8
18	50	15,3	32 [31,4]	65	5	2
Среднее значение Average value	37,7 ± 1,3	10,9 ± 2,0	32,0 ± 2,0 [30,2 ± 2,0]	355 ± 67	23,2 ± 3,0	5,8 ± 0,9

Примечание. Полужирным шрифтом выделены данные пациентов, у которых индекс фрагментации ДНК превышает референсное значение в 15 %. В столбце 4 в квадратных скобках показан процент атипичи головок в атипичных сперматозоидах.

Note. Data of patients with DNA fragmentation index above the reference value of 15 % are shown in bold. Atypical head percentage in atypical sperm is presented in square brackets in column 4.

и 36,5 % соответственно), а у третьего превысил референсное значение после вакцинации (до – 13,4 %, после – 15,9 %). У 4-го пациента до вакцинации исследование ФДС не выполняли. В 3-й группе (сравнения) повышенное количество гамет с фрагментацией ДНК выявлено у 17 (18 %) из 94 пациентов. Отмечено увеличение среднего количества сперматозоидов с разрывами ДНК (индекс ФДС, %) в 1-й группе (12,5 ± 2,4 %)

по сравнению со 2-й (10,9 ± 2,0 %) и 3-й (10,5 ± 0,7 %) группами, однако различия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$) (см. табл. 3). Таким образом, доля пациентов с повышенным индексом ФДС максимальна в 1-й группе, но в целом во всех 3 группах схожа, особенно во 2-й и 3-й группах.

Поскольку на параметры эякулята у пациентов может влиять срок давности после проведения вакци-

Таблица 3. Средние значения показателей эякулята у вакцинированных (1-я и 2-я группы) и невакцинированных мужчин (3-я группа)

Table 3. Mean values of semen analysis in vaccinated (groups 1 and 2) and unvaccinated (group 3) men

Группа Group	Возраст, лет Age, year	Количество сперматозоидов с разрывами ДНК, % Number of sperm with DNA damage, %	Количество сперматозоидов с патологией головки, % Number of sperm with head pathologies, %	Общее количество спермато- зоидов, млн Total sperm count, million	Количество прогрессивно подвижных (PR) сперматозо- идов, % Progressively motile (PR) sperm, %	Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозо- идов, % Morphologically normal sperm, %
1-я группа (n = 10) Group 1 (n = 10)	34,8 ± 1,3	12,5 ± 2,4 ¹	38,0 ± 3,2 ² [36,6 ± 3,2] ¹²	265 ± 75 ³	18,5 ± 1,9 ⁴	4,0 ± 0,5 ⁵
2-я группа (n = 18) Group 2 (n = 18)	37,7 ± 1,3	10,9 ± 2,0 ⁶	32,0 ± 2,0 ⁷ [30,2 ± 2,0] ¹⁷	355 ± 67 ⁸	23,2 ± 3,0 ⁹	5,8 ± 0,9 ¹⁰
3-я группа (n = 94) Group 3 (n = 94)	36,3 ± 0,6	10,5 ± 0,7	36,9 ± 1,1 [35,4 ± 1,1]	304 ± 26	18,2 ± 1,1	4,1 ± 0,3

Примечание. Уровень значимости различий при сравнении 1-й и 2-й групп с 3-й группой (сравнения): ¹p = 0,34; ²p = 0,76; ¹²p = 0,79; ³p = 0,58; ⁴p = 0,83; ⁵p = 0,62; ⁶p = 0,97; ⁷p = 0,06; ¹⁷p = 0,04; ⁸p = 0,40; ⁹p = 0,13; ¹⁰p = 0,06. В столбце 4 в квадратных скобках показан процент атипичи головок в атипичных сперматозоидах.

Note. Significance level for differences of the groups 1 and 2 with the group 3 (control): ¹p = 0,34; ²p = 0,76; ¹²p = 0,79; ³p = 0,58; ⁴p = 0,83; ⁵p = 0,62; ⁶p = 0,97; ⁷p = 0,06; ¹⁷p = 0,04; ⁸p = 0,40; ⁹p = 0,13; ¹⁰p = 0,06. Atypical head percentage in atypical sperm is presented in square brackets in column 4.

Таблица 4. Количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов (%) у мужчин из 2-й группы до и после вакцинации

Table 4. Number of morphologically normal (typical) sperm (%) in men from the group 2 before and after vaccination

Пациент № Patient No.	До вакцинации Before vaccination	После вакцинации After vaccination
1	3	9
2	7	8
5	1	2
7	6	8
8	2	4
10	8	2
11	5	1
12	2	8
13	12	2
14	3	0
15	8	11
16	1	14
17	10	8
18	1	2
Среднее значение Average value	4,9 ± 1,0	5,6 ± 1,2

Примечание. Номера пациентов соответствуют таковым в табл. 2. Полужирным шрифтом выделены данные пациентов, у которых количество типичных сперматозоидов после вакцинации уступает аналогичному показателю до вакцинации.

Note. Numbers correspond to the numbers in Table 2. Values that appeared to be worse after vaccination are shown in bold.

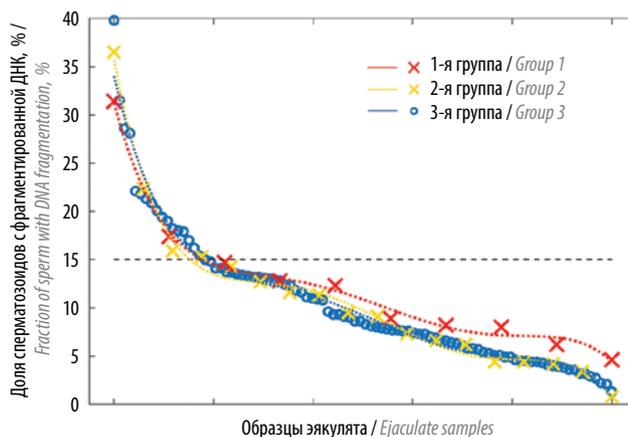


Рис. 1. Количество (%) сперматозоидов с фрагментированной ДНК в исследованных группах. Каждая точка (кружок или крестик) на графике соответствует отдельному образцу эякулята. Черная горизонтальная пунктирная линия показывает верхнюю границу референсного значения индекса фрагментации ДНК в сперматозоидах (15%), цветные линии – аппроксимация данных полиномами 5-й степени

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

нации, нами исследована зависимость уровня ФДС от временного интервала после вакцинирования, в том числе у 5 пациентов, у которых исследование целостности хроматина в сперматозоидах выполнено как до, так и после вакцинации (рис. 2). Не обнаружено значимой зависимости количества гамет с разрывами молекул ДНК от проведения вакцинации и от срока после ее выполнения.

Так как нарушение хроматина может сопрово-

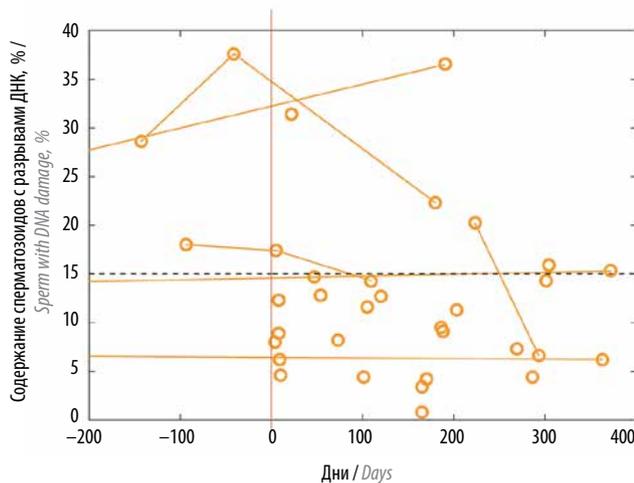


Рис. 2. Индекс фрагментации ДНК в сперматозоидах (ФДС) у пациентов в зависимости от временного интервала (в днях) между вакцинацией и проведением исследования. За 0-й день взята дата полной вакцинации. Каждая точка на графике соответствует отдельному пациенту. Линиями соединены значения индекса ФДС у пациентов, обследованных неоднократно. Пунктирной черной линией показано критическое значение индекса ФДС, превышение которого считается отклонением от нормы. Данные сроком более 1 года до момента вакцинации на рисунке не показаны

Fig. 2. Sperm DNA fragmentation index (DFI) in patients depending on time (in days) between vaccination and ejaculate study. Day 0 corresponds to the day of full vaccination. Each point on the plot corresponds to a single patient. Lines link DFI values in patients who were examined multiple times. Dashed black line shows critical DFI value above which DFI is considered abnormal. Data older than 1 year prior to vaccination is not shown

ждаться аномалиями формы головки, выполнено исследование возможной связи между индексом ФДС и количеством (%) сперматозоидов с морфологическими аномалиями головки. Доля сперматозоидов с патологией головки в 1-й группе составила $38,0 \pm 3,2$ %, во 2-й группе – $32,0 \pm 2,0$ %, в 3-й группе – $36,9 \pm 1,1$ %. Процент атипичии головок в атипичных сперматозоидах составил: в 1-й группе – $36,6 \pm 3,2$ %, во 2-й группе – $30,2 \pm 2,0$ %, в 3-й группе – $35,4 \pm 1,1$ %; различия между 2-й и 3-й группами статистически значимы ($p = 0,04$). Среди вакцинированных мужчин не выявлено повышенной частоты атипичии головок сперматозоидов (рис. 3). Высокая (30 % и более) частота аномалий головки в сперматозоидах отмечена среди

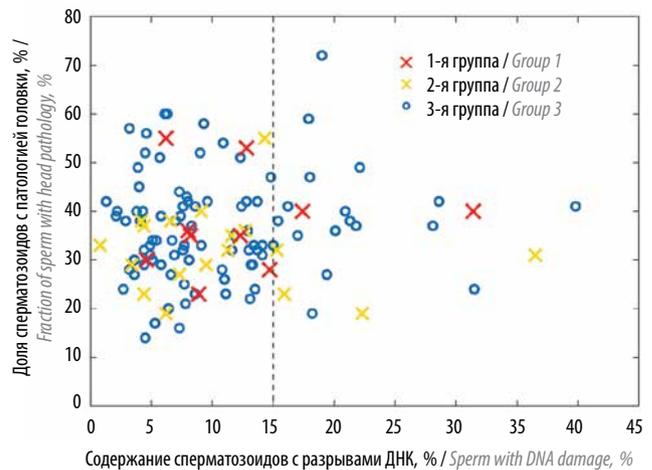


Рис. 3. Количество (%) сперматозоидов с морфологическими аномалиями головки в образцах эякулята исследованных групп. Каждая точка на графике соответствует отдельному образцу эякулята. Вертикальная пунктирная линия показывает верхнюю границу референсного значения индекса фрагментации ДНК в сперматозоидах (15 %)

Fig. 3. Number (%) of sperm with head pathologies in ejaculate samples of the studied groups. Every point on the plot corresponds to an ejaculate sample. Vertical dashed line shows the upper limit of reference DNA fragmentation index (15 %)

пациентов как с высоким (более 15 %), так и низким показателем фрагментации ДНК в гаметах.

Обсуждение

К настоящему времени возможность негативного влияния вакцинирования против вируса SARS-CoV-2 на мужскую фертильность оценивалась только на основании данных об основных параметрах семенной жидкости, при этом не исследовалось влияние на функциональные характеристики и ультраструктуру сперматозоидов, частоту анеуплоидии, состояние хроматина, фрагментацию ДНК и мембранный потенциал митохондрий мужских гамет [10].

В научной литературе имеются единичные работы по оценке целостности наследственного материала в мужских половых клетках у вакцинированных мужчин и у пациентов после коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), при этом выполнены они на небольших выборках пациентов [11–14]. В работе J. Maryouf и соавт. [12] показано увеличение индекса ФДС (с 29 до 79 %) у пациента 45 лет со вторичным бесплодием после перенесенного заболевания COVID-19. В работе L. Ma и соавт., выполненной на выборке из 12 мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию, показано увеличение количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК у 4 (33 %) мужчин [13]. В нашей недавней работе [14] на основании данных 130 переболевших пациентов показано увеличение индекса ФДС после заболевания с последующим восстановлением (в срок более 75 дней) до показателей контрольной группы.

К. Chatzimeletiou и соавт. [15] описали результаты серии обследований (в динамике) 43-летнего мужчины с анкилозирующим спондилитом, вакцинированного мРНК коронавируса. Обследования проводили в связи с бесплодием в браке и неудачными исходами программы внутриматочной инсеминации у супруги. Помимо спермиологического исследования пациенту было выполнено электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов и анализ ФДС методом проточной цитофлуориметрии. В связи с заболеванием пациент принимал анти-TNF- α препарат (Golimumab). По данным сперматологического обследования у него диагностирована нормозооспермия, впоследствии – тератозооспермия (до лечения – 9 % морфологически нормальных гамет, после лечения – 1%). До вакцинации и начала лечения индекс ФДС составил 9,6 %, на фоне лечения до вакцинации – 7,6 %, после 3 доз вакцины – 6,8 %. По данным электронно-микроскопического исследования сперматозоидов у пациента выявлены различные аномалии (головки, акросомы, шейки и жгутика сперматозоидов), отмечено повышение количества удлинённых головок после лечения препаратом Golimumab, что, вероятно, связано с побочным действием препарата на сперматогенез. В результате проведенного лечения у супруги пациента наступили 2 беременности естественным путем, которые закончились рождением 2 здоровых детей.

Результаты анализа уровня ФДС прямым методом TUNEL в выборке обследованных нами пациентов свидетельствуют об отсутствии значимого влияния вакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на целостность наследственного материала в сперматозоидах. Наблюдаемое превышение среднего значения индекса ФДС в 1-й группе пациентов (обследованных в срок менее 75 дней после вакцинации) по сравнению со 2-й группой и 3-й группой (сравнения), обусловлено значениями, не выходящими за пределы референсных – 15 % (см. рис. 1). В срок более 75 дней после вакцинации показатели фрагментации значимо не отличались от контрольных. Сравнение индекса ФДС у одних и тех же пациентов до и после вакцинации также не демонстрирует существенного изменения данного сперматологического показателя в динамике. Наблюдаемая ситуация отличается от проведенного нами ранее исследования о влиянии перенесенной инфекции COVID-19 на фрагментацию ДНК в сперматозоидах [14], в котором у части пациентов было

выявлено существенное превышение референсных значений количества мужских гамет с нарушением целостности хроматина в образцах эякулята, полученных вскоре после реконвалесценции.

Статистически значимых различий в показателях спермограмм в группах вакцинированных пациентов и в группе сравнения не выявлено, что соответствует результатам нашей предыдущей работы [16], проведенной на более крупной выборке пациентов. При этом отмечено улучшение качества спермы у мужчин, обследованных в срок более 75 дней после проведения вакцинации, особенно по количеству морфологически нормальных сперматозоидов. Частота (%) гамет с атипией головки среди морфологически аномальных сперматозоидов у вакцинированных мужчин статистически значимо ниже аналогичного показателя у мужчин из группы сравнения.

Следует отметить, что некоторое улучшение качества спермы после вакцинации было показано ранее и для препаратов на основе мРНК коронавируса SARS-CoV-2 [10]. При исследовании образцов эякулята от 33 мужчин-доноров выявлено увеличение общего количества сперматозоидов и общего количество подвижных сперматозоидов после проведения вакцинации препаратом Pfizer (BNT162b) при неизменной доле подвижных сперматозоидов [17]. Аналогичные выводы сделаны и другими исследовательскими группами [18, 19]. D. Lifshitz и соавт. [18] оценили влияние вакцины Pfizer на выборке из 75 мужчин с доказанной фертильностью. В 74 из 75 исследованных образцов эякулята, полученных после вакцинации, сперматологические показатели превышали 5-е процентиля референсных значений для концентрации сперматозоидов, их прогрессивной подвижности, общего количества подвижных клеток и доли морфологически нормальных гамет, приведенных в лабораторном руководстве Всемирной организации здравоохранения. D.C. Gonzalez и соавт. [19] не обнаружили существенного снижения параметров спермы у 45 здоровых мужчин после вакцинации препаратами на основе мРНК (Pfizer ($n = 21$) и Moderna ($n = 24$)).

Заключение

В представленном исследовании значимых различий в уровне ФДС у вакцинированных и невакцинированных мужчин не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности аденовирусной вакцины Спутник V для репродуктивного здоровья мужчин.

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

1. Agarwal A., Said T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):331–45. DOI: 10.1093/humupd/dmg027
2. Simon L., Castillo J., Oliva R., Lewis S.E. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 2011;23(6):724–34. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.08.010
3. Muratori M., De Geyter C. Chromatin condensation, fragmentation of DNA and differences in the epigenetic signature of infertile men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(1): 117–26. DOI: 10.1016/j.beem.2018.10.004
4. Muratori M., Tamburrino L., Marchiani S. et al. Investigation on the origin of sperm DNA fragmentation: role of apoptosis, immaturity and oxidative stress. *Mol Med* 2015;21:109–22. DOI: 10.2119/molmed.2014.00158
5. Logunov D.Y., Dolzhiyeva I.V., Zubkova O.V. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396(10255):887–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
6. Logunov D.Y., Dolzhiyeva I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
7. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
8. Хаят С.Ш., Брагина Е.Е., Арифалин Е.А. и др. Фрагментация ДНК сперматозоидов у мужчин разного возраста. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(4):39–44. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-4-39-44
Khayat S.S., Bragina E.E., Arifulin E.A. et al. Sperm DNA fragmentation in men of different age. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(4):39–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-4-39-44
9. Гржибовский А.М. Анализ количественных данных для двух независимых групп. *Экология человека* 2008;(2):54–61. Grzybowski A.M. Analysis of quantitative data for two independent groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2008;(2): 54–61.
10. Cardona Maya W.D., Omolayo T.S., du Plessis S.S. Re: The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *Eur Urol* 2022 Sep;82(3):327–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.021
11. Omolayo T.S., Adeniji A.A., Cardona Maya W.D., du Plessis S.S. SARS-COV-2 (COVID-19) and male fertility: where are we? *Reprod Toxicol* 2021;99:65–70. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.11.012
12. Maryousef J., Alkandari M.H., Zini A. Case – Sperm DNA fragmentation associated with COVID-19 infection. *Can Urol Assoc J* 2022;16(5):E301–E3. DOI: 10.5489/auaj.7721
13. Ma L., Xie W., Li D. et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(1):456–62. DOI: 10.1002/jmv.26259
14. Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А. и др. Исследование влияния инфекции COVID-19 на фрагментацию ДНК в сперматозоидах. *Андрология и генитальная хирургия* 2022; 23(3):72–84. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-72-84
Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A. et al. Investigation of the effect of COVID-19 infection on sperm DNA fragmentation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(3):72–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-72-84
15. Chatzimeletiou K., Fleva A., Sioga A. et al. Effects of different drug therapies and COVID-19 mRNA vaccination on semen quality in a man with ankylosing spondylitis: a case report. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(2):173. DOI: 10.3390/medicina58020173.
16. Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А. и др. Оценка и сравнительный анализ спермиологических показателей у мужчин до и после вакцинации препаратом «Спутник V» (Гам-КОВИД-Вак). *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(4): 45–53. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-45-53
Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A. et al. Evaluation and comparative analysis of sperm characteristics in men before and after vaccination with Sputnik V (Gam-COVID-Vac). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-45-53
17. Barda S., Laskov I., Grisaru D. et al. The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *Int J Gynaecol Obstet* 2022 Jul;158(1):116–20. DOI: 10.1002/ijgo.14135
18. Lifshitz D., Haas J., Lebovitz O. et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? *Reprod Biomed Online* 2022;44(1):145–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.09.021
19. Gonzalez D.C., Nassau D.E., Khodamoradi K. et al. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA* 2021;326(3):273–4. DOI: 10.1001/jama.2021.9976

Вклад авторов

Т.М. Сорокина: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.Е. Брагина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.А. Сорокина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Л.Ф. Курило: редактирование текста статьи;

М.И. Штаут, А.О. Седова: выполнение спермиологических исследований, редактирование текста статьи;

В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ данных, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

T.M. Sorokina: research design development, clinical examination of patients, data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

E.E. Bragina: review of publications on the topic of the article, article writing;

E.A. Sorokina: research design development, analysis of the received data, editing of the article text;

L.F. Kurilo: editing the text of the article;

M.I. Shtaut, A.O. Sedova: semen analysis, editing of the article text;

V.B. Chernykh: research design development, clinical examination of patients, analysis of the received data, writing and editing of the text of the article.



ORCID авторов / ORCID of authors

Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>

Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Е.А. Сорокина / E.A. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-2735-6918>

А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>

М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>

Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>

В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Funding. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

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

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

Качество жизни пациенток с парауретральными кистами

А. Мансур¹, А.А. Грицкевич^{1,2}, А.А. Костин^{1,3}, Н.Г. Кульченко¹, О.М. Поспелова⁴, Г.Е. Калинычева¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3

Контакты: Нина Геннадьевна Кульченко kle-kni@mail.ru

Введение. Парауретральная киста (ПК) обычно встречается у женщин в возрасте 20–60 лет. Распространенность ПК в женской популяции составляет 1–6 %. Так как ПК часто расположены в области дистального отдела уретры и прилежат близко к половым органам, то симптомы, связанные с этим заболеванием, доставляют женщинам как физический, так и психологический дискомфорт.

Цель исследования – оценить качество жизни женщин с ПК.

Материалы и методы. В исследование были включены лица женского пола ($n = 106$) в возрасте 18–60 лет, у которых при осмотре области промежности были выявлены ПК. Качество жизни пациенток оценивалось на основании опросника качества здоровья – SF-36.

Результаты. Средний объем ПК у женщин, включенных в исследование, составил $3,2 \pm 1,3$ см. У наблюдаемых женщин интенсивность боли в области промежности (согласно SF-36) была прямо пропорциональна длительности заболевания: до 1 года – $86,3 \pm 4,1$; от 1 до 3 лет – $76,4 \pm 8,3$; более 3 лет – $64,4 \pm 9,2$ ($p < 0,05$). В связи с этим у данной категории пациенток были снижены показатели физической активности, психологического здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Повторяющаяся или постоянная боль при мочеиспускании и при сексуальной активности вызывает выраженный дистресс, что отражается на качестве жизни пациенток с кистозными образованиями в парауретральной области.

Заключение. У женщин с ПК на фоне диспареунии, наблюдающейся до 3 лет и более, страдают физические и психологические аспекты здоровья.

Ключевые слова: парауретральная киста, качество жизни, опросник оценки качества здоровья SF-36, психологическое здоровье, интенсивность боли

Для цитирования: Мансур А., Грицкевич А.А., Костин А.А. и др. Качество жизни пациенток с парауретральными кистами. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):74–80. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-74-80

Quality of life of patients with paraurethral cysts

A. Mansur¹, A.A. Gritskievich^{1,2}, A.A. Kostin^{1,3}, N.G. Kulchenko¹, O.M. Pospelova⁴, G.E. Kalinycheva¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow 117997, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Moscow Healthcare Department; Bld. 3, 8 Sosensky Stan St., Moscow 108814, Russia

Contacts: Nina Gennadyevna Kulchenko kle-kni@mail.ru

Background. Paraurethral cyst (PC) is often found in women aged 20–60 years. The prevalence of PC in the female population is 1–6 %. Since PC are often located in the distal urethra and lie close to the genitals of a woman, the symptoms associated with this disease cause women both physical and psychological suffering.

Aim. To assess the quality of life of women with PC.

Materials and methods. The study included female individuals ($n = 106$) aged 18–60 years, in whom PC were detected during examination of the perineal region. The quality of life of the patients was assessed on the basis of the health quality questionnaire – SF-36.

Results. The average volume of the PC in the observed women was 3.2 ± 1.3 cm. In the observed women, the intensity of pain in the perineum was directly proportional to the duration of the disease: up to a year – 86.3 ± 4.1 ; from one to three years – 76.4 ± 8.3 ; more than three years – 64.4 ± 9.2 ($p < 0.05$). In this regard, in this category of patients, indicators of physical activity, psychological health and role functioning due to emotional state were reduced. Repeated constant pain during urination and during sexual activity causes severe distress, which affects the quality of life of patients with cystic formations in the paraurethral region.

Conclusion. In women with PC on the background of dyspareunia up to 3 years and more, physical and psychological aspects of health suffer.

Keywords: paraurethral cyst, quality of life, health status assessment questionnaire SF-36, mental health, bodily pain

For citation: Mansur A., Gritskievich A.A., Kostin A.A. et al. Quality of life of patients with paraurethral cysts. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):74–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-74-80

Введение

Парауретральная киста (ПК) – доброкачественное образование, которое возникает в области желез, расположенных вокруг уретры. По мере его развития на фоне асептического воспаления происходит облитерация выводного протока парауретральной железы, накопление секрета и кистозная трансформация образования [1].

Кисты влагалища образуются либо из тканей влагалища, либо из уретры и окружающих ее тканей. Различные типы кист включают мюллеровы кисты, кисты эпидермального происхождения, кисты протока Гартнера, кисты бартолиновой железы и эндометриоидные кисты. Но кисты уретрального и парауретрального происхождения встречаются редко. В норме парауретральные (скиниевы) железы выделяют секрет, необходимый для увлажнения уретральной слизистой и создания барьера, препятствующего попаданию в мочеиспускательный канал микроорганизмов из преддверия влагалища. ПК расположена в основании дистального отдела уретры [2].

Обычно ПК образуются в результате обтурации протока скиниевых желез под действием различных повреждающих факторов: во время воспалительных процессов, вследствие обсеменения микроорганизмами слизистой уретры и полости скиниевой железы. Отек и закупорка устья провоцируют задержку патологического экссудата. Парауретральная железа увеличивается в размерах и постепенно преобразуется в ретенционную кисту. Объемное образование по мере увеличения в размерах смещается и сдавливает мочеиспускательный канал. При травме или ятрогении патогенез парауретральных образований схож, в этих случаях обструкция полости железы может быть вызвана разрушением протока или неинфекционным воспалением поврежденных тканей [3].

Физикального осмотра и цистоуретроскопии достаточно для диагностики ПК, а трансвагинальное ультразвуковое исследование может сыграть роль в исключении дивертикулов уретры [4].

Парауретральные кисты встречаются у женщин не так часто, всего в 1–6 % случаев, что может быть связано с нередко бессимптомным течением [5]. ПК чаще диагностируют у женщин в возрасте 20–60 лет [6], однако описаны случаи выявления ПК и у новорожденных девочек [7].

Как ранее упоминалось, ПК обычно протекают бессимптомно и, как правило, обнаруживаются случайно при рутинном гинекологическом осмотре, однако пациентки могут предъявлять жалобы на дискомфорт в промежности, учащенное или затрудненное мочеиспускание. Так как ПК чаще локализуются в области дистального отдела уретры, а часть их капсулы прилежит к передней стенке влагалища, это провоцирует болезненные ощущения во время полового контакта – диспареунию [6]. Все эти симптомы доставляют женщинам как физические страдания, так и психологические, что снижает качество жизни (КЖ).

Качество жизни стало важной концепцией и целью современного человека. Поэтому в современном здравоохранении этому вопросу уделяется большое внимание. Стало понятно, что традиционные результаты лабораторно-инструментальных исследований (таких как ультразвуковое исследование, цистоуретрография, компьютерная или магнитно-резонансная томография), являющиеся конечными точками во взаимоотношении врача и пациента, не всегда связаны с понятием КЖ. Оценка КЖ важна для облегчения симптомов, ухода и реабилитации пациентов [8].

В последнее время определение уровня КЖ с помощью анкетирования позволяет выявить ряд проблем, которые могут возникнуть у человека [9]. В урологической

практике широко используются опросники по оценке КЖ пациентов (QoL) с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или визуальная аналоговая шкала боли при циститах различной этиологии. Анализ источников литературы показал, что оценка КЖ женщин с ПК широко не изучалась.

Цель исследования – оценить качество жизни женщин с ПК.

Материалы и методы

В исследование были включены лица женского пола ($n = 106$) в возрасте 18–60 лет, у которых при осмотре области промежности были выявлены ПК. В исследование не включали женщин с такими доброкачественными парауретральными образованиями, как дивертикул уретры, лейомиома уретры, полип уретры.

Все женщины из сформированной когорты подписали информированное согласие на участие в исследовании и заполнили опросник по оценке качества здоровья SF-36 (Shot Form 36 Health Survey Questionnaire). Краткий опросник SF-36 используют для оценки КЖ пациентов с соматической патологией. Этот опросник позволяет провести оценку КЖ человека по основным составляющим здоровья: физической и психологической. В опросник включены 36 вопросов, которые сгруппированы в 8 категорий, позволяющих оценить физическое и психическое здоровье. Основные компоненты опросника SF-36 представлены в табл. 1. Шкала в каждой категории предполагает оценку от 0 до 100 баллов. Характер зависимости качества здоровья линейный, т. е. чем выше КЖ конкретной пациентки, тем выше показатель шкалы.

Показатели КЖ (SF-36) у женщин с ПК мы оценивали в зависимости от длительности заболевания: до 1 года, от 1 до 3 лет, более 3 лет (рис. 1). В этом исследовании у большей части пациенток ПК присутствовали в течение $2,3 \pm 1,1$ года.

Статистическая обработка клинических данных и экспериментальных результатов исследований проводилась с вычислением средних величин (M), опреде-

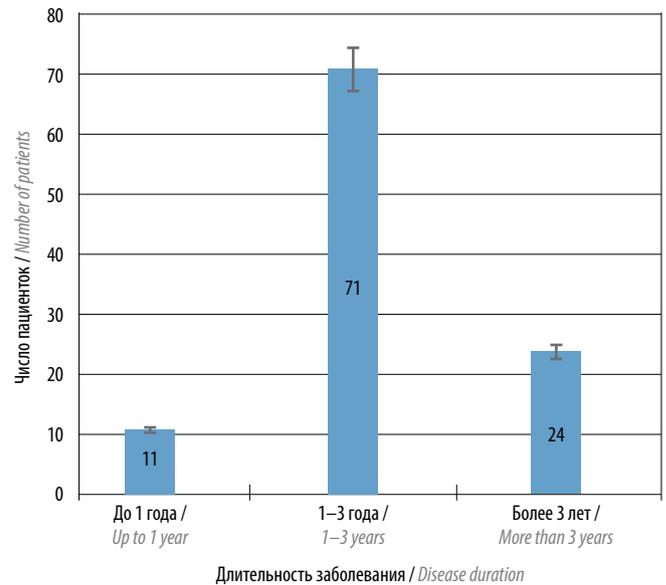


Рис. 1. Распределение пациенток с парауретральными кистами в зависимости от длительности заболевания

Fig. 1. Distribution of patients with paraurethral cysts depending on the disease duration

лением их ошибок ($\pm m$), среднего квадратичного отклонения (σ), оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента с использованием компьютерных программ Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты

Средний объем ПК у наблюдаемых женщин составил $3,2 \pm 1,3$ см. Средние показатели физической активности женщин, у которых ПК была выявлена в срок до 1 года и в диапазоне до 3 лет, существенно не отличались: $92,5 \pm 7,4$ балла против $89,4 \pm 3,1$ балла ($p > 0,05$) (рис. 2). Однако наличие у женщин ПК более 3 лет отразилось на их физическом состоянии, особенно при выполнении физических нагрузок.

Таблица 1. Критерии (шкалы) опросника SF-36, характеризующие основные компоненты здоровья

Table 1. Criteria (scores) of the SF-36 questionnaire characterizing the main components of health

Физический компонент здоровья Physical component score	Психологический компонент здоровья Mental component score
<ul style="list-style-type: none"> Физическая активность Physical functioning Влияние физических проблем на повседневную деятельность Role physical functioning Интенсивность боли Bodily pain Общее состояние здоровья General health 	<ul style="list-style-type: none"> Психическое здоровье Mental health Роль эмоционального функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием Role emotional functioning Социальная активность Social functioning Жизненная активность Vitality

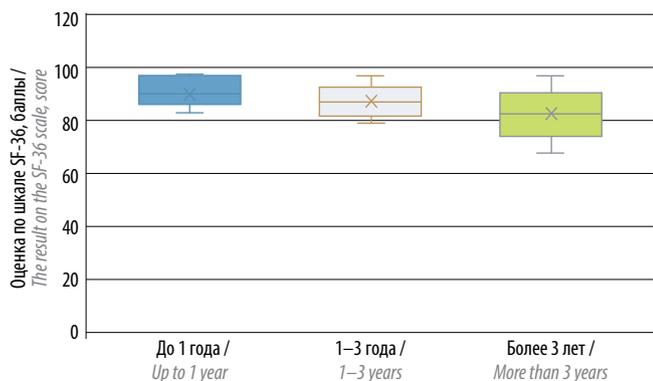


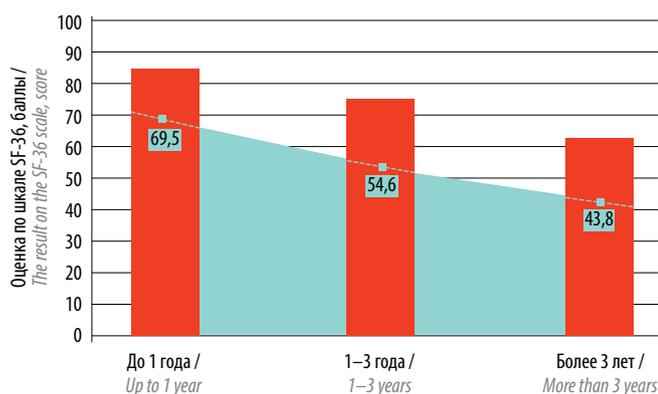
Рис. 2. Показатели физической активности женщин с парауретральными кистами в зависимости от длительности заболевания

Fig. 2. Characteristics of physical functioning of women with paraurethral cysts depending on disease duration

Показатель физической активности женщин, имеющих ПК более 3 лет, составил $83,1 \pm 8,1$ балла и достоверно отличался при более коротких сроках персистенции кистозных образований парауретральной области ($p < 0,05$).

Интенсивность боли у наблюдаемых пациенток была прямо пропорциональна длительности заболевания: до 1 года – $86,3 \pm 4,1$ балла; от 1 до 3 лет – $76,4 \pm 8,3$ балла; более 3 лет – $64,4 \pm 9,2$ балла ($p < 0,05$) (рис. 3). Это отражалось на общем состоянии физического здоровья (рис. 4).

Болезненные ощущения в промежности, диспареуния напрямую отражаются на психическом здоровье женщины (рис. 5). У пациенток с наличием ПК до 1 года показатель психического здоровья был наивысший и составил $73,8 \pm 6,9$ балла. Однако с увеличением длительности заболевания этот показатель значительно



Общее состояние здоровья / General health Интенсивность боли / Bodily pain

Рис. 4. Зависимость общего состояния здоровья от показателей интенсивности боли у женщин с парауретральными кистами

Fig. 4. Dependence of general health on bodily pain level in women with paraurethral cysts

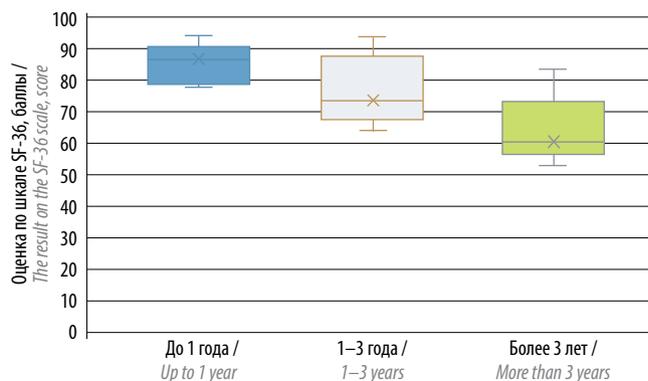


Рис. 3. Показатели интенсивности боли у женщин с парауретральными кистами в зависимости от длительности заболевания

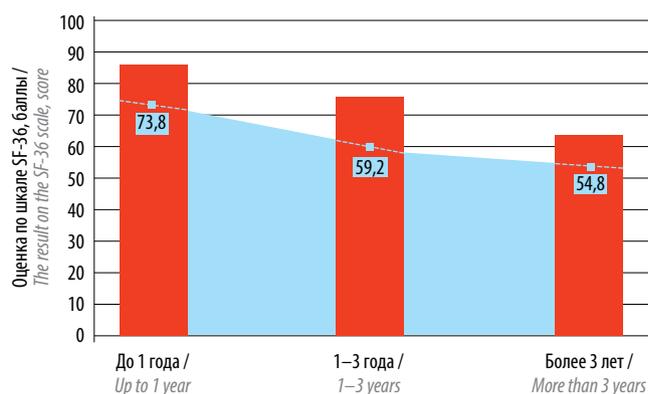
Fig. 3. Characteristics of bodily pain in women with paraurethral cysts depending on disease duration

снижался в связи с нарастанием депрессии и тревоги и достигал $59,2 \pm 4,6$ балла у женщин с 3-летним сроком заболевания. Основные показатели психологического компонента здоровья пациенток с ПК представлены в табл. 2.

Обсуждение

Здоровье – первая и важная потребность человека. Оно определяет способность к труду и обеспечивает гармоничное развитие личности, является важнейшей предпосылкой к познанию окружающего мира, самоутверждению и счастью человека. КЖ относится к важным понятиям в области здравоохранения и медицины [10, 11].

Диспареуния негативно влияет на КЖ женщин и является частой жалобой у пациенток с ПК. Повторяющаяся или постоянная боль при сексуальной



Психическое здоровье / Mental health Интенсивность боли / Bodily pain

Рис. 5. Зависимость психического здоровья от показателей интенсивности боли у женщин с парауретральными кистами

Fig. 5. Dependence of mental health on bodily pain level in women with paraurethral cysts

Таблица 2. Показатели психологического компонента здоровья по опроснику SF-36 у женщин с парауретральными кистами в зависимости от длительности заболевания, баллы

Table 2. Mental health characteristics per the SF-36 questionnaire in women with paraurethral cysts depending on disease duration, score

Критерии оценки (составляющие) психологического компонента здоровья Criteria (components) of the mental health	Длительность заболевания Disease duration			P
	до 1 года up to 1 year	1–3 года 1–3 years	более 3 лет more than 3 years	
Психическое здоровье Mental health	73,8 ± 6,9	59,2 ± 4,6	54,8 ± 4,1	<0,05* >0,05**
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role emotional functioning	72,4 ± 8,3	57,7 ± 9,2	54,2 ± 6,3	<0,05* >0,05**
Социальная активность Social functioning	84,2 ± 12,5	78,9 ± 10,8	76,1 ± 11,2	>0,05
Жизненная активность Vitality	74,7 ± 10,2	68,1 ± 8,7	67,3 ± 9,2	>0,05

*Значимость различий при сравнении показателей у женщин с заболеванием до 1 года с другими группами; **значимость различий при сравнении показателей у женщин с заболеванием более 1 года.

*Significance of differences between women with disease duration less than a year and other groups; **significance of differences compared to women with disease duration more than 1 year.

активности вызывает выраженный дистресс и снижает КЖ пациенток. Боль при половом контакте может быть спровоцирована как психическими нарушениями, так и физиологическими проблемами. В прошлом веке считалось, что в основе диспареунии лежат только психологические переживания и травмы. В настоящее время к основным причинам возникновения диспареунии относят вульвовагинальную атрофию, кандидозный вульвовагинит, эндометриоз, красный плоский лишай, миофасциальный синдром, компрессию или повреждение спинномозговых нервов и т. д. [12]. По данным L. Busto Martín и соавт., диспареуния встречается у 26 % женщин с ПК [13]. Результаты российского исследования показали, что диспареуния выявляется у 13 % пациенток с парауретральными доброкачественными образованиями [14]. J. Foster и соавт. указывают на то, что боль при половом контакте испытывает почти каждая 2-я женщина с ПК [15]. Диспареуния влияет на снижение либидо и уровень самооценки примерно у 15 % женщин [16]. Возможно, диспареуния при ПК связана с анатомическим расположением этого объемного образования. Увеличиваясь в размерах, киста может сдавливать переднюю

стенку влагалища, нервные окончания и вызывать снижение секреции желез [17], вплоть до изменения вегетативной и сенсорной иннервации [18].

Наше исследование показало, что физический компонент здоровья у женщин с ПК в основном страдает за счет болевых ощущений в промежности, что отражается на физической активности пациентки и ее физическом здоровье в целом. При этом наблюдается прямо пропорциональная зависимость психического здоровья женщин с ПК от состояния их физического здоровья, а также от длительности заболевания.

Заключение

Ухудшение КЖ женщин с ПК связано в первую очередь с давностью заболевания, что определяется нарастанием интенсивности болевых ощущений в промежности и снижением физической активности. У женщин с ПК на фоне диспареунии, наблюдающейся до 3 лет и более, страдают психологические аспекты здоровья за счет отрицательных эмоций, которые негативно отражаются на выполнении работы и другой повседневной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prasad S.R., Menias C.O., Narra V.R. et al. Cross-sectional imaging of the female urethra: technique and results. *Radiographics* 2005;25(3):749–61. DOI: 10.1148/rg.253045067
2. Eilber K.S., Raz S. Benign cystic lesions of the vagina: a literature review. *J Urol* 2003;170(3):717–22. DOI: 10.1097/01.ju.0000062543.99821.a2
3. Sharifiaghdas F., Daneshpajooch A., Mirzaei M. Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases. *Urol J* 2014;11(5):1896–9. DOI: 10.22037/uj.v11i05.2018
4. Köse O., Aydemir H., Metin O. et al. Experiences with the management of paraurethral cysts in adult women. *Cent European J Urol* 2013;66(4):477–80. DOI: 10.5173/cej.2013.04.art24
5. Noorwali F., Alboloshi E. Paraurethral cyst with multiple stones: a case report. *Urol Case Rep* 2021;39:101774. DOI: 10.1016/j.eucr.2021.101774
6. Костин А.А., Шапльгин Л.В., Кульченко Н.Г., Мансур А. Комбинированное лечение инфицированной кисты парауретральной железы. *Исследования и практика в медицине* 2021;8(1):69–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2021-8-1-7
Kostin A.A., Shaplygin L.V., Kulchenko N.G., Mansur A. Combined treatment of an infected paraurethral cyst. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2021;8(1):69–74. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2021-8-1-7
7. Saito J., Tanaka H., Hoshina M. et al. Paraurethral cyst in a female newborn: a case report. *Pediatr Int* 2020;62(1):103–5. DOI: 10.1111/ped.14043
8. Yonguc T., Bozkurt I.H., Polat S. et al. Surgical management of female paraurethral cyst with concomitant stress urinary incontinence. *Int Braz J Urol* 2017;43(6):1194. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0582
9. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Панченко В.Н. Особенности консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с метаболическим синдромом: лечение до достижения цели («Treat to Target»). *Исследования и практика в медицине* 2020;7(4):94–104. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-8
10. Filimonov V.B., Vasin P.V., Panchenko V.N. Features of conservative therapy of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: “Treat to Target”. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2020;7(4):94–104. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-8
11. Fumincelli L., Mazzo A., Martins J.C.A., Mendes I.A.C. Quality of life and ethics: a concept analysis. *Nurs Ethics* 2019;26(1):61–70. DOI: 10.1177/0969733016689815
12. Gilbert S.M. Quality of life and urinary diversion. *Urol Clin North Am* 2018;45(1):101–11. DOI: 10.1016/j.ucl.2017.09.011
13. Kumar K., Robertson D. Superficial dyspareunia. *CMAJ* 2017;189(24):E836. DOI: 10.1503/cmaj.161337
14. Busto Martin L., Barguti I., Andraca A.Z. et al. [Cyst of the skene’s gland: report of four cases and bibliographic review (in English, Spanish)]. *Arch Esp Urol* 2010;63(3):238–42.
15. Пушкарь Д.Ю., Анисимов А.В. Дифференциальная диагностика и лечение парауретральной кисты и/или дивертикула уретры. *Урология* 2007;4:49–54.
Pushkar D.Yu., Anisimov A.V. Paraurethral cyst and/or urethral diverticulum – differential diagnosis. *Urologiya = Urology* 2007;4:49–54. (In Russ.).
16. Foster J., Lemack G., Zimmern P. Skene’s gland cyst excision. *Int Urogynecol J* 2016;27(5):817–20. DOI: 10.1007/s00192-015-2872-9
17. Gross E., Brubaker L. Dyspareunia in women. *JAMA* 2022;327(18):1817–8. DOI: 10.1001/jama.2022.4853
18. Giovannetti O., Tomalty D., Gaudet D. et al. Immunohistochemical investigation of autonomic and sensory innervation of anterior vaginal wall female periurethral tissue: a study of the surgical field of mid-urethral sling surgery using cadaveric simulation. *J Sex Med* 2021;18(7):1167–80. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.05.002
19. Tomalty D., Giovannetti O., Hannan J. et al. Should we call it a prostate? A review of the female periurethral glandular tissue morphology, histochemistry, nomenclature, and role in iatrogenic sexual dysfunction. *Sex Med Rev* 2022;10(2):183–94. DOI: 10.1016/j.sxmr.2021.12.002

Вклад авторов

А. Мансур, А.А. Грицкевич: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала;

А.А. Костин: научное редактирование статьи;

Н.Г. Кульченко: анализ полученных данных, написание текста статьи, техническое редактирование статьи;

О.М. Поспелова, Г.Е. Калинычева: анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала.

Authors’ contributions

A. Mansur, A.A. Gritskievich: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the received data, preparation of illustrative material;

A.A. Kostin: scientific editing of the article;

N.G. Kulchenko: analysis of the received data, article writing, technical editing of the article;

O.M. Pospelova, G.E. Kalinycheva: analysis of the received data, preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А. Мансур / A. Mansur: <https://orcid.org/0000-0001-9880-5410>

А.А. Грицкевич / A.A. Gritskievich: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>

А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Н.Г. Кульченко / N.G. Kulchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

О.М. Поспелова / O.M. Pospelova: <https://orcid.org/0000-0002-5762-9171>

Г.Е. Калинычева / G.E. Kalinycheva: <https://orcid.org/0000-0002-2822-7253>



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

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

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

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-81-89



Параметры спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских транслокаций (13;14)

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

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

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

Введение. Робертсоновские транслокации (РТ) являются наиболее распространенным типом сбалансированных хромосомных аномалий. Мужчины – носители РТ имеют повышенный риск нарушений репродукции, однако причины этого недостаточно изучены.

Цель исследования – оценить параметры спермограммы у мужчин – носителей РТ (13;14).

Материалы и методы. Обследованы 24 мужчины с кариотипом 45,XY,der(13;14)(q10;q10), обратившихся в связи с бесплодием в браке ($n = 23$) или привычным невынашиванием беременности у супруги ($n = 1$).

Результаты. У 18 (75 %) пациентов выявлена олигоастенотератозооспермия, у 3 (13 %) пациентов – астенотератозооспермия, у 2 (8 %) – азооспермия. Нормозооспермия диагностирована только у 1 (4 %) пациента, у него в анамнезе – привычное невынашивание беременности у супруги.

Выводы. Бесплодие у обследованных мужчин – носителей РТ связано с нарушением сперматогенеза, у большинства пациентов приводящим к олигоастенотератозооспермии.

Ключевые слова: робертсоновские транслокации, мужское бесплодие, кариотип, эякулят, спермограмма, олигозооспермия, азооспермия

Для цитирования: Андреева М.В., Курило Л.Ф., Штаут М.И. и др. Параметры спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских транслокаций (13;14). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):81–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-81-89

Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14)

M.V. Andreeva, L.F. Kurilo, M.I. Shtaut, A.O. Sedova, T.M. Sorokina, V.B. Chernykh

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

Contacts: Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

Background. Robertsonian translocations (RTs) are the most common type of balanced chromosomal abnormalities. RT male carriers have an increased risk of reproductive disorders, but the causes of this still are not clear enough.

Aim. To evaluate semen parameters in RT(13;14) male carriers.

Materials and methods. 24 men with 45,XY,der(13;14)(q10;q10) karyotype and infertility ($n = 23$) or recurrent pregnancy loss in spouse ($n = 1$).

Results. Oligoasthenoteratozoospermia was detected in 18 (75 %) patients, asthenoteratozoospermia in 3 (13 %) patients, and azoospermia in 2 (8 %) patients. Normozoospermia was detected in 1 (4 %) patient, whose wife had a history of recurrent pregnancy loss.

Conclusion. Infertility in the examined RT male carriers is associated with spermatogenesis disorders, in most cases resulted in oligozoasthenoteratozoospermia.

Key words: Robertsonian translocations, male infertility, karyotype, sperm, semen analysis, oligozoospermia, azoospermia

For citation: Andreeva M.V., Kurilo L.F., Shtaut M.I. et al. Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(4):81–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-81-89

Введение

Наиболее распространенными структурными аномалиями хромосом у человека являются хромосомные транслокации [1–2]. Реципрокная (взаимная) транслокация без потери участков вовлеченных в нее хромосом называется сбалансированной. Одним из самых распространенных типов сбалансированных хромосомных аномалий являются робертсоновские транслокации (РТ, rob) – транслокации между двумя гомологичными или негомологичными акроцентрическими хромосомами (13, 14, 15, 21 или 22), представляющие собой слияние длинных плеч хромосом в области центромер с потерей коротких плеч (содержащих копии генов рибосомных РНК) и образованием одной мета- или субметацентрической хромосомы. РТ диагностируют с частотой 1 случай на 1000 новорожденных [2]. Среди мужчин с репродуктивными проблемами их частота в 7–10 раз выше, а среди мужчин с олигозооспермией – в 13 раз выше общепопуляционной [3–5]. Самым частым типом РТ (около 74 % всех РТ) является слияние хромосом 13 и 14 – rob (13;14), его частота составляет 0,97 на 1000 [1].

Считается, что, за исключением повышенной частоты нарушений репродукции, фенотипически носительство РТ не проявляется, поскольку потеря коротких плеч двух вовлеченных в транслокацию хромосом компенсируется экспрессией генов рибосомных РНК, расположенных в остальных акроцентрических хромосомах. Однако такие пациенты имеют повышенный риск нарушения фертильности (бесплодия, невынашивания беременности), рождения ребенка с синдромом Дауна (трисомия 21), синдромом Патау (трисомия 13) или другими аномалиями [2]. У носителей гомологичных РТ не происходит конъюгации и мейотической рекомбинации дериватной хромосомы (из-за отсутствия гомолога), и формируются только анеуплоидные (дисомные и нуллисомные) гаметы [2]. У носителей гетерологичных РТ во время профазы I мейоза происходит образование тривалента, состоящего из дериватной хромосомы и двух соответствующих нормальных акроцентрических хромосом, вследствие чего может быть нарушен/блокирован мейоз и/или увеличено число анеуплоидных гамет [6–8]. В зависимости от типа расхождения (сегрегации) хромосом могут образовываться как гаметы, несущие нормальный или сбалансированный кариотип, так и гаметы с хромосомным дисбалансом, при этом имеет существенное значение пол носителя РТ. Согласно данным литературы среди носителей транслокаций (13;14) и (14;21) мужчин с бесплодием в 6 раз больше, чем женщин [9]. У мужчин с одним и тем же типом РТ параметры эякулята могут значительно отличаться, при этом причины нарушения сперматогенеза, мейоза и сперматоэлогических нарушения недостаточно исследованы.

Цель исследования – оценить параметры спермограммы у мужчин – носителей РТ (13;14).

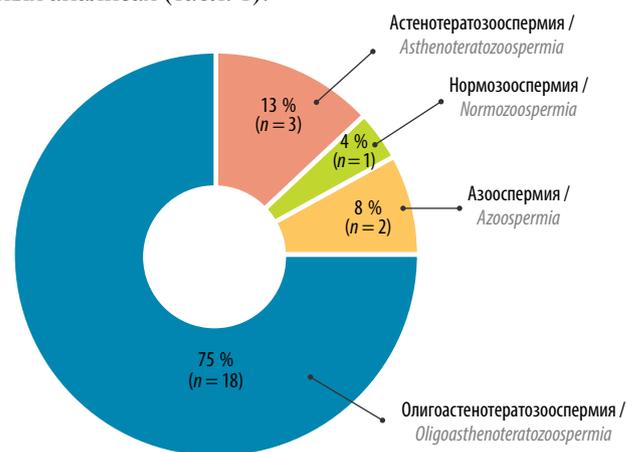
Материалы и методы

Обследовали 24 пациента с кариотипом 45,XY,der(13;14)(q10;q10), обратившихся по поводу бесплодия в браке ($n = 23$) или привычного невынашивания беременности (ПНБ) у супруги ($n = 1$) (в анамнезе 3 беременности у жены: одна прервана в результате медицинского аборта и 2 беременности, закончившиеся невынашиванием на сроке 7 нед). Среди пациентов с бесплодием в браке обследовали 21 неродственного мужчину и двух родственных (дядя и племянник). Для 10 пациентов спермиологические исследования были выполнены повторно. Средний возраст пациентов во время первого обращения в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» составил $31,9 \pm 5,5$ года. Стандартное цитогенетическое исследование выполнено на культивированных лимфоцитах периферической крови с использованием метода GTG-окрашивания. Спермиологическое исследование выполняли согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (1999, 2010) [10, 11]. В образцах с выраженной олигозооспермией оценку морфологии и подвижности сперматозоидов не проводили из-за низкой концентрации половых клеток.

Результаты

С учетом результатов лучшего анализа в случае повторных обследований у 18 (75 %) пациентов диагностирована олигоастенотератозооспермия (ОАТ), у 3 (13 %) пациентов – астенотератозооспермия, у 2 (8 %) – азооспермия. Нормозооспермия обнаружена только у 1 пациента (4 %), в его анамнезе – ПНБ у супруги. Распределение пациентов в обследованной группе в зависимости от диагнозов представлено на рисунке.

Объем эякулята варьировал от 0,8 до 12 мл, у 2 (8,3 %) мужчин он был снижен (олигоспермия), у остальных был нормальным, в том числе при повторных анализах (табл. 1).



Спермиологические диагнозы у носителей робертсоновских транслокаций (13;14) ($n = 24$)

Semen quality in patients with Robertsonian translocations (13;14) ($n = 24$)

Таблица 1. Показатели спермограммы у мужчин – носителей робертсоновских транслокаций (13;14)
Table 1. Semen parameters in male carriers of Robertsonian translocations (13;14)

Пациент, № Patient, No.	Спермиологический диагноз Semen quality	Возраст, лет Age, years	Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн Total sperm count, million	Живые сперматозоиды, % Vitality, %	Прогрессивно подвижные сперматозоиды, % Progressive motility, %	Морфологически нормальные сперматозоиды, % Normal forms, %
1	Нормозоспермия/астенозоспермия Normozoospermia/asthenozoospermia	25/27	7/7,5	27/51	189/382,5	66/83	59/24	43/64
2	OAT* OAT*	34/35	5/3,5/5	2,95/1,4/0,55	14,8/4,9/2,75	82/95/70	0/0/9	0/5/0
3	OAT*/AT* OAT*/AT*	30	12/12/5/5,5	12/10/28/27	144/120/140/148,5	48/99/97/90	13/6/19/32	7/6/8/12
4	AT AT	32	3,5	15,7	55	96	8	0
5	OAT OAT	24	2,5	3,2	8	79	11	0
6	OAT OAT	42	1,5	0,65	0,98	99	0	0
7	OAT OAT	35/36	5/5/7	1,6	11	Нет данных No data	0	0
8	OAT OAT	36	3,2	0,41	1,32	74	0	0
9	OAT OAT	30	4	0,8	3,2	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
10	OAT OAT	32	5,3	0,3	1,59	83	0	0
11	OAT. Некрозоспермия OAT. Necrozoospermia	30	3,5/4	0,3/0,2	1/0,8	40/40	17/0	0/0
12	OAT* OAT*	42	4,8/4,6	14,5/3,4	70/15,6	97/85	7/5	1/2
13	Олигозооспермия/ AT Oligozoospermia/AT	33	2/4	8/117	16/482	77/98	52/24	4/3
14	OAT OAT	31	2,2	1	2,2	75	17	2
15	OAT OAT	24	0,8/1,2	0,4/0,9	0,32/1,1	90/97	0/0	0/0


 Окончание табл. 1
 End of table 1

Пациент, № Patient, No.	Спермиологический диагноз Semen quality	Возраст, лет Age, years	Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн Total sperm count, million	Живые сперматозоиды, % Vitality, %	Прогрессивно подвижные сперматозоиды, % Progressive motility, %	Морфологически нормальные сперматозоиды, % Normal forms, %
16	ОАТ OAT	30	Нет данных No data	1,6/1,8	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
17	ОАТ*/ед. OAT*/s.s.	32/53	4/5/5/2/8/2	0,1/0,2/8,75/0,8/0,2/ед. 0,1/0,2/8,75/0,8/0,2/s.s.	0,4/1/43,8/1,6/1,6/ед. 0,4/1/43,8/1,6/1,6/s.s.	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
18	ОАТ* OAT*	25	2	0,7	1,4	82	15	4
19	Азооспермия Azoospermia	30	Нет данных No data	–	–	–	–	–
20	ОАТ/Азооспермия OAT/Azoospermia	45/56	3,5/3	9/0	31,5/0	83/–	3/–	2/–
21	Азооспермия. Олигоспермия Azoospermia. Oligospermia	Взрослый Adult	1	0	0	–	–	–
22	ОАТ OAT	31	3,5	7	24,5	Нет данных No data	29	3
23	ОАТ OAT	32	3,5/4/1,8	1,95/2,6/6,25	6,8/10,4/11,3	87/83/97	5/24/16	2/3/2
24	Олигозооспермия/ азооспермия Oligozoospermia/ azoospermia	28/30	3,1/1,6	1,1/0	3,4	Нет данных (низкая концентрация)/– No data (low concentration)/–	Нет данных (низкая концентрация)/– No data (low concentration)/–	Нет данных (низкая концентрация)/– No data (low concentration)/–
Среднее значение** Average value**		31,87 ± 5,49	3,77 ± 2,37	4,79 ± 6,83	26,66 ± 49,32	78,63 ± 16,21	13,11 ± 17,44	3,78 ± 9,99
Min – max***		24–56	0,8–12	0–117	0–482	40–99	0–59	0–64

*Заключение по спермограмме приведено согласно 4-му изданию руководства Всемирной организации здравоохранения [10]; **подсчет средних значений выполнен по показателям первого анализа для каждого пациента; ***по всем анализам.

*Sperm analysis conclusion is presented in accordance with the 4th of WHO Laboratory manual [10]; **calculation of mean values was performed using values from the first analysis of each patient; ***for all analyses.

Примечание. ОАТ – олигоастенотератозооспермия; АТ – астенотератозооспермия; ед. – единственный сперматозоид.

Note. OAT – oligoasthenoteratozoospermia; AT – asthenoteratozoospermia; s.s. – single spermatozoa.

Концентрация сперматозоидов варьировала от 0 до 117 млн/мл, а общее количество половых клеток – от 0 до 482 млн, при этом общее количество сперматозоидов менее 10 млн/мл хотя бы в одном анализе (без учета пациентов с азооспермией) выявлено у 13 (54 %) пациентов (см. табл. 1). Количество морфологически нормальных форм сперматозоидов варьировало от 0 до 64 %, полное отсутствие морфологически нормальных сперматозоидов хотя бы в одном анализе обнаружено у 9 (37,5 %) пациентов. Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов варьировало от 0 до 59 %, при этом нормальная подвижность отмечена только у 2 (8,3 %) пациентов, и при повторных анализах подвижность была ниже (см. табл. 1).

У пациента с ПНБ у супруги по результатам 2 спермиологических обследований диагностированы нормозооспермия и умеренная астенозооспермия (см. табл. 1, пациент 1). Среди пациентов с бесплодием нормальное общее количество сперматозоидов по нормам Всемирной организации здравоохранения (2010) выявлено у 1 пациента, при этом в образцах были снижены подвижность сперматозоидов и количество морфологически нормальных форм (астенотератозооспермия) (см. табл. 1). У 2 мужчин в анализах отмечали как сниженную, так и нормальную концентрацию, у 15 пациентов выявили сниженное количество сперматозоидов, в том числе в повторных анализах. У 2 пациентов сперматозоиды в эякуляте не обнаружены (азооспермия), у одного из них азооспермия сочеталась с олигоспермией (объем эякулята – 1 мл) и повышенной кислотностью эякулята (рН 6,5), что указывало на возможное наличие обструктивной формы азооспермии вследствие синдрома аплазии семявыносящих протоков (CBAVD). У 2 пациентов при первом обследовании выявлена олигозооспермия, а через значительный промежуток времени (21 год и 11 лет соответственно) – отсутствие сперматозоидов. Так, при первом обследовании у них диагностировали ОАТ (в возрасте 32 лет у одного и 45 лет у другого), а при повторном обследовании (в возрасте 53 и 56 лет соответственно) – азооспермию/криптозооспермию (пациенты 17 и 20). У одного пациента олигозооспермия чередовалась с азооспермией, при этом, согласно данным анамнеза, ранее у данного пациента была нормальная (20 млн/мл) концентрация сперматозоидов, а также было выполнено оперативное лечение левостороннего варикоцеле в возрасте 18 лет (пациент 24).

Двое из обследованных мужчин (пациенты 17 и 18) являлись родственниками (дядя и племянник), у них обоих наблюдали ОАТ, что свидетельствует о сходстве в тяжести нарушения сперматогенеза. Мать и сестра пробанда также являлись носительницами РТ (13;14), но имели сохранную фертильность.

Обсуждение

Несмотря на то что спермиологический анализ является основным (первичным) методом обследования мужчин с бесплодием/нарушением фертильности, большинство исследований, в которых приведены параметры спермограммы пациентов с РТ, описывают единичные случаи, и не так много публикаций, в которых выборка составляла 10 и более человек (табл. 2) [12–17].

У обследованных нами мужчин с бесплодием, носителей РТ (13;14), выявлена различная степень нарушения сперматогенеза, варьирующая от азооспермии до астенотератозооспермии и обуславливающая снижение фертильности. У большинства пациентов (75 %) диагностирована ОАТ, что согласуется с данными других авторов [12–17]. Единственным пациентом, у которого в одном из анализов отмечали нормозооспермию, был мужчина, обследованный в связи с ПНБ у супруги.

Следует отметить, что сравнительный анализ частоты встречаемости различных форм патозооспермии у носителей РТ затруднен из-за разных критериев включения пациентов в исследование. В наше исследование были включены все пациенты с РТ (13;14), которым выполняли спермиологический анализ. Полученные результаты согласуются с данными E. Pastuszek и соавт. (2015) [15], в работу которых также вошли все пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, при этом нами выявлена более высокая частота олиго- и азооспермии. Отсутствие пациентов с азооспермией в работе A. Antonelli и соавт. (2000) [12], вероятно, объясняется относительно малым объемом выборки. Показано, что мужчины с РТ часто (в 1,6 % случаев) встречаются при обследовании пациентов с олигозооспермией и намного реже (0,09 % случаев) – среди пациентов с азооспермией [4]. Несмотря на большой объем выборки в работе A. Maueur и соавт. (2019) [17], в ней также отсутствуют данные о пациентах с азооспермией, что, возможно, объясняется отбором пациентов для исследования. Целью трех других работ было проведение анализа анеуплоидии в сперматозоидах методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, что невозможно выполнить на образцах с азооспермией.

Во всех доступных нам опубликованных работах у пациентов с РТ наиболее часто диагностировали олигозооспермию, реже – нормальное количество сперматозоидов. Показано, что основные показатели спермограммы у носителей РТ статистически значимо ниже по сравнению с контролем [17], в частности, у таких пациентов снижены концентрация и количество прогрессивно подвижных клеток [15]. Следует также отметить, что при анализе параметров эякулята авторы часто не оценивают морфологию сперматозоидов [17] и могут употреблять термин «нормозооспермия», основываясь только на концентрации сперматозоидов [13, 15, 17]. Несмотря на то

Таблица 2. Сперматологические нарушения у носителей робертсоновских транслокаций (RT) по данным литературы
 Table 2. Spermiologic disorders in patients with Robertsonian translocations (RT) according to literature data

Авторы работы, год, число пациентов Authors of the study, year, number of patients	Тип RT, число пациентов Type of RT, number of patients	Критерии включения Inclusion criteria	Азооспермия/криптозооспермия, n (%) Azoospermia/cryptozoospermia, n (%)	Олигозооспермия, n (%) Oligozoospermia, n (%)	Нормальная концентрация сперматозоидов, n (%) Normal sperm concentration, n (%)	Концентрация сперматозоидов, M ± SD (min–max) Sperm concentration, M ± SD (min–max)
A. Antonelli и соавт., 2000 [12] (n = 10) A. Antonelli et al., 2000 [12] (n = 10)	rob(13;14) (n = 8) rob(14;21) (n = 1) rob(13;15) (n = 1)	Цитогенетическое исследование выполняли, если в спермограмме выявлена азооспермия либо олигозооспермия (менее 20 млн/мл) и была неудача в инсеминации в программе ВРТ (как минимум для 4 зрелых ооцитов) Cytogenetic analysis was performed if azoospermia or oligozoospermia (less than 20 million/ml) was found in semen analysis and there was an unsuccessful insemination in an ART program (at least 4 mature oocytes)	—	8 (80)	2 (20)	12,8 ± 9,15 (0,4–25)
M. Vozdova и соавт., 2013 [14] (n = 13) M. Vozdova et al., 2013 [14] (n = 13)	rob(13;14) (n = 11) rob(14;21) (n = 1) rob(15;22) (n = 1)	Выполнение FISH-анализа анеуплоидии в сперматозоидах FISH analysis of aneuploidy in sperm	—	7 (53,8)	6 (46,2) Нормозооспермия: Normozoospermia: 4 (30,8)	28,87 ± 42 (0,3–155)
A. Lamotte и соавт., 2018 [16] (n = 23) A. Lamotte et al., 2018 [16] (n = 23)	rob(13;14) (n = 9) rob(14;21) (n = 3) rob(14;22) (n = 1) rob(13;15) (n = 5) rob(13;22) (n = 1) rob(14;15) (n = 4)	Выполнение FISH-анализа анеуплоидии в сперматозоидах FISH analysis of aneuploidy in sperm	—	17 (73,9)	6 (26,1) Нормозооспермия: Normozoospermia: 4 (17,4)	11,16 ± 12,91 (0,01–12,91)
F. Ferfouri и соавт., 2011 [13] (n = 29) F. Ferfouri et al., 2011 [13] (n = 29)	rob(13;14) (n = 16) rob(14;21) (n = 8) rob(14;22) (n = 3) rob(13;15) (n = 1) rob(15;21) (n = 1)	Выполнение FISH-анализа анеуплоидии в сперматозоидах FISH analysis of aneuploidy in sperm	—	21 (72,4)	8 (27,6)	25,09 ± 34,21 (0,9–110)
E. Pastuszek и соавт., 2015 [15] (n = 35) E. Pastuszek et al., 2015 [15] (n = 35)	rob(13;14) (n = 24) другие rob (n = 11) other rob (n = 11)	Носительство сбалансированных хромосомных перестроек Presence of balanced chromosomal rearrangements	4 (11,4)	22 (62,9)	9 (25,7)	15,22 ± 25,83

Окончание табл. 2
End of table 2

Авторы работы, год, число пациентов Authors of the study, year, number of patients	Тип РТ, число пациентов Type of RT, number of patients	Критерии включения Inclusion criteria	Азооспермия/кригтозооспермия, n (%) Azoospermia/cryptozoospermia, n (%)	Олигозооспермия, n (%) Oligozoospermia, n (%)	Нормальная концентрация сперматозоидов, n (%) Normal sperm concentration, n (%)	Концентрация сперматозоидов, M ± SD (min–max) Sperm concentration, M ± SD (min–max)
A. Mayeur и соавт., 2019 [17] (n = 63) A. Mayeur et al., 2019 [17] (n = 63)	гоб(13;14) (n = 46) гоб(14;21) (n = 7) редкие гоб (n = 10) rare rob (n = 10)	Мужчины, для которых в цикле ВРТ выполнены преимплантационное генетическое тестирование Males for whom preimplantation genetic testing was performed in ART cycle	–	85,7 %	14,3 %	10,8 ± 14,0 (0,6–15,0)

Примечание. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; FISH – флуоресцентная гибридизация in situ; M ± SD – среднее значение ± стандартное отклонение.
Note. ART – assisted reproductive technologies; FISH – fluorescence in situ hybridization; M ± SD – mean value ± standard deviation.

что морфология сперматозоидов долгое время считалась одним из факторов, влияющих на успешность программ вспомогательных репродуктивных технологий, в настоящее время многие авторы не находят этому подтверждения [18, 19]. Показано, что у пациентов, участвовавших в программах экстракорпорального оплодотворения, частота живорождения зависела от концентрации сперматозоидов, а у пациентов, проходивших программы экстракорпорального оплодотворения методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, концентрация сперматозоидов, количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением и сперматозоидов с нормальной морфологией не оказывали статистически значимого влияния на частоту живорождения [20]. При этом на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий влияет множество факторов, одним из которых является уровень анеуплоидии в сперматозоидах [21]. При оценке уровня анеуплоидии по всем хромосомам (1–22, X, Y) было показано, что в гаметах мужчин с РТ (13;14) уровень нерасхождения значительно выше, чем в контрольной группе. Наиболее высокий уровень анеуплоидии был отмечен для хромосом, вовлеченных в транслокацию (по хромосоме 13 – $14,55 \pm 6,00 \%$, по хромосоме 14 – $13,27 \pm 4,14 \%$), а анеуплоидия по остальным хромосомам встречалась реже (средняя частота – $1,77 \pm 0,62 \%$), при этом общее количество числовых аномалий по аутосомам, не вовлеченным в транслокацию, было сравнимо с таковым для двух транслоцированных хромосом [22].

Несмотря на повышенную частоту бесплодия у носителей РТ [2], такие мужчины могут быть фертильны и передавать транслокацию потомству [12]. Однако установить число фертильных мужчин с РТ, не имеющих репродуктивных нарушений, представляется возможным только при крупнокоргольном/массовом скрининге взрослых фертильных индивидуумов из общей популяции.

Причины нарушений репродукции у мужчин – носителей РТ до настоящего времени недостаточно изучены. Предполагают, что частичный блок сперматогенеза может быть вызван ассоциацией в профазе I мейоза тривалента и XY-бивалента («полового пузырька») [6, 7, 23], а частота ассоциации тривалента с «половым пузырьком» может влиять на тяжесть нарушения мейоза. У пациентов с РТ с азооспермией частота ассоциации тривалента с XY-бивалентом выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов [23]. Кроме того, возможно, что различия в параметрах эякулята у пациентов с РТ связаны с разными точками разрыва при образовании транслоцированной хромосомы, а также с индивидуальными генетическими особенностями пациентов [24].

Отдельно необходимо отметить важность анализа карриотипа для супружеских пар с бесплодием. В настоящее время среди специалистов распространено мнение, что

выполнение цитогенетического исследования следует рекомендовать только при низкой (менее 10 млн/мл) концентрации сперматозоидов или при ПНБ у супруги. Однако у мужчин со сбалансированными хромосомными перестройками может быть нормальное количество половых клеток [12–17]. Кроме этого, по данным F. Morel и соавт. (2004) [25], при анализе кариотипа у супружеских пар, проходивших процедуру интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, число мужчин, имеющих аномальный мужской кариотип, составило 2,7 %, а женщин – 13 %; таким образом, даже в парах с выраженным мужским фактором бесплодия необходим анализ кариотипов обоих супругов.

Заключение

У большинства мужчин – носителей РТ (13;14) бесплодие обусловлено тяжелыми формами патозооспермии и преимущественно связано с ОАТ. У пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов может встречаться как первичное, так и вторичное бесплодие, а также наступление зачатия естественным путем, при этом у них повышен риск невынашивания беременности у супруги и рождения ребенка с врожденными пороками развития. Как и в общей популяции, у носителей РТ наблюдается ухудшение параметров эякулята с возрастом, что необходимо учитывать при планировании деторождения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nielsen J., Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87(1):81–3. DOI: 10.1007/BF01213097
- McKinlay Gardner R.J. et al. Robertsonian translocations. In: Gardner and sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. Ed. by R.J. McKinlay Gardner, D.J. Armour. 5th edn. Oxford monographs on medical genetics. New York: Oxford Academic, 2018. (online edn.). DOI: 10.1093/med/9780199329007.003.0007
- De Braekeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6(2):245–50. PMID: 2056021.
- Van Assche E., Bonduelle M., Tournaye H. et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 4):1–24. DOI: 10.1093/humrep/11.suppl_4.1
- Ogur G., Van Assche E., Vegetti W. et al. Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers. *Mol Hum Reprod* 2006;12(3):209–15. DOI: 10.1093/molehr/gah253
- Luciani J.M., Guichaoua M.R., Mattei A., Morazzani M.R. Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility. Behavior of the trivalent and nonrandom association with the sex vesicle. *Cytogenet Cell Genet* 1984;38(1):14–22. DOI: 10.1159/000132023
- Rosenmann A., Währman J., Richler C. et al. Meiotic association between the XY chromosomes and unpaired autosomal elements as a cause of human male sterility. *Cytogenet Cell Genet* 1985;39(1):19–29. DOI: 10.1159/000132098
- Godo A., Blanco J., Vidal F. et al. Altered segregation pattern and numerical chromosome abnormalities interrelate in spermatozoa from Robertsonian translocation carriers. *Reprod Biomed Online* 2015;31(1):79–88. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.04.003
- Kovaleva N.V. Examination of rates and spectrums of robertsonian translocations in the general population and in patients with reproductive disorders. *Russ J Genet* 2018;54(4):489–93. DOI: 10.1134/S1022795418040099
- WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- Antonelli A., Gandini L., Petrinelli P. et al. Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23(10):677–83. DOI: 10.1007/BF03343793
- Ferfourri F., Selva J., Boitrelle F. et al. The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type. *Fertil Steril* 2011;96(6):1337–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.008
- Vozdova M., Oracova E., Kasikova K. et al. Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(3):391–405. DOI: 10.1007/s10815-012-9921-9
- Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M. et al. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. *Folia Histochem Cytobiol* 2015;53(4):314–21. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0032
- Lamotte A., Martinez G., Devillard F. et al. Is sperm FISH analysis still useful for Robertsonian translocations? Meiotic analysis for 23 patients and review of the literature. *Basic Clin Androl* 2018;28:5. DOI: 10.1186/s12610-018-0069-z
- Mayeur A., Ahdad N., Hesters L. et al. Chromosomal translocations and semen quality: a study on 144 male translocation carriers. *Reprod Biomed Online* 2019;38(1):46–55. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.10.003
- Gatimel N., Moreau J., Parinaud J., Léandri R.D. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology* 2017;5(5):845–62. DOI: 10.1111/andr.12389
- Олефир Ю.В., Монаков Д.М. Клиническое значение морфологии сперматозоидов в выборе метода лечения мужского бесплодия. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):127–32. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-127-132
- Олефир Ю.В., Монаков Д.М. Clinical significance of sperm morphology in male infertility treatment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(3):127–32. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-127-132
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):82–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. et al. Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram change. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(2):82–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Андрология

- и генитальная хирургия 2017;18(3):28–36. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36
- Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Role of male infertility in assisted reproductive technology programs (a literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(3):28–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36
22. Zhu S., Zhu Y., Zhang F. et al. FISH analysis of numerical chromosomal abnormalities in the sperm of robertsonian translocation der(13; 14)(q10;q10) carriers. *Front Genet* 2022;13:1010568. DOI: 10.3389/fgene.2022.1010568
23. Johannisson R., Schwinger E., Wolff H.H. et al. The effect of 13;14 Robertsonian translocations on germ-cell differentiation in infertile males. *Cytogenet Cell Genet* 1993;63(3):151–5. DOI: 10.1159/000133524
24. Page S.L., Shin J.C., Han J.Y. et al. Breakpoint diversity illustrates distinct mechanisms for Robertsonian translocation formation. *Hum Mol Genet* 1996;5(9):1279–88. DOI: 10.1093/hmg/5.9.1279
25. Morel F., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Amice V. et al. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. A study of 370 couples and review of the literature. *Int J Androl* 2004;27(3):178–82. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2004.00472.x

Вклад авторов

М.В. Андреева: разработка дизайна исследования, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Л.Ф. Курило: научное редактирование текста статьи;
М.И. Штаут, А.О. Седова: выполнение спермиологического исследования, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;
Т.М. Сорокина, В.Б. Черных: обследование пациентов, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Andreeva: research design development, data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;
L.F. Kurilo: scientific editing of the article;
M.I. Shtaut, A.O. Sedova: performing semen examination, analysis of the data obtained, scientific editing of the article;
T.M. Sorokina, V.B. Chernykh: examination of patients, analysis of the data obtained, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Андреева / M.V. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0002-5048-5486>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>
А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>
Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта «Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция “Репродуктивное здоровье человека”» № 15.БРК.21.0008 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Funding. The work was carried out within the framework of the project “Multicenter research bioresource collection “Human Reproductive Health” No. 15.BRK.21.0008 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-90-95



Резекция нижней полой вены у пациентов с раком почки и опухолевым тромбозом

Р.Н. Комаров¹, Л.М. Рапопорт², О.О. Огнев¹, А.М. Исмаилбаев³, Б.М. Тлисов¹, А.В. Заваруев¹,
А.К. Антонов¹, Mingchen Shao¹, Д.О. Королев², К.Ю. Рябов¹

¹Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1;
²Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;
³кафедра факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1

Контакты: Борис Магометович Тлисов borya0994@inbox.ru

Почечно-клеточный рак с тромбозом нижней полой вены (НПВ) – редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом без хирургического лечения. Наличие опухолевого тромба в полости магистрального сосуда требует проведения тромбэктомии, что в большинстве случаев сопровождается массивным кровотечением. Чтобы уменьшить объем кровопотери, возможно использование аппарата искусственного кровообращения для снижения потенциальных рисков, связанных с кровопотерей и нестабильной гемодинамикой. В некоторых случаях опухолевый тромб может прорасти в стенку НПВ или приводить к ее окклюзии, что, по нашему опыту, является показанием к резекции НПВ. Наличие опухолевого тромбоза даже IV типа позволяет выполнить тромбэктомию доступом через лапаротомию при условии, если тромб не фиксирован к стенке НПВ и обеспечивается достаточная визуализация супраренального сегмента НПВ.

В данной статье представлен вариант хирургического лечения 2 пациентов с раком правой почки, тромбозом НПВ IV типа, окклюзией инфраренального отдела и илеофemorальным тромбозом. В обоих случаях выполнена резекция НПВ: инфраренального отдела в первом случае и инфра- и супраренального отдела во втором.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, нижняя полая вена, резекция нижней полой вены, искусственное кровообращение

Для цитирования: Комаров Р.Н., Рапопорт Л.М., Огнев О.О. и др. Резекция нижней полой вены у пациентов с раком почки и опухолевым тромбозом. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):90–5. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-90-95

Resection of the inferior vena cava in patients with kidney tumor and tumor thrombus

R.N. Komarov¹, L.M. Rapoport², O.O. Ognev¹, A.M. Ismailbayev³, B.M. Tlison¹, A.V. Zavaruev¹, A.K. Antonov¹,
Mingchen Shao¹, D.O. Korolev², K.Y. Ryabov¹

¹N.N. Burdenko Faculty Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 6 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

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

³Department of Faculty Surgery No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 6 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Boris Magometovich Tlison borya0994@inbox.ru

Renal cell carcinoma with inferior vena cava (IVC) thrombosis is a rare disease with a poor prognosis without surgical treatment. The presence of a tumor thrombus in the cavity of the main vessel in most cases is accompanied by massive bleeding during thrombectomy. To reduce the volume of blood loss, it is possible to use cardiopulmonary bypass to reduce the potential risks associated with blood loss and unstable hemodynamics. Sometimes tumor thrombosis can be growth into the vein wall or lead to occlusion IVC, we consider that it's indication for resection of the IVC. Thrombectomy

with laparotomy access can be performed even with type IV tumor thrombosis, if the thrombus is not fixed to the wall of the suprarenal IVC and surgeon have enough view of suprarenal segment.

This article presents a variant of surgical treatment of patients with right kidney cancer, type IV IVC thrombosis, occlusion infrarenal IVC and ileofemoral thrombosis. In both cases we made resection IVC – infrarenal segment in first case and suprarenal segment in second case.

Keywords: renal cell carcinoma, inferior vena cava, resection of inferior vena cava, cardiopulmonary bypass

For citation: Komarov R.N., Rapoport L.M., Ognev O.O. et al. Resection of the inferior vena cava in patients with kidney tumor and tumor thrombus. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):90–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-90-95

Введение

Почечно-клеточный рак занимает 3-е место среди злокачественных опухолей мочеполовой системы и составляет 2–3 % всех злокачественных образований, диагностируемых ежегодно. Данный онкологический процесс характеризуется склонностью к инвазии в магистральные вены – почечные и нижнюю полую вену (НПВ), с распространением вплоть до правого предсердия. Опухолевый тромбоз при раке почки развивается в 4–25 % случаев [1–5]. Вероятность его развития напрямую зависит от размера опухоли и стадии заболевания. Летальность больных с раком почки и опухолевым тромбозом без оперативного вмешательства составляет 100 % в течение 7 мес [4]. Пятилетняя выживаемость после нефрэктомии и тромбэктомии составляет 20–60 % [3–6]. В связи с этим агрессивный хирургический подход является методом выбора у данной категории больных.

В статье представлены варианты хирургического лечения пациентов с раком правой почки и опухолевым тромбозом НПВ IV типа, окклюзией инфраренального отдела НПВ и илеофemorальным тромбозом.

Клинический случай 1

Пациентка, 48 лет, в 2021 г. поступила в Клинику урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России с жалобами на общую слабость,

тяжесть в нижних конечностях и выраженный венозный рисунок на нижней половине тела, повышение температуры тела до 37,7 °С. По данным ультразвукового исследования брюшного отдела и забрюшинного пространства диагностирована опухоль правой почки. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием диагностированы опухоль нижнего сегмента правой почки размерами 82 × 76 × 109 мм, опухолевый тромбоз, распространяющийся от правой почечной вены до правого предсердия (IV тип), окклюзия инфраренального отдела НПВ, илеофemorальный тромбоз. Данных, указывающих на вторичное опухолевое поражение, при проведении МСКТ органов грудной клетки и остеосцинтиграфии не получено. По лабораторным данным диагностированы гипохромная анемия легкой степени тяжести смешанного генеза (железододефицитная, хронических заболеваний), белково-энергетический дефицит легкой степени тяжести (алиментарный марasmus), гиперкоагуляция (уровень фибриногена – 7,54 г/л, D-димера – 1,72 мкг/мл). Индекс массы тела – 16. Отклонений со стороны других органов и систем не обнаружено.

Клинический диагноз: рак правой почки с опухолевым тромбозом правой почечной вены и НПВ с распространением до правого предсердия (IV тип), T3bN0M0. Тромбоз инфраренального отдела НПВ, илеофemorальный тромбоз.

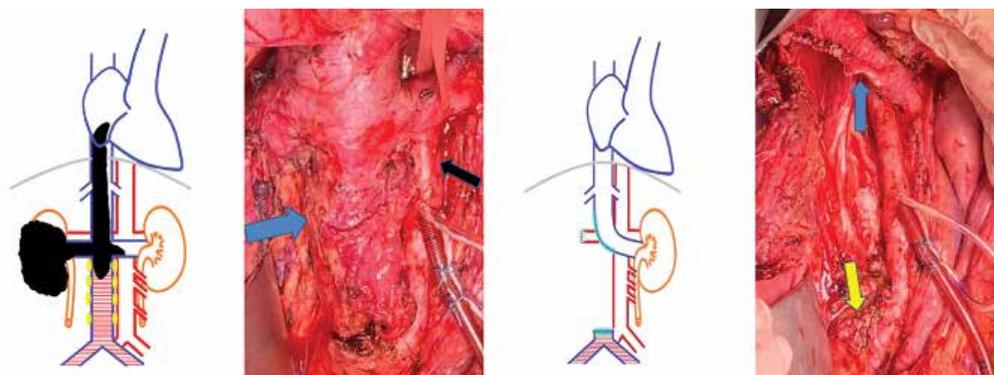


Рис. 1. Схема операции и интраоперационные фотографии (клинический случай 1, пояснение в тексте). На фотографии слева: нижняя полая вена – синяя стрелка, брюшной отдел аорты – черная стрелка; на фотографии справа: левая почечная вена – синяя стрелка, проксимальный сегмент нижней полой вены – желтая стрелка

Fig. 1. Surgery diagram and intraoperative photos (clinical case 1, see explanation in the text). On the left foto: inferior vena cava – blue arrow, abdominal aorta – black arrow; on the right foto: left renal vein – blue arrow, proximal inferior vena cava – yellow arrow

В соответствии с системой классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system) больная относится к VI классу. По шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) — 3 балла. При обсуждении на мультидисциплинарном консилиуме принято решение: учитывая размеры опухоли правой почки, распространение на магистральные вены до уровня правого предсердия, пациентке показано оперативное лечение с применением аппарата искусственного кровообращения.

Описание операции. Доступ выполнен через срединную лапаротомию. При аортокавальной лимфодиссекции отмечались интимно спаянные со стенкой НПВ лимфатические узлы. Канюляция выполнена на уровне брюшного отдела аорты. Искусственное кровообращение начато в режиме возврата аутокрови. С целью снижения объема кровопотери перевязана правая почечная артерия и пережата печеночная артерия — маневр Прингла. НПВ вскрыта на уровне от почечных до подвздошных вен — окклюзия просвета. При ревизии супраренального отдела НПВ: опухолевый тромб распространяется до уровня правого предсердия и на проксимальную часть левой почечной вены. Под визуальным контролем тромб полностью удален из супраренального отдела НПВ и левой почечной вены. Инфраренальный отдел НПВ совместно с группой интимно спаянных аортокавальных лимфатических узлов резецирован от подвздошных до почечных вен (рис. 1). После реконструкции НПВ являлась продолжением левой почечной вены. Следующим этапом выполнена нефрадrenalэктомия.

Суммарная кровопотеря составила 1200 мл, аутогемотрансфузия — 900 мл. Пациентка экстубирована через 4 ч. Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии — 1 сут.

В послеоперационном периоде на 3-и сутки развилась лимфорея из зоны оперативного вмешательства с формированием лимфоцеле в области лимфодиссекции, что было успешно купировано на 7-е сутки путем перевода на парентеральное питание и инфузии октреотида. Длительность пребывания в стационаре после операции составила 14 сут. Венозный отток полностью компенсирован за счет коллатерального кровотока.

По данным гистологического исследования: светлоклеточный почечно-клеточный рак правой почки (G₄), T3bN1M0.

Пациентка направлена на таргетную химиотерапию. При контрольном обследовании через 12 мес пациентка активна; данных, указывающих на отдаленные метастазы и прогрессирование заболевания, не обнаружено.

Клинический случай 2

Пациент, 38 лет, госпитализирован в Клинику урологии ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России с жалобами на одышку, отеки нижних

конечностей, сопровождающиеся болями при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до 37,6 °С. При ультразвуковом исследовании диагностировано образование правой почки. МСКТ с контрастированием выявило гиповаскулярное объемное образование правой почечной вены и НПВ до уровня правого предсердия (IV тип), окклюзию инфраренального отдела НПВ и илеофemorальный тромбоз. Вторичное опухолевое поражение не обнаружено. В лабораторных показателях отмечались изменения, соответствующие протеканию злокачественного процесса: гипохромная анемия легкой степени тяжести смешанного генеза (железодефицитная, хронических заболеваний), гиперкоагуляция (уровень фибриногена — 5,5 г/л, D-димера — 1,6 мкг/мл). При дообследовании отклонений в других органах и системах не обнаружено.

Клинический диагноз: рак правой почки с опухолевым тромбозом правой почечной вены и НПВ с распространением до правого предсердия (IV тип), T3bN1M0. Тромбоз инфраренального отдела НПВ, илеофemorальный тромбоз.

При оценке в соответствии с системой классификации физического статуса (ASA) состояние пациента соответствует IV классу, по шкале ECOG — 3 балла. Случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме, где принята тактика лечения — нефрадrenalэктомия с тромбэктомией с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Описание операции. Выполнен доступ через полную срединную лапаротомию. При ревизии новообразование занимало всю правую половину брюшной полости. Следующим этапом проведена расширенная аортокавальная лимфодиссекция. Выполнена канюляция брюшного отдела аорты. При попытках мобилизовать печень отмечалось развитие гипотонии, в связи с чем выполнена срединная стернотомия и установлена канюля в правое предсердие. Начато искусственное кровообращение по схеме: правое предсердие — брюшной отдел аорты. Это позволило адекватно мобилизовать печень и обеспечить визуализацию печеночных вен. С целью уменьшения объема кровопотери, как и в первом случае, использовался маневр Прингла. После вскрытия просвета НПВ обнаружена окклюзия инфраренального отдела НПВ, распространение опухолевого тромба из правой почечной вены до правого предсердия с точками фиксации в устье левой почечной и печеночных вен. В связи с этим пациенту выполнена резекция как инфраренального, так и супраренального отделов НПВ с резекцией всех зон фиксации, с последующим протезированием супраренального отдела НПВ ксеноперикардальным протезом с восстановлением оттока от левой почечной вены (рис. 2). Инфраренальный отдел НПВ ушит наглухо. Следующим этапом выполнена нефрадrenalэктомия.

Интраоперационный объем кровопотери составил 850 мл. Пациент экстубирован через 14 ч.

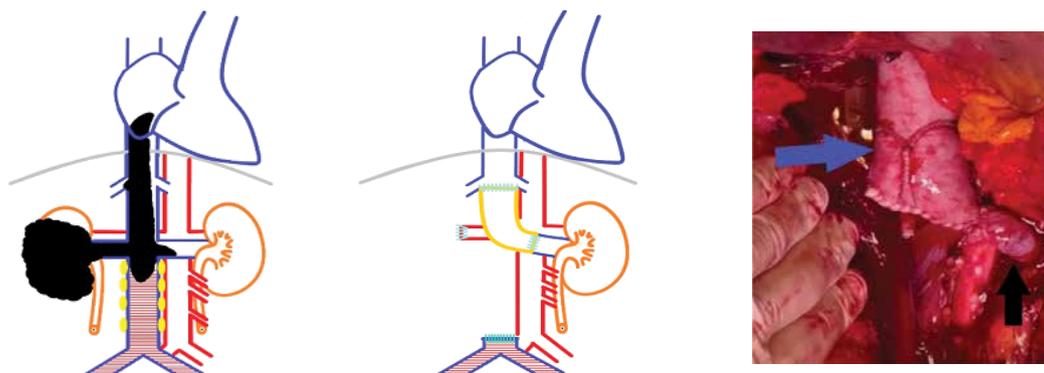


Рис. 2. Схема операции и интраоперационная фотография (клинический случай 2, объяснение в тексте): ксеноперикардальный протез супраренального отдела нижней полой вены – синяя стрелка, левая почечная вена – черная стрелка

Fig. 2. Surgery diagram and intraoperative photo (clinical case 2, see explanation in the text): xeno-pericardial prosthesis of the supra-renal inferior vena cava – blue arrow, left renal vein – black arrow

Послеоперационный период осложнился развитием острой почечной недостаточности на 2-е сутки после операции, что было успешно купировано консервативной терапией. Подключение экстракорпоральной гемофильтрации не потребовалось. Пациент переведен в отделение на 3-и сутки после операции. Длительность пребывания в стационаре после операции составила 16 сут. В послеоперационном периоде уменьшились отеки нижних конечностей, значительно возросла дистанция ходьбы.

По данным гистологического исследования: нефробластома правой почки (G_4), T3bN1M0.

Пациенту назначена таргетная химиотерапия. За 8 мес наблюдения жалоб не предъявлял; данных, указывающих на прогрессирование злокачественного заболевания, не получено.

Обсуждение

Наличие опухолевого тромба в просвете магистрального сосуда является критерием стадии рака T3, значительно ухудшает прогнозы выживаемости и повышает вероятность рецидива заболевания – до 50 % [5–6]. Уровень распространения опухолевого тромба определяет хирургическую тактику. Наиболее распространенной является классификация Neves–Zincke: I уровень – почечные вены, II уровень – подпеченочный, III уровень – надпеченочный, IV уровень – предсердие [7].

Оперативное вмешательство заключается в резекции в пределах тканей, не вовлеченных в злокачественный процесс, – нефрэктомия, лимфодиссекция и тромбэктомия, которая при необходимости может быть расширена до резекции НПВ с последующей ее реконструкцией или без таковой.

Расширенная лимфодиссекция выполняется от левой почечной вены до бифуркации аорты. При раке правой почки удалению подлежат прекавальные, ретрокавальные, латерокавальные и аортокавальные лимфатические узлы. Преаортальные лимфатические узлы также подлежат

удалению из-за возможности их поражения. При раке левой почки удаляются преаортальные, ретроаортальные и латероаортальные лимфатические узлы. Верификация вовлечения лимфатических узлов по данным предоперационной МСКТ соответствует показателям чувствительности – 82 %, специфичности – 71 %, положительному прогностическому значению – 56 %, отрицательному прогностическому значению – 90 % [8, 9]. Это говорит о том, что на сегодняшний день визуализирующая способность общедоступных систем не позволяет безошибочно диагностировать вовлечение того или иного лимфатического узла в злокачественный процесс. В настоящее время существуют разногласия о необходимости выполнения лимфодиссекций у пациентов со стадией T1–T2. Однако при наличии стадии T3–T4 предпочтительно ее выполнение ввиду большого количества рецидивов заболевания в отдаленном периоде. Согласно работам U. Capitanio и соавт., у пациентов с почечно-клеточным раком почки (T2–T4) удаление каждого лимфатического узла увеличивает онкоспецифическую выживаемость на 3–19 % [9, 10]. Из этого следует, что пациентам с опухолевым тромбозом (стадия T3+) необходимо выполнять максимально расширенную лимфодиссекцию для снижения вероятности рецидива.

При наличии опухолевого тромба в полости магистрального сосуда оперативное вмешательство более трудоемко и в большинстве случаев сопровождается массивным кровотечением на этапе тромбэктомии. Снизить объем кровопотери позволяет использование некоторых хирургических маневров: пережатие печеночной артерии и портальной вены, прошивание почечной артерии на стороне пораженной почки до начала основного этапа [11]. Применение аппарата искусственного кровообращения делает этап тромбэктомии безопасным и обеспечивает достаточно времени для проведения реконструкции, снижает риски нестабильной гемодинамики, объем переливания компонентов крови, что уменьшает нагрузку на здоровую

почку. В клиническом случае 1 из-за окклюзии НПВ было принято решение ограничиться канюляцией брюшного отдела аорты и режимом возврата аутокрови. В клиническом случае 2 мы использовали аппарат искусственного кровообращения по схеме «правое предсердие – брюшной отдел аорты» на <50 % производительности, так как мобилизация печени приводила к падению кровяного давления, что в сочетании с ожидаемым кровотечением на этапе тромбэктомии привело бы к нестабильной гемодинамике.

Резекцию НПВ в инфраренальном отделе возможно выполнять как с последующей реконструкцией путем протезирования, так и без нее, поскольку коллатеральное кровообращение может компенсировать отток от нижней половины тела [1, 2, 12, 13]. Существуют публикации о резекции НПВ в супраренальном отделе без последующей реконструкции, но при условии уже компенсированного коллатерального венозного оттока [2]. При протезировании НПВ возможно развитие тромбоза графта и инфекционных осложнений. Вероятность развития тромбозов достигает 44 %, окклюзионных тромбозов – 30 % [12]. По данным литературы, часть авторов придерживаются мнения, что необходимо использовать протезы меньшего диаметра, чем НПВ, для увеличения скорости потока крови и снижения риска тромбообразования [12, 13]. Другие авторы считают, что оправданно использование протезов большего диаметра, объясняя это формированием более толстого слоя неоинтимы, что снижает риски развития тромбозов. Также на вероятность тромботических осложнений оказывает влияние жесткость самого протеза – наличие опорных колец в протезах PTFE уменьшает сжимаемость конструкции во время дыхательного цикла [12].

Основываясь на нашем 10-летнем опыте [11], мы считаем, что показаниями к резекции НПВ являются прорастание опухоли в стенку вены или невозможность отделить опухолевый тромб от НПВ и окклюзия НПВ. В обоих представленных клинических случаях точно определить степень инфраренального распространения опухоли при окклюзии НПВ не представлялось возможным. В таких ситуациях решением является резекция инфраренального отдела НПВ в пределах тканей, предположительно не вовлеченных в злокачественный процесс. Наличие широкой сети коллатерального кровотока позволяет компенсировать венозный отток от нижней половины тела [14]. В связи с этим мы не выполняли протезирование инфраренального отдела НПВ в обоих случаях. В клиническом случае 2 резекция супраренального отдела НПВ выполнена в связи с наличием прорастания опухолевого тромба в стенку вены. Критерием для протезирования супраренального отдела послужил интенсивный венозный кровоток от здоровой почки.

Заключение

Операции по поводу рака почки, осложненного опухолевым тромбозом магистральных вен, необходимо выполнять в операционной с имеющимся аппаратом искусственного кровообращения. Наличие опухолевого тромбоза даже IV типа позволяет выполнить тромбэктомию лапаротомным доступом при условии, если тромб не фиксирован к стенке НПВ и обеспечивается достаточная визуализация супраренального сегмента НПВ. Окклюзия НПВ и прорастание опухолевого тромба в стенку вены являются показаниями к проведению резекции НПВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agochukwu N., Shuch B. Clinical management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *World J Urol* 2014;32(3):581–9. DOI: 10.1007/s00345-014-1276-7
2. Djaladat H., Ghoreifi A., Basin M.F. et al. Perioperative outcome of suprarenal resection of vena cava without reconstruction in urologic malignancies: a case series and review of the literature. *Urology* 2020;142:146–54. DOI: 10.1016/j.urology.2020.02.042
3. Kulkarni J., Jadhav Y., Valsangkar R.S. IVC thrombectomy in renal cell carcinoma-analysis of our case data of 100 patients and review of literature. *Indian J Surg Oncol* 2012;3(2):107–13. DOI: 10.1007/s13193-011-0114-2
4. Hatakeyama S., Yoneyama T., Hamano I. et al. Prognostic benefit of surgical management in renal cell carcinoma patients with thrombus extending to the renal vein and inferior vena cava: 17-year experience at a single center. *BMC Urol* 2013;13:47. DOI: 10.1186/1471-2490-13-47
5. Hsu R.C.J., Barclay M., Loughran M.A. et al. Time trends in service provision and survival outcomes for patients with renal cancer treated by nephrectomy in England 2000–2010. *BJU Int* 2018;122(4):599–609. DOI: 10.1111/bju.14217
6. Tiwari P., Kumar L., Thulkar S. et al. Patient reported weight loss predicts recurrence rate in renal cell cancer cases after nephrectomy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(4):891–5. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.4.891
7. Papadimitriou D.K., Pitoulias G.A., Tachtsi M.D. et al. Surgical treatment of renal neoplastic thrombi extending into the inferior vena cava. *Ann Vasc Surg* 2006;20(2):223–7. DOI: 10.1007/s10016-006-9001-7
8. Connolly S.S., Raja A., Stunell H. et al. Diagnostic accuracy of preoperative computed tomography used alone to detect lymph-node involvement at radical nephrectomy. *Scand J Urol* 2015;49(2):142–8. DOI: 10.3109/21681805.2014.969307
9. John N.T., Blum K.A., Hakimi A.A. Role of lymph node dissection in renal cell cancer. *Urol Oncol* 2019;37(3):187–2. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.03.006

10. Capitanio U., Suardi N., Matloob R. et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;114(2):210–5. DOI: 10.1111/bju.12508
11. Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Одновременные сердечно-сосудистые и онкологические операции: когда, кому и как? М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 192 с. Belov Yu.V., Komarov R.N. Simultaneous cardiovascular and oncological operations: when, to whom and how? Moscow: Medtsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2012. 192 p.
12. Ruiz C.S., Kalbaugh C.A., Browder S.E. et al. Operative strategies for inferior vena cava repair in oncologic surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8(3):396–404. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.09.012
13. Quinones-Baldrich W., Alktaifi A., Eilber F., Eilber F. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg* 2012;55(5):1386–93; discussion 1393. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.11.054
14. Duty B., Daneshmand S. Resection of the inferior vena cava without reconstruction for urologic malignancies. *Urology* 2009;74(6):1257–62. DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.092

Вклад авторов

Р.Н. Комаров, Л.М. Рапопорт, О.О. Огнев: научное редактирование, научное консультирование;
А.М. Исмаилбаев, Б.М. Тлисов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, получение данных для анализа;
А.В. Заваруев, А.К. Антонов: написание текста статьи, получение данных для анализа;
Shao Mingchen, Д.О. Королев, К.Ю. Рябов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.N. Komarov, L.M. Rapoport, O.O. Ognev: scientific editing, scientific consulting;
A.M. Ismailbayev, B.M. Tliso: development of research design, obtaining data for analysis, article writing;
A.V. Zavaruev, A.K. Antonov: obtaining data for analysis, article writing;
Shao Mingchen, D.O. Korolev, K.Y. Ryabov: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Н. Комаров / R.N. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
О.О. Огнев / O.O. Ognev: <https://orcid.org/0000-0002-9305-2250>
А.М. Исмаилбаев / A.M. Ismailbayev: <https://orcid.org/0000-0001-8545-3276>
Б.М. Тлисов / B.M. Tliso: <https://orcid.org/0000-0003-4094-8771>
А.В. Заваруев / A.V. Zavaruev: <https://orcid.org/0000-0002-2906-0440>
А.К. Антонов / A.K. Antonov: <https://orcid.org/0000-0002-5177-3148>
Mingchen Shao: <https://orcid.org/0000-0002-5080-0247>
Д.О. Королев / D.O. Korolev: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>
К.Ю. Рябов / K.Yu. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0001-6891-4667>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-96-102



Множественная стеатоцистома мошонки. Клиническое наблюдение

П.А. Щеплев¹, Л.М. Рапопорт², Д.О. Королев², Д.М. Горина³, Н.П. Наумов¹

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

²Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

³Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1

Контакты: Дмитрий Олегович Королев korolevdmityo@gmail.com

Множественная стеатоцистома представляет собой заболевание сально-волосяной единицы, характеризующееся множественными кожными кистами, содержащими кожное сало.

Мы сообщаем о случае множественной стеатоцистомы мошонки у 64-летнего мужчины. Клиническая картина сопровождалась активным воспалительным процессом в виде боли, отека, гиперемии. Поражение присутствовало около 1 мес. Ранее у этого пациента была диагностирована множественная стеатоцистома в бедренной области, по поводу которой было проведено оперативное лечение.

В настоящее время такие сообщения в научных базах данных появляются спорадически. Мы представляем случай множественной стеатоцистомы мошоночной локализации в связи с ее редкостью.

Ключевые слова: множественная стеатоцистома мошонки, оперативное лечение, клиническое наблюдение

Для цитирования: Щеплев П.А., Рапопорт Л.М., Королев Д.О. и др. Множественная стеатоцистома мошонки. Клиническое наблюдение. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):96–102. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-96-102

Steatocystoma multiplex of the scrotum. Clinical case

P.A. Scheplev¹, L.M. Rapoport², D.O. Korolev², D.M. Gorinova³, N.P. Naumov¹

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

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

³N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Dmitry Olegovich Korolev korolevdmityo@gmail.com

Steatocystoma multiplex is a disorder of the pilosebaceous unit characterized by multiple sebum-containing dermal cysts. We report the case of a 64-year-old male presented with multiple skin-colored, partially hyperemic cystic located in the scrotum area. They were accompanied by an active inflammatory process in the form of pain, swelling, hyperemia. The lesion was present for about 1 month. Previously, this patient had diagnosed with multiple steatocystoma located in the hip area and received surgical treatment.

At present, such reports in the scientific databases are presented sporadically, therefore we report on multiple steatocystoma of the scrotal localization due to its rarity.

Keywords: steatocystoma multiplex of the scrotum, surgical treatment, clinical case

For citation: Shcheplev P.A., Rapoport L.M., Korolev D.O. et al. Steatocystoma multiplex of the scrotum. Clinical case. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(4):96–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-96-102

Введение

Множественная стеатоцистома (МСЦ) (синонимы: себоцистоматоз, эпидермальный поликистоз) – доброкачественное заболевание, поражающее сально-волосные единицы и характеризующееся развитием множественных кист, содержащих кожное сало.

Впервые описанная W. Jamieson в 1873 г. и получившая название от J. Pringle в 1899 г., эта нозология буквально переводится как «мешок с жиром» [1]. Точное происхождение МСЦ до сих пор неизвестно, но существует несколько теорий, согласно которым это может быть сальная ретенционная киста невоидной природы, гамартома или разновидность дермоидной кисты [2].

Стеатоцистомы первоначально считались сальными ретенционными кистами [3, 4]. В дальнейшем было установлено, что плюрипотентные эктодермальные клетки сохраняют эмбриональную способность образовывать придатки или невус, а не ретенционную или инклюзионную кисту [5, 6]. Стеатоцистомы в настоящее время признаются невоидной или гамартонной мальформацией сально-волосного перехода [3].

Множественная стеатоцистома – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, иногда носящее спорадический характер [7]. Наиболее часто кисты появляются в подростковом и раннем взрослом возрасте. Лица мужского и женского пола подвержены МСЦ в равной степени [8]. Множественная семейная стеатоцистома связана с мутациями в областях гена кератина 17, которые идентичны мутациям, обнаруживаемым у пациентов с врожденной пахионихией 2-го типа [4].

Кератин 17 представляет собой цитokerатин типа I, который содержится в ногтевых ложах, волосных фолликулах и сальных железах. По данным нескольких исследований, разные мутации могут формировать один и тот же клинический фенотип при МСЦ, и одни и те же мутации могут вызывать разные клинические фенотипы [9].

Таким образом, корреляция генотип–фенотип МСЦ может определяться не только мутацией гена *KRT17*, но и другими модифицирующими факторами, такими как место локализации, влияние окружающей среды, а также андрогенная стимуляция в период полового созревания, в течение которого происходит развитие сальных желез, в связи с чем увеличивается частота МСЦ [7, 10].

Клиническая картина. Заболевание проявляется множественными бессимптомными кистами (2–20 мм) в областях с высокой плотностью развития сально-волосных фолликулов (подмышечные впадины, паховая область, туловище, мошонка и проксимальные отделы конечностей), редко локализующимися на лице и волосистой части головы [11]. Область грудины обычно поражается у мужчин. Согласно классификации

заболевания выделяют локализованное, генерализованное, лицевое и акральное распространение. Одиночные поражения являются спорадическими и известны как простая стеатоцистома [11].

Множественная стеатоцистома проявляется ранними полупрозрачными очагами куполообразной формы, которые по мере развития меняют цвет на желтоватый [12]. Самопроизвольный разрыв кист, если он происходит, приводит к множественной гнойной стеатоцистоме, которая характеризуется воспалением и рубцеванием [13]. Часто встречается смешанная картина бессимптомных и воспаленных поражений.

Диагностика. При гистологическом исследовании характерным признаком стеатоцистомы является наличие долек сальной железы вблизи кистозной стенки, которая выстлана многослойным плоским эпителием без зернистого слоя, при этом в кистозной полости могут встречаться пушковые волосы.

При электронной микроскопии МСЦ представляет собой невоидную опухоль сальных желез и протока [13]. В мазках маслянистого содержимого кисты обнаруживается небольшое количество плоских клеток [14]. МСЦ может имитировать другие распространенные кожные заболевания, что иногда приводит к неправильной диагностике и неадекватному лечению. Клинические проявления МСЦ могут имитировать вульгарные угри, эруптивные велосные волосные кисты, эпидермоидные, трихоломмальные, дермоидные кисты, гнойный гидраденит, милиумы, сирингомы и липомы [15].

Лечение. Методы лечения МСЦ включают различные варианты хирургического вмешательства, лазерную терапию, криотерапию, радиочастотный зонд для мини-разрезов и пероральный прием изотретиноина [14].

В представленном нами клиническом наблюдении пациент имел мошоночный тип локализации МСЦ. В настоящее время подобные сообщения в научных базах данных являются единичными.

Клинический случай

Пациент, 64 лет, обратился за консультацией к урологу с МСЦ мошоночной локализации с признаками активного воспалительного процесса.

Семейный анамнез по данному заболеванию отсутствует.

В 2011 г. МСЦ появилась на левой внутренней поверхности бедра, диагностирована дерматовенерологом. Тогда же амбулаторно была выполнена марсупиализация с последующей склеротерапией.

В области мошонки подобные элементы впервые возникли в августе 2022 г., имели свищевые ходы. Отмечалась местная симптоматика воспалительного характера: отечность, гиперемия, незначительное серозное отделяемое, боль средней степени выраженности. Постепенно происходило нарастание инфильтрации. Провоцирующие факторы отсутствовали.

При физикальном обследовании: справа по латеральной поверхности мошонки пальпируются множественные болезненные гладкие кистозные узлы общим размером 6×3 см с незначительным количеством серозно-гнойного отделяемого, кожа над образованиями отечна, телесного оттенка, с очагами гиперемии (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид мошонки. Справа по латеральной поверхности мошонки определяются множественные кистозные узлы общим размером 6×3 см с незначительным количеством серозно-гнойного отделяемого, кожа над ними отечна, с очагами гиперемии

Fig. 1. The scrotum. On the lateral scrotal surface on the right, multiple cystic nodes of total size 6×3 cm with insignificant amount of seropurulent discharge are visible, skin above is oedemic with areas of hyperemia

Поражений в области лица, туловища, конечностей не отмечено.

Результаты лабораторных методов диагностики: общий анализ крови и мочи без признаков воспалительного процесса.

По данным магнитно-резонансной томографии органов мошонки от 24.08.2022: справа в нижних отделах



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов мошонки. Справа в нижних отделах мошонки определяется структура с жидкостными и фиброзными включениями, мошонка в правых отделах деформирована

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the scrotal organs. On the right in the lower scrotum a structure with liquid and fibrous inclusions is visible, the scrotum is deformed on the right

мошонки определяется участок гистологически измененного магнитно-резонансного сигнала, неправильной формы, с неровными тяжистыми контурами, размерами $6,8 \times 2,9 \times 4,0$ см. Структура его неоднородна, с изоинтенсивным сигналом по отношению к неизменной коже с жидкостными и фиброзными включениями, без признаков ограничения диффузии по DWI b1000. Мошонка в правых отделах деформирована. Правое яичко смещено влево, не увеличено в размерах ($3,6 \times 2,7$ см), однородной структуры (рис. 2, 3). Придаток и семенной канатик без патологических изменений. Целостность мышц не нарушена. Сосуды не изменены. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: при нативном исследовании органов мошонки выявлен участок структурных изменений справа, более вероятно поствоспалительного характера, учитывая наличие фиброзных тяжей и структурных включений.

Лечение. Пациенту было выполнено вскрытие кистозных полостей под эндотрахеальным наркозом, слепое разделение внутренних перегородок кист с последующим санированием образовавшихся полостей водным раствором хлоргексидина, перекиси водорода и гентамицина (рис. 4). Завершающим этапом явилось дренирование полостей трубчатых и перчаточных дренажами (рис. 5).

Гистологическое исследование (рис. 6): фрагмент фиброзной ткани с полнокровными сосудами, салными дольками вблизи стенки кисты, состоящими из многослойного плоского эпителия. Заключение: стеатоцистома.

Результат лечения. По истечении 1 мес после операции наблюдается нивелирование местного воспалительного процесса (гиперемии, отека, боли), нормализация размеров мошонки. Визуально кожа не изменена, эстетический эффект положительный, образования не пальпируются (рис. 7).



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов мошонки. Мошонка в правых отделах деформирована. Правое яичко смещено влево, не увеличено в размерах ($3,6 \times 2,7$ см), однородной структуры

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the scrotal organs. The scrotum is deformed on the right. Right testicle is shifted to the left, not enlarged (3.6×2.7 cm) with homogenous structure



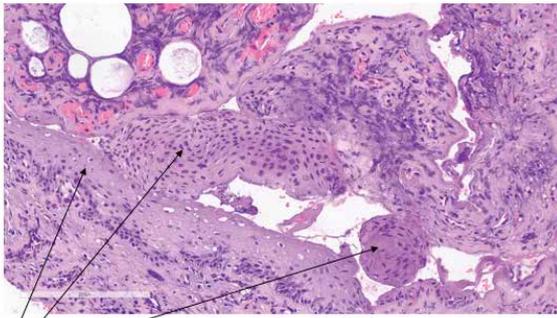
Рис. 4. Вскрытие кистозных полостей и слепое разделение внутренних перегородок кист с последующим санированием образовавшихся полостей водным раствором хлоргексидина, перекиси водорода и антибиотика

Fig. 4. Dissection of the cystic cavities and blind separation of the internal septums with subsequent irrigation of the formed cavities with water solution of chlorohexidine, hydrogen peroxide and antibiotic



Рис. 5. Дренажирование полостей трубчатым и перчаточным дренажами

Fig. 5. Draining of the cavities with tube and glove drains



Многослойный плоский эпителий – выстилка / Multilayered squamous epithelium – lining

Рис. 6. Микропрепарат. Фрагмент фиброзной ткани с полнокровными сосудами, сальными дольками вблизи стенки кисты, состоящими из многослойного плоского эпителия

Fig. 6. Microsample. A fragment of fibrous tissue with full vessels, sebaceous lobules near the wall of the cyst consisting of squamous multilayered epithelium

Обсуждение

Множественная стеатоцистома мошонки является доброкачественным заболеванием, не имеющим определенной симптоматики и не требующим лечения, за исключением случаев наличия воспаления (как в представленном клиническом наблюдении), а также дискомфорта у пациента по поводу внешнего вида.

Хотя этиология МСЦ остается неясной, в некоторых сообщениях в качестве причин указывались инфекция, травма и/или иммунологическое нарушение.

Цвет поражений варьирует от желтоватого до телесного, что обусловлено их глубиной: поверхностные



Рис. 7. Внешний вид мошонки через 1 мес после операции. Нивелирование местного воспалительного процесса (гиперемии, отека), нормализация размеров мошонки

Fig. 7. The scrotum 1 month after the surgery. Relief of local inflammatory process (hyperemia, edema, pain), normalization of scrotum size

поражения – желтоватого цвета, а более глубокие – телесного [3]. В представленном клиническом наблюдении поражения имели телесный цвет с очагами гиперемии, обусловленной воспалительным процессом.

Несколько авторов связывают МСЦ с ихтиозом и койлонихией, врожденной пахионихией, бородавчатым акрокератозом Хопфа, гипертрофическим красным плоским лишаем, гипогидрозом, гипотиреозом, гнойным гидраденитом и гипотрихозом [11]. У нашего пациента подобной связи не прослеживалось.

Клинический диагноз МСЦ должен подтверждаться гистологически для исключения фолликулярных

опухолей воронки, милиумов, кист эпидермальных включений и эруптивных кист пушковых волос (eruptive vellus hair cysts, EVHC). Патогномичным гистопатологическим признаком МСЦ является наличие сальных долек близко к стенке кисты, состоящих из многослойного плоского эпителия без зернистого слоя [16]. Гистопатологически стеатоцистома определяется как кожное кистозное поражение, содержащее кожное сало или кожеподобный материал и кератиновые остатки, характеризующееся наличием долек, происходящих из сальных желез, без зернистого слоя. Эти особенности имеют решающее значение, позволяя отличить стеатоцистому от кист пушковых волос, которые имеют схожий внешний вид, возраст начала заболевания и тип распределения. Эруптивная пушковая волосная киста образована несколькими слоями плоскоклеточных клеток с пушковыми волосками, а также ороговевающим материалом в полости [17, 18].

Стеатоцистомы и кисты пушковых волос тесно связаны друг с другом. Были опубликованы случаи образования кист, демонстрирующих признаки как МСЦ, так и эруптивных кист пушковых волос, которые вызваны кистозным изменением в одном и том же сально-волосном протоке [19]. Гистопатологическое исследование эруптивных кист пушковых волос показывает дермальные кисты, которые выстланы многослойным плоским эпителием с зернистым слоем и содержат множество рассеченных стержней пушковых волос. При микроскопическом исследовании выделенного содержимого в препарате гидроксида калия в эруптивных кистах пушковых волос обнаруживаются многочисленные пушковые волосы. Как правило, в стенке кисты нет сальных желез [19]. Эпидермоидные кисты выстланы многослойным плоским эпителием, включающим зернистый слой, и содержат ламинированный кератин внутри просвета кист. Для милиумов характерны очень маленькие кисты, расположенные в поверхностных слоях дермы, эпителиальная выстилка с зернистым клеточным слоем, содержание пластинчатого кератина. Обычно первичные милиумы у младенцев и детей обнаруживаются в недифференцированном сальном волосном воротничке, который окружает пушковые волосные фолликулы. Опухоли фолликулярной воронки представляют собой пластинчатую дермальную опухоль с анастомозирующими островками и тяжами, со связями с вышележащим эпидермисом и роговыми кистами. Трихолеммальные кисты выстланы плоским эпителием без зернистого слоя с набухшими клетками вблизи полости кисты, заполненной гомогенным кератином. Характерным гистопатологическим признаком стеатоцистомы является наличие сальных долек, расположенных близко к кистозной стенке, которая выстлана многослойным плоским эпителием без зернистого слоя, хотя в кистозной полости могут быть скудные пушковые волосы.

Паттерны экспрессии кератина 10 и кератина 17 также варьируемы в эпидермоидных кистах, трихолеммальных кистах, эруптивных кистах пушковых волос и МСЦ [20].

Цели лечения МСЦ включают существенное уменьшение размера кисты, предотвращение рецидива, хороший косметический результат и удовлетворенность пациента. В то же время никакое лечение не может предотвратить образование новых поражений. Достижение положительных результатов нередко бывает сложно, так как описанные методы лечения связаны с определенными ограничениями. К последним передовым методам относятся следующие:

- лазер на углекислом газе: возможно успешное лечение множественных поражений за 1 сеанс с хорошими косметическими результатами, но может не подходить для больших кист; доступен не для всех пациентов;
- модифицированная аспирация иглой с осторожной экстирпацией кистозного содержимого: несмотря на хорошие косметические результаты, это лечение требует квалифицированного оператора и плохо работает при очень больших (>15 мм в диаметре) или маленьких (<3 мм в диаметре) кистах; частота рецидивов чрезвычайно высока;
- модифицированные хирургические методы (тонкий разрез с последующим извлечением стенки кисты с помощью щипцов, микрофлебэкстракторов или кюретки): дают отличные косметические результаты, но требуют много времени и являются инвазивными;
- криотерапия: позволяет лечить множественные поражения за 1 сеанс, ограничена в применении из-за отрицательного косметического результата и низкой эффективности;
- медикаментозное лечение: пероральный прием изотретиноина является предпочтительным методом лечения МСЦ и обеспечивает значительное уменьшение воспаленных образований, однако результата стоит ожидать в течение нескольких месяцев; возможны рецидивы после прекращения лечения. Короткий курс (от 2 до 4 нед) перорального приема тетрациклина, местного применения клиндамицина или промывания бензоилпероксидом может быть рассмотрен для лечения неинфекционных воспалительных поражений [21].

Выводы

В связи с большим количеством кист, их спаянностью, глубоким расположением и наличием воспалительного процесса нами был выбран модифицированный хирургический метод с использованием малого разреза, слепого разделения кист, извлечения их стенок, санирования и дренирования. Данный метод показал хорошие косметические результаты, воспалительный процесс был остановлен.

Таким образом, МСЦ является редким доброкачественным заболеванием кожи, которое особенно редко встречается в области мошонки. Из-за высокой вероятности ассоциации с мутацией *KRT17* рекомендуется

выполнение биопсии. Следует проводить долгосрочное наблюдение за такими пациентами для дальнейшего изучения этого заболевания.

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

1. AlSabbagh M.M. Steatocystoma multiplex: a review. *J Dermatol Dermatol Surg* 2016;20(2):91–9. DOI: 10.1016/j.jdds.2016.02.001
2. Lima A.M., Rocha S.P., Batista C.M. et al. Reis CM, Leal II, Azevedo LE. What is your diagnosis. Case for diagnosis. *An Bras Dermatol* 2011;86(1):165–6. DOI: 10.5070/D392w5x3b7
3. Laquer V.T., Wu J.J., Tournas J.A. et al. Pruritic bluish-black subcutaneous papules on the chest. *Dermatol Online J* 2008;14(3):14. DOI: 10.5070/D328s7d513
4. Chu D.H. Steatocystoma multiplex. *Dermatol Online J* 2003;9(4):18. DOI: 10.5070/D306b1k17k
5. Mortazavi H., Taheri A., Mansoori P., Kani Z.A. Localized forms of steatocystoma multiplex: case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2005;11(1):22. DOI: 10.5070/D306b1k17k
6. Oh S.W., Kim M.Y., Lee J.S., Kim S.C. Keratin 17 mutation in pachyonychia congenita type 2 patient with early onset steatocystoma multiplex and Hutchinson-like tooth deformity. *J Dermatol* 2006;33(3):161–4. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2006.00037.x
7. Covello S.P., Smith F.J., Sillevs Smitt J.H. et al. Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. *Br J Dermatol* 1998;139(3):475–80. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02413.x
8. Gürel M.S., Bitiren M., Özardalı İ. Steatocystoma multiplex. *T Klin J Dermatol* 2000;10:209–12.
9. Liu Q., Wu W., Lu J. et al. Steatocystoma multiplex is associated with the R94C mutation in the *KRT17* gene. *Mol Med Rep* 2015;12(4):5072–56. DOI: 10.3892/mmr.2015.4063
10. Irvine A.D., McLean W.H. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Br J Dermatol* 1999;140(5):815–28. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02810.x
11. Kim S.J., Park H.J., Oh S.T. et al. A case of steatocystoma multiplex limited to scalp. *Ann Dermatol* 2009;21(1):106–09. DOI: 10.5021/ad.2009.21.1.106
12. Hurley H.J., LoPresti P.J. Steatocystoma multiplex. *Arch Dermatol* 1965;92(1):110–1.
13. Plewig G., Wolf H.H., Braun-Falco O. Steatocystoma multiplex: anatomic reevaluation, electron microscopy, and autoradiography. *Arch Dermatol Res* 1982;272(3–4):363–80. DOI: 10.1007/BF00509068
14. Kamra H.T., Gadgil P.A., Ovhal A.G., Narkhede R.R. Steatocystoma multiplex—a rare genetic disorder: a case report and review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2013;7(1):166–8. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4691.2698
15. Vivas A., Keri J. Steatocystoma multiplex. In: *Acneiform eruptions in dermatology. A differential diagnosis*. Ed. by J.A. Zeichner. NY: Springer, New York, 2014. P. 343–8. DOI: 10.1007/978-1-4614-8344-1_47
16. Cho S., Chang S.E., Choi J.H. et al. Clinical and histologic features of 64 cases of steatocystoma multiplex. *J Dermatol* 2002;29(3):152–6. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00238.x
17. Ohtake N., Kubota Y., Takayama O. et al. Relationship between steatocystoma multiplex and eruptive vellus hair cysts. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(5 Pt 2):876–8. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70127-2
18. Papakonstantinou E., Franke I., Gollnick H. Facial steatocystoma multiplex combined with eruptive vellus hair cysts: a hybrid? *J Eur Acad Dermatol Venereo* 2015;29(10):2051–3. DOI: 10.1111/jdv.12588
19. Karen J.K., Heller M., Wee S.A., Mikkilineni R. Eruptive vellus hair cysts. *Dermatol Online J* 2007;13(1):14. DOI: 10.5070/D37nh4m6jt
20. Tomková H., Fujimoto W., Arata J. Expression of keratins (K10 and K17) in steatocystoma multiplex, eruptive vellus hair cysts, and epidermoid and trichilemmal cysts. *Am J Dermatopathol* 1997;19(3):250–3. DOI: 10.1097/0000372-199706000-00008
21. Georgakopoulos J.R., Ighani A., Yeung J. Numerous asymptomatic dermal cysts: diagnosis and treatment of steatocystoma multiplex. *Can Fam Physician* 2018;64(12):892–9. PMID: 30541803.

Вклад авторов

П.А. Щеплев: оперативное лечение и послеоперационное ведение пациента, научное редактирование текста статьи, научное консультирование;

Л.М. Рапопорт, Н.П. Наумов: научное редактирование, научное консультирование;

Д.О. Королев, Д.М. Горинова: оперативное лечение и послеоперационное ведение пациента, разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.A. Scheplev: surgical treatment and postoperative patient monitoring, scientific editing of the article, scientific consulting;

L.M. Rapoport, N.P. Naumov: scientific editing of the article, scientific consulting;

D.O. Korolev, D.M. Gorinova: surgical treatment and postoperative patient monitoring, research design development, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Д.М. Горинова / D.M. Gorinova: <https://orcid.org/0000-0003-4200-6235>

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



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

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

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

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-103-109



Хирургическое лечение рака вульвы с пластикой дефекта промежности VRAM-лоскутом. Клинический случай

В.А. Коротков, Л.О. Петров, М.Р. Касымов, В.В. Пасов, В.Ю. Скоропад, Л.В. Тивкова, А.С. Ямщикова, Н.С. Григорьев, О.Э. Абрамова, Н.П. Наумов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Максим Ринадович Касымов makskas89@yandex.ru

В работе представлен клинический случай, связанный с выполнением пластики дефекта промежности VRAM-лоскутом у пациентки с раком вульвы. Описан хирургический поэтапный метод лечения. Проведение междисциплинарного консилиума во многом позволяет реализовать план хирургической помощи таким больным, направленной на разрешение онкологического процесса и осложнений его лечения.

Нами был предложен вариант пластики дефекта промежности в виде перемещенного кожно-мышечного лоскута передней брюшной стенки на сосудистой ножке.

Ключевые слова: VRAM-лоскут, вульвэктомия, рак вульвы, паховая лимфаденэктомия

Для цитирования: В.А. Коротков, Л.О. Петров, М.Р. Касымов и др. Хирургическое лечение рака вульвы с пластикой дефекта промежности VRAM-лоскутом. Клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):103–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-103-109

Surgical treatment of vulvar cancer with perineal defect reconstruction using a VRAM flap. Clinical case

V.A. Korotkov, L.O. Petrov, M.R. Kasymov, V.V. Pasov, V.Yu. Skoropad, L.V. Tivkova, A.S. Yamshchikova, N.S. Grigoriev, O.E. Abramova, N.P. Naumov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Maxim Rinadovich Kasymov makskas89@yandex.ru

The article presents a clinical case of perineal defect reconstruction using a VRAM flap in a patient with vulvar cancer. Stepwise surgical treatment method is described. A multidisciplinary meeting allows to realize a plan of surgical help for such patients with the goal of treating oncological process and its complications.

We have proposed a variant of perineal defect reconstruction through transfer of a vertical rectus abdominis musculocutaneous flap with a vascular pedicle.

Keywords: VRAM flap, vulvectomy, vulvar cancer, inguinal lymph node dissection

For citation: Korotkov V.A., Petrov L.O., Kasymov M.R. et al. Surgical treatment of vulvar cancer with perineal defect reconstruction using a VRAM flap. Clinical case. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(4):103–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-103-109

Введение

По данным GLOBOCAN 2020, частота заболеваемости раком вульвы составляет 2,5 %. Данное заболевание, как правило, встречается у лиц пожилого или

старческого возраста со сниженными функциональными и адаптационно-компенсаторными возможностями организма, высокой частотой сопутствующих заболеваний различных органов и систем, нарушением

обменных процессов с развитием дистрофических поражений кожи и слизистых. Вышеперечисленные факторы обуславливают высокую частоту рецидивов, которые составляют от 8 % при I стадии до 80 % при IV стадии патологического процесса [1].

На сегодняшний день 5-летняя выживаемость больных раком вульвы, по данным различных авторов, составляет от 23 до 60 %, а при местно-распространенных формах не превышает 30 % [2, 3].

В качестве лечебных мероприятий при раке вульвы в настоящее время применяются различные методы, среди которых ведущим является хирургическое вмешательство. Данный метод как самостоятельный используется примерно у 60–65 % больных, на долю лучевой терапии приходится 24–25 % случаев, а частота комбинации лучевого и хирургического методов достигает 10 %. Химиотерапия показана не более чем 4 % больных, и около 4 % пациентов остаются без специального лечения [4–6].

По мнению подавляющего большинства авторов, наиболее эффективным методом лечения больных раком вульвы является хирургический; он может использоваться как в качестве самостоятельного метода при локализованных формах, так и в составе комбинированной и комплексной терапии местно-распространенных форм заболевания.

Обширные раневые дефекты достаточно сложно закрыть путем обычного сшивания краев раны, которое, как правило, связано с натяжением тканей, нарушением кровоснабжения, что является непосредственной причиной краевого некроза кожи, расхождения, нагноения и заживления вторичным натяжением в течение длительного времени. Вторичное заживление послеоперационной раны и дефицит тканей способствуют грубому рубцеванию с развитием отсроченных осложнений. Избежать большинства ранних и поздних послеоперационных осложнений возможно с помощью пластического замещения сформировавшегося дефекта мягких тканей и реконструкции наружных половых органов [5, 7, 8].

Первые работы о пластике раневых дефектов в области вульвы в зарубежной литературе появились в 50–70-х годах XX в., в них обсуждались первые результаты полученных наблюдений. В частности, F. Klauber и соавт. (1959) у 2 пациенток с развившимися язвами вульвы вследствие лучевой терапии рака для закрытия дефектов после иссечения использовали дополнительные разрезы и пластику дермоэпидермальными лоскутами [9]. Практически одновременно многие авторы в ряде стран для закрытия раны после поверхностной вульвэктомии рекомендовали применение свободного расщепленного кожного лоскута с внутренней поверхности бедер или живота. Одними из первых описали пластику лоскутом с использованием мышцы,

напрягающей широкую фасцию бедра, W. Chafe и соавт. (1983). Предложенным лоскутом укрывалась раневая поверхность после вульвэктомии и пахово-бедренной лимфаденэктомии, выполненной единым блоком. Длина лоскута колеблется от 25 до 30 см, ширина – 5–6 см. Большая длина лоскута и малая ширина питающей ножки способствуют существенному нарушению кровоснабжения в его дистальных отделах [10].

Пластика лоскутом с использованием большой ягодичной мышцы описана D.E. Hurwitz (1980). Хорошее кровоснабжение лоскутов практически исключает риск некрозов, однако возникают сложности при закрытии донорской раны. Чрезмерное натяжение тканей нередко приводит к расхождению швов, что требует повторной пластики другими способами [11].

Как продолжение изучения использования кожно-мышечных лоскутов в 2014 г. появляется работа по применению вертикального кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота [12].

В 2015 г. группой хирургов из Пекина описан метод реконструкции вульвы переднебоковым лоскутом бедра. Основные осложнения, возникшие в 30,56 % случаев, включали полный или частичный некроз лоскута, большое зияние раны (более 1/3 длины разреза), а также гематому, серому, флегмону и абсцесс, требовавшие повторной операции. В 58,3 % случаев развивался местный рецидив заболевания – в среднем через 5 мес после операции. При этом 5-летняя выживаемость составила 53,8 % [13].

Одновременно с выходом в свет работ по пластике раневых дефектов кожно-мышечными лоскутами появляются единичные публикации по закрытию ран после вульвэктомии путем использования кожно-фасциальных лоскутов.

В данной работе мы представляем собственный опыт применения кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота на нижней ягодичной артерии для закрытия мягкотканного дефекта у больной после радикального удаления плоскоклеточного рака.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 80 лет. Диагноз: C51.2. Рак вульвы рТ1bN1aM0, стадия IIIA. Вульвэктомия, пластика дефекта промежности VRAM-лоскутом, биопсия сторожевого лимфатического узла 12.11.2021. II клиническая группа.

Из анамнеза: в июле 2021 г. выявлена опухоль вульвы (рис. 1), от госпитализации пациентка отказалась. В сентябре того же года вновь обратилась за медицинской помощью. 29.09.2021 выполнена биопсия вульвы. Гистологическое заключение № 1777: плоскоклеточный неороговевающий рак.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза от 28.09.2021 объемных образований в малом тазу не выявлено.



Рис. 1. Опухоль вульвы
Fig. 1. Tumor of the vulva

По результатам пересмотра в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба стеклопрепаратов (№ 15356/21 от 01.11.2021): в готовом препарате — фрагмент слизистой, покрытый многослойным плоским неороговевающим эпителием, в подслизистом слое — с инвазивным ростом плоскоклеточного неороговевающего рака.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (рис. 2, 3): в области вульвы парасагитально справа определяется мягкотканное образование размерами $2 \times 1,3 \times 0,5$ см с признаками ограничения диффузии. Полость матки в переднезаднем размере — до 0,6 см, содержит небольшое количество жидкости. Участков патологического магнитно-резонансного сигнала, характерных для метастатического поражения в костях, вошедших в зону исследования, не выявлено.

При анализе срезов изображений, полученных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, области таза и верхней трети бедер (рис. 3), визуализируются единичный очаг накопления изотопа в правой паховой области (13 мм от поверхности кожи) и 3 очага накопления препарата в проекции левой паховой области (от 15 до 25 мм от поверхности кожи).

12.11.2021 были выполнены вульвэктомия, пластика дефекта промежности VRAM-лоскутом, биопсия сторожевого лимфатического узла.

Локальный статус перед операцией: в области вульвы определяется мягкотканное образование размерами $2 \times 1,3 \times 0,5$ см (рис. 4). Ход и результат операции продемонстрированы на рис. 5–10.

Гистологическое исследование после операции: плоскоклеточный ороговевающий рак с глубиной инвазии в строму 6 мм; в материале 4 лимфатических узла, в 1 из которых метастаз плоскоклеточного рака. Края резекции интактны.

Через месяц была проведена паховая лимфаденэктомия справа: фрагменты жировой клетчатки от 1,5 до 7,0 см, в некоторых из них выделены серо-розовые узловые образования от 0,5 до 1,5 см (1–8); 8 лимфатических узлов, опухолевые клетки в них не обнаружены.

Локальный статус через 1 год после операции — рис. 11.

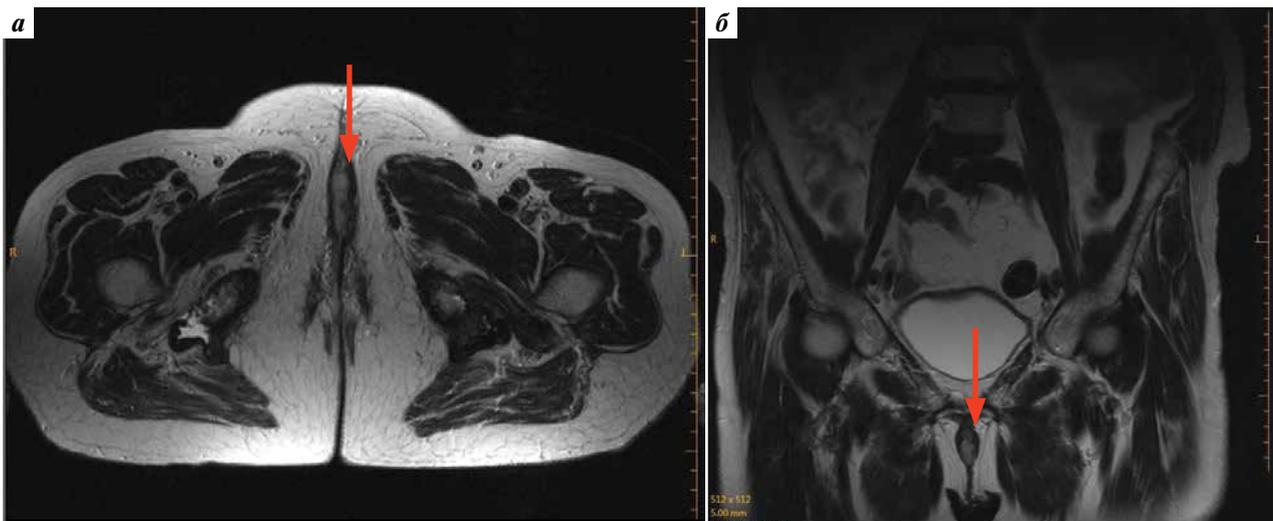


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза. Опухоль вульвы: а — аксиальный срез; б — фронтальный срез
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs. Tumor of the vulva: а — axial section; б — frontal section



Рис. 3. 3D-реконструкция изображений, полученных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией: паховые лимфатические узлы, накапливающие радиоизотопный препарат

Fig. 3. 3D reconstruction of single photon emission computed tomography with X-ray computed tomography images: inguinal lymph nodes accumulating radioisotope agent



Рис. 4. Вид опухоли вульвы перед операцией
Fig. 4. Tumor of the vulva prior to surgery



Рис. 5. Окаймляющим разрезом, отступая от видимой опухоли на 1 см, выполнена вульвэктомия
Fig. 5. Surgery. Vulvectomy is performed through circumferential incision with 1 cm margin from the visible tumor



Рис. 6. Мобилизован мышечно-кожный лоскут правой части параумбиликальной области
Fig. 6. Musculocutaneous flap of the right part of the paraumbilical area is mobilized

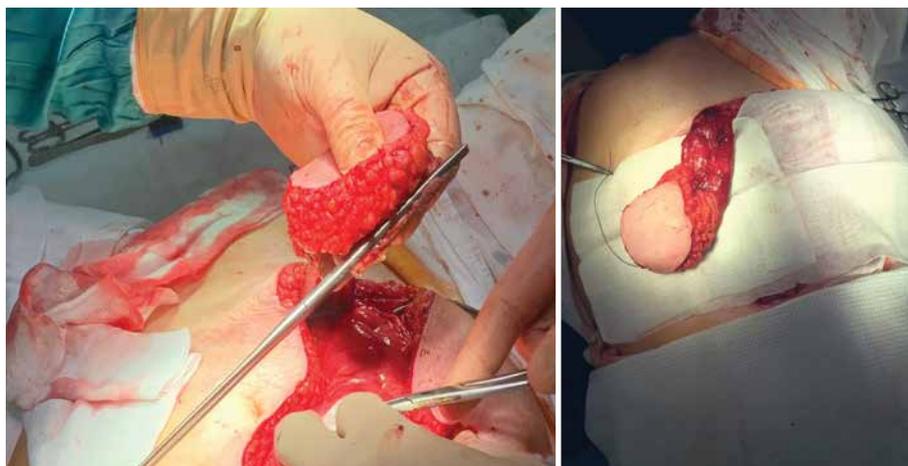


Рис. 7. Мобилизована прямая мышца живота с эпигастральной артерией, с оставлением заднего листка прямой мышцы живота (VRAM-лоскут)
Fig. 7. Rectus abdominus muscle with epigastric artery is mobilized without the posterior rectus abdominus sheath (VRAM flap)



Рис. 8. VRAM-лоскут ротирован в промежность, проведен под кожей лобковой области над лобковой костью. Фиксирован отдельными швами к коже промежности
Fig. 8. VRAM flap is rotated into the perineum, drawn under the pubic area skin and above the pubic bone. It is attached to the perineal skin through individual sutures



Рис. 9. Вид после тотальной биопсии пахового лимфатического узла слева
Fig. 9. View after total biopsy of the inguinal lymph node on the left



Рис. 10. Вид после операции
Fig. 10. View after surgery



Рис. 11. Вид через 1 год после вульвэктомии, пластики дефекта промежности VRAM-лоскутом
Fig. 11. Condition 1 year after vulvectomy, defect reconstruction using a VRAM flap

Заключение

Применение VRAM-лоскута на нижней эпигастральной артерии является эффективным методом хирургического замещения дефекта мягких тканей

у больных раком вульвы, который позволяет добиться хороших косметических результатов, ранней реабилитации и сокращения сроков госпитализации.

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

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. М., 2003.
Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V., Kiselev V.I. et al. Vulvar cancer: etiopathogenetic concept. Moscow, 2003.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. 463 с.
Bokhman Ya.V. Guide to oncogynecology. Leningrad, 1989. 463 p.
3. Вишневецкая Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Минск: Вышэйшая школа, 2002.
Vishnevskaya E.E. Precancerous diseases and malignant tumors of the female genital organs. Minsk: Vysheyshaya shkola, 2002.
4. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск, 2005. 130 с.
Zharov A.V., Vazhenin A.V. Optimization of treatment of patients with vulvar cancer. Chelyabinsk, 2005. 130 p.
5. Жаров А.В. Комплексное лечение больных распространенными формами рака вульвы. В сб.: А.В. Жаров, А.В. Важенин. Материалы XVII Свердловской областной конференции онкологов, посвященной 75-летию онкологической службы Свердловской области. Екатеринбург, 2005. С. 187–193.
Zharov A.V. Complex treatment of patients with common forms of vulvar cancer. In: A.V. Zharov, A.V. Vazhenin. Proceedings of the XVII Sverdlovsk regional Conference of oncologists dedicated to the 75th anniversary of the cancer service of the Sverdlovsk region. Yekaterinburg, 2005. Pp. 187–193.
6. Рак вульвы. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020.
Vulvar cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. 2020.
7. Жаров А.В. Особенности клинического течения и хирургического лечения больных раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1995. 24 с.
Zharov A.V. Features of the clinical course and surgical treatment of patients with vulvar cancer. Abstract of dissertation for degree of candidate of medical sciences. Chelyabinsk, 1995. 24 p.
8. Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В. и др. Рак вульвы: факторы прогноза, лечение. Современная онкология 2000;2(2):37–9.
Kuznetsov V.V., Mekhtiev V.N., Korzhevskaya E.V. et al. Vulvar cancer: prognostic factors, treatment. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2000;2(2):37–9.
9. Klauber F., Demjen S., Siracky J. [Plastic surgical therapy of cutaneous lesions following radiotherapy of vulvar carcinoma (In German)]. *Neoplasma* 1959;6(1):21–6.
10. Chafe W., Fowler W.C., Walton L.A., Currie J.L. Radical vulvectomy with use of tensor fascia lata myocutaneous flap. *Amer J Obstet Gynecol* 1983;145(2):207–13.
DOI: 10.1016/0002-9378(83)90493-3
11. Hurwitz D.J., Swartz W.M., Mathes S.J. The gluteal thigh flap: a reliable, sensate flap for the closure of buttock and perineal wounds. *Plast Reconstr Surg* 1980;68(4):521–7.
12. Aslim E.J., Rasheed M.Z., Lin F. et al. Use of the anterolateral thigh and vertical rectus abdominis musculocutaneous flaps as utility flaps in reconstructing large groin defects. *Arch Plast Surg* 2014;41(5):556–61. DOI: 10.5999/aps.2014.41.5.556
13. Zhang W., Zeng A., Yang J. et al. Outcome of vulvar reconstruction in patients with advanced and recurrent vulvar malignancies. *BMC Cancer* 2015;15:581. DOI: 10.1186/s12885-015-1792-x

Вклад авторов

В.А. Коротков, Л.О. Петров: выбор хирургической тактики, проведение операции;
М.Р. Касымов: ассистирование на операции, написание текста статьи, послеоперационное ведение пациентки;
В.В. Пасов, Н.П. Наумов: научное редактирование текста статьи;
В.Ю. Скоропад: написание текста статьи, научное редактирование текста статьи;
Л.В. Тивкова, А.С. Ямщикова: написание текста статьи;
Н.С. Григорьев: ассистирование на операции;
О.Э. Абрамова: предоперационная подготовка пациентки, введение радиофармпрепарата;
А.Д. Каприн: выбор хирургической тактики, научное редактирование текста статьи;
С.А. Иванов: выбор хирургической тактики.

Authors' contributions

V. A. Korotkov, L.O. Petrov: choice of surgical tactics, carrying out the operation;
M.R. Kasymov: assisting in operations, article writing, postoperative management of the patient;
V.V. Pasov, N.P. Naumov: scientific editing of the article text;
V.Y. Skoropad: article writing, scientific editing of the article text;
L.V. Tivkova, A.S. Yamshchikova: article writing;
N.S. Grigoriev: operation assistance;
O.E. Abramova: preoperative preparation of a patient, introduction of a radiopharmaceutical;
A.D. Kaprin: choice of surgical tactics, scientific editing of the article text;
S.A. Ivanov: choice of surgical tactics.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Коротков / V.A. Korotkov: <https://orcid.org/0000-0001-7919-9750>
М.Р. Касымов / M.R. Kasymov: <https://orcid.org/0000-0001-8202-8055>
В.В. Пасов / V.V. Pasov: <https://orcid.org/0000-003-0387-1648>
Л.В. Тивкова / L.V. Tivkova: <https://orcid.org/0000-0003-3317-3226>
Н.С. Григорьев / N.S. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0001-5882-2443>
Н.П. Наумов / N.P. Naumov: <https://orcid.org/0000-0003-1854-368X>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
С.А. Иванов / S. A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3001-2451>



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

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

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

Случай мошоночно-стволового ущемления кольцом: практические уроки

P. Mugialan¹, O. Fahmey¹, C.K.S. Lee¹, J. Arvind¹, M.Z. Saiful Azli², M.G. Khairul Asri¹

¹Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia;

²Department of Urology, Hospital Serdang, Malaysia

Контакты: Dr. Mugialan Pushpanathan drmugialan@gmail.com

Мошоночно-стволовое ущемление – редкое осложнение, обычно являющееся результатом использования эрекционного кольца для усиления сексуальных ощущений. В связи с редкостью данного патологического состояния оно вызывает затруднения у многих урологов. Мы представляем случай 31-летнего мужчины, поступившего в наш центр после 2 дней отечности пениса и мошонки, возникших после надевания эрекционного кольца. Описан метод, который мы использовали для купирования этого редкого состояния.

Ключевые слова: эрекционное кольцо, ущемление полового члена, средства для усиления сексуальных ощущений

Для цитирования: Mugialan P., Fahmey O., Lee C.K.S. и др. Случай мошоночно-стволового ущемления кольцом: практические уроки. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):110–2. (На англ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-110-112

A case of penoscrotal ring incarceration: lesson from experience

P. Mugialan¹, O. Fahmey¹, C.K.S. Lee¹, J. Arvind¹, M.Z. Saiful Azli², M.G. Khairul Asri¹

¹Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia;

²Department of Urology, Hospital Serdang, Malaysia

Contacts: Dr. Mugialan Pushpanathan drmugialan@gmail.com

Penoscrotal incarceration is a rare complication commonly caused by penile ring application for sexual enhancement. Due to rarity of this condition, managing this condition is still a challenge for many urologists. Here, we present a 31 years old man who presented to our centre with two days history of penile and scrotal swelling after fitting penile ring. We will present method used by our team in managing this rare condition.

Keywords: penile ring, penile incarceration, sexual enhancing devices

For citation: Mugialan P., Fahmey O., Lee C.K.S. et al. A case of penoscrotal ring incarceration: lesson from experience. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(4):110–2. (In Engl.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-110-112

Introduction

Penoscrotal incarceration is a rare complication from the penoscrotal ring for sexual enhancement. The first case was penile incarceration was reported in 1755, however, peno-scrotal incarceration is still scarce in the literature. Penile ring application will block outflow of blood from cavernosal tissue which will lead to edema of distal penile shaft and ultimately, gangrene of penis.

There are wide variety of penile rings in market which can be categorised as metal and non-metal rings. Metal rings can be of various sizes and shapes. Thin sized metals rings can easily removed with simple maneuverers such as metal cutter or sliding method. However, thick and complex rings will need equipments such pneumatic cutter or electrical axel driver. Cutting need to performed cautiously as it can cause inadvertent injury to underlying penile skin.

Case report

A 31 years old, gentleman presented to the emergency department past midnight, with 2 days history of penile and scrotal swelling after having sexual intercourse while using peno-scrotal ring. However, he was still able to pass urine and denies dysuria. On further history, patient revealed that he purchased the metal ring from an online shopping portal.

Patient travelled a distance of approximately 300 km from his residence to seek treatment due to embarrassment.

Upon examination, his penis and scrotum were grossly swollen with a tight metal ring at the penoscrotal base. The metal appeared similar to a three-way pipe connector enclosing the penis and scrotum separately (fig. 1). The metal ring was



Fig. 1. Metal ring encuffing penis and scrotum

20 mm in thickness. Our emergency department colleagues promptly referred the case to us and sought assistance from Fire and Rescue Department to remove the metal ring. Initial attempts at cutting the metal ring using a bolt cutter failed due to thickness of the metal. Later, we resort to using a pneumatic air grinder to sever three different parts of the metal. The patient was sedated prior to procedure. Cold water continuously sprayed over the metal while cutting to prevent thermal injury. The penile and scrotal skin was protected from the grinder by using a wooden tongue depressor rolled in gauze (fig. 2, 3).



Fig. 2. Protecting the underlying skin with tongue depressor



Fig. 3. Severing one part of metal with pneumatic grinder

The whole procedure took approximately three and half hours to complete. Fire officers took turns to perform cutting in view of the exhausting procedure.

After successful removal of metal ring from penoscrotal base (fig. 4), the patient was discharged home safely. He was reviewed again in the clinic after 2 weeks, he reported to have regained normal sexual function, his penis was flaccid and well perfused.



Fig. 4. Post-removal of peno-scrotal metal ring

Discussion

Penile and scrotal incarceration is a rare urological emergency occurring secondary to use of metal or non-metallic devices for sexual excitement [1–2]. Due to rarity of this condition, there are no guidelines for managing this condition. It can be challenging for urologist who manages this case.

The use of sex toys like penile rings are illegal in many countries, thus there are lack of awareness on potential risks associated with use of penile ring. Lately, many men gain access to penile ring through purchase by online stores, this may lead to increasing number penoscrotal incarceration in future.

Sexual enhancement gained by applying the penile ring in flaccid or semi-erect penis. This obstructs penile venous

outflow, thus prolonging erection. Removing penile ring will be tough due to distal penile shaft edema. Failure to remove the penile ring at once, will cause augment the edema further and ultimately lead to penile gangrene. Other reported complications include urethrocutaneous fistula, urethral stricture and wound infection. In our case, the patient had worn a metal ring which constricts both scrotum and penis making it even more difficult to remove the ring.

Past literatures have described various methods of removing metal ring which range from string method, cutting instruments such as steel bolt cutter, power cutters and surgery when

all other methods fails. Cutting instruments are the most common method used by surgeons in many reports [3–5].

Although, early treatment is ideal to prevent complications. We would like to emphasise that community awareness and education on potential risks of using penile ring will prevent this condition.

Conclusion

Penoscrotal incarceration secondary to peno-scrotal ring use can be prevented by community awareness and education.

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

1. Dawood O., Tabibi S., Fiuk J. et al. Penile ring entrapment – a true urologic emergency: grading, approach, and management. *Urol Ann* 2020;12(1):15–18. DOI: 10.4103/UA.UA_16_19
2. Abogunrin F.A. Penoscrotal incarceration, four rings, and estate department bolt to the rescue. *Indian J Urol* 2012;28(2):213–5. DOI: 10.4103/0970-1591.98472
3. Zhang J., Wang X., Li Z. et al. Penoscrotal strangulation caused by a steel ring: a case report. *Sex Med* 2017;5(2):e131–e3. DOI: 10.1016/j.esxm.2017.02.004
4. Puvvada S., Kasaraneni P., Gowda R.D. et al. Stepwise approach in the management of penile strangulation and penile preservation: 15-year experience in a tertiary care hospital. *Arab J Urol* 2019;17(4):305–13. DOI: 10.1080/2090598X.2019.1647677
5. Nason G.J., Abdelsadek A.H., Foran A.T., O'Malley K.J. Multidisciplinary emergent removal of a metal penoscrotal constriction device. *Ir Med J* 2017;110(3):536.

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

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

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

Список статей, опубликованных в 2022 году

№ 1-2022

Андреева М.В., Штаут М.И., Добродеева Л.Т., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Курило Л.Ф.

Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята при нормальной концентрации сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):37–44.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-37-44

Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б.

Влияние факторов различной природы на фертильность эякулята *in vitro*. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):45–52.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-45-52

Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В., Артеменко С.А., Епифанов А.А.

Коррекция хронического простатита с помощью экстракорпоральной ударно-волновой терапии. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):53–9.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-53-59

Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Евдокимов В.В., Васильев А.Э., Улусойлу-Думлу М.

Оценка эффективности минерально-растительного комплекса Ротапрост для улучшения функционального состояния мочеполовой системы мужчины. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):60–75.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-60-75

Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Гребенкина Л.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И.

Хемилиуминесцентный анализ свободнорадикальных процессов в семенной плазме мужчин с патоспермией, перенесших инфекцию COVID-19. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):30–6.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-30-36

Мурадян А.А., Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Ахмедов О.Р. Гигантская липома семенного канатика: клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):89–93.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-89-93

Полищук А.В., Шкодкин С.В., Шкодкин К.С.

Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом III категории. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):76–81.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-76-81

Рамазанов К.К., Ахвледиани Н.Д., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю.

Имплантирование искусственного мочевого сфинктера при недержании мочи после радикальной простатэктомии (современные аспекты). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):21–9.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-21-29

Рыбченко В.В., Коварский С.Л., Струянский К.А., Блох С.П., Идрис Л.Я.

Фаллопластика по методу де Кастро у ребенка с частичной ампутацией полового члена после электроожога наружных половых органов. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):82–8.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-82-88

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

Инструментальные методы визуализации при обструкции семенных путей. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):13–20.

DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-13-20

№ 2-2022

Аль-Ваджих М.А.А., Виноградов И.В., Капто А.А.

Отдаленные осложнения травм мужских гениталий (результаты ретроспективного анализа). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):61–7.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-61-67

Епифанова М.В., Демяшкин Г.А., Костин А.А., Гамеева Е.В., Артеменко С.А., Епифанов А.А.

Иммунофенотипическая характеристика волокнистого компонента гематотестикулярного барьера у пациентов с необструктивной азооспермией после применения клеточной терапии. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):27–33.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-27-33

Капто А.А.

Синдром венозной компрессионной невропатии у пациентов с варикозной болезнью таза. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):11–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-11-18

Коротков В.А., Петров Л.О., Касымов М.Р., Пасов В.В., Скоропад В.Ю., Тивкова Л.В., Гунько И.Р., Ямщикова А.С., Наумов Н.П., Каприн А.Д., Иванов С.А.

Отсроченная реконструкция мочевого пузыря и прямой кишки после эвисцерации органов малого таза у пациентов с рецидивом злокачественных новообразований и лучевыми повреждениями (2 клинических наблюдения). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):83–91.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-83-91

Ладыгина Е.А., Демин Н.В., Николаев В.В.

Стриктуры уретры у мальчиков после лечения гипоспадии: заместительная буккальная уретропластика. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):68–77.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-68-77

Лалетин Д.И., Фирсов М.А., Бодягин В.Ю., Безруков Е.А., Симонов П.А.

Сочетание пластики пиелоуретерального сегмента с транспозицией почки и нефропексией при гидронефрозе

дистопированной почки. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):78–82.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-78-82

Осадчинский А.Е., Котов С.В.

Уменьшение размеров полового члена у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):54–60.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-54-60.

Чиненов Д.В., Шпоть Е.В., Чернов Я.Н., Цуккиев З.К., Вотяков А.Ю., Курбанов А.А., Исмаилов Х.М., Лернер Ю.В., Рапопорт Л.М.

Сравнительный анализ малоинвазивных методов лечения локализованного рака предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):34–46.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-34-46

Шатылко Т.В., Сафиуллин Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х., Мазитова А.Ф.

Эффективность и безопасность бовгиалуронидазы азосимера у пациентов после трансуретральной резекции предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):47–53.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-47-53

Штаут М.И., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Курило Л.Ф.

Преимущества сперматологического исследования методом количественного кариологического анализа незрелых половых клеток у пациентов с азооспермией и криптозооспермией. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(2):19–26.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-2-19-26.

№ 3-2022

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

Критерий неинвазивной оценки высокого уретровлагинального слияния у пациенток с урогенитальным синусом в пубертатном возрасте. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):93–101.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-93-101

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

Механизмы окислительного стресса в патогенезе хронического бактериального простатита (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):19–28.

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

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

Мигренозная цефалгия и тазовый конгестивный синдром. Существует ли связь? Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):85–92.

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

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

Хирургическое лечение поздних лучевых повреждений мягких тканей крестцово-копчиковой и перианальной областей, сформировавшихся в результате комплексного лечения рака анального канала (клиническое наблюдение). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):122–6.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-122-126

Ефремов Е.А., Касатонова Е.В.

Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):48–53.

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

Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н.

Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):29–40.

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

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

Результаты обсервационного исследования эффективности комплексной пероральной терапии болезни Пейрони в клинической практике. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):102–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-102-108

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

Новый метод латеральной фиксации шейки мочевого пузыря при робот-ассистированной радикальной простатэктомии для улучшения раннего удержания мочи. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):115–21.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-115-121

Назаренко Р.В., Здановский В.М.

Классификация патозооспермии по степени тяжести у пациентов с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):54–60.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-54-60

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

Агглютинация сперматозоидов и время разжижения эякулята как негативный прогностический фактор при ICSI. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):61–71.

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

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

Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы, включая ассоциации с гормональным статусом пациента и поствакцинальные реакции. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):41–7.

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

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

Исследование влияния инфекции COVID-19 на фрагментацию ДНК в сперматозоидах. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):72–84.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-72-84

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

Эффективность системного подхода в комплексном лечении конгестивного простатита с синдромом хронической тазовой боли. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):109–14.

DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-109-114

№ 4-2022

Алфимов А.Е., Шадркина И.А., Королев Д.О., Горина Д.М., Еникеев М.Э., Цариченко Д.Г., Рапопорт Л.М.

Маркеры литогенной активности при мочекаменной болезни. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):36–45.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-36-45

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

Параметры спермограммы у мужчин – носителей робретсоновских транслокаций (13;14). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):81–9.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-81-89

Ахвледиани Н.Д., Бабаев М.У., Соловьев В.В.

Эволюция представлений о роли тестостерона при раке предстательной железы. Обзор литературы Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):26–35.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-26-35

Елифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В., Славкина Е.В., Артеменко С.А., Елифанов А.А.

Применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с другими немедикаментозными методами при лечении хронического простатита с позиций современной доказательной медицины Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):46–54.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-46-54

Жуков О.Б., Черных В.Б.

Искусственный интеллект в репродуктивной медицине Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):15–25.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-15-25

Комаров Р.Н., Рапопорт Л.М., Огнев О.О., Исмаилбаев А.М., Тлисов Б.М., Заваруев А.В., Антонов А.К., Mingchen Shao, Королев Д.О., Рябов К.Ю.

Резекция нижней полой вены у пациентов с раком почки и опухолевым тромбозом. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):90–5.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-90-95

Коротков В.А., Петров Л.О., Касымов М.Р., Пасов В.В., Скоропад В.Ю., Тивкова Л.В., Ямщикова А.С., Григорьев Н.С., Абрамова О.Э., Наумов Н.П., Каприн А.Д., Иванов С.А.

Хирургическое лечение рака вульвы с пластикой дефекта промежности VRAM-лоскутом. Клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):103–9.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-103-109

Мансур А., Грицкевич А.А., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Поспелова О.М., Г.Е. Калинычева

Качество жизни пациенток с парауретральными кистами. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):74–80.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-74-80

Рудин А.Ю., Рудин Ю.Э., Соколов Ю.Ю.

Анатомические особенности порока, методы и результаты первичного закрытия экстрофии мочевого пузыря. Обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):55–63.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-55-63

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

Фрагментация ДНК в сперматозоидах у мужчин, вакцинированных препаратом Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):64–73.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-64-73

Щеплев П.А., Рапопорт Л.М., Королев Д.О., Горинова Д.М., Наумов Н.П.

Множественная стеатоцистома мошонки. Клиническое наблюдение. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):96–102.
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-96-102

Mugialan P., Fahmey O., Lee C.K.S., Arvind J., Saiful Azli M.Z., Khairul Asri M.G.

Случай мошоночно-стволового ущемления кольцом: практические уроки. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(4):110–2. (На англ.).
DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-110-112