



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



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2000 г.

№ 1 '20
ТОМ 21

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 CROSSREF, СТАТЬИ ИНДЕКСИРУЮТСЯ
С ПОМОЩЬЮ ИДЕНТИФИКАТОРА
ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА (DOI).

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



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

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

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

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

ТОМ 21
№ 1
2 0 2 0

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.Г. Бабаскина
Корректор М.А. Андросова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
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.
2020. Том 21. № 4. 1–72

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 91731.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
Тираж 4000 экз.
www.agx.abvpress.ru



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

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

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

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

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

Секция генитальной хирургии

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

Секция андрологической эндокринологии

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

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

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

Секция детской урологии-андрологии

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

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



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

Секция сексуальной медицины

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

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

Секция генитальной дерматологии

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

Секция доказательной медицины

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

Плутницкий Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по г. Москве и Московской области (Москва, Россия)

Секция нейроандрологии

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

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

Секция мужской репродукции

Божедомов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

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)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

Фришер Зелик И., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

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



Издательский дом
«АВВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ УРОЛОГОВ

**СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ**
www.cardio.expert

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология**
сегодня
www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
сопоставимого рака

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ
Выпущен версия журнала
доступна по адресу:
<http://emo.abvpress.ru/jour>

**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

О П У Х О Л И
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Реклама



iOS

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 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

Editorial Office:
Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3,
24 Kashirskoye Shosse, Build. 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.G. Babaskina**
Proofreader **M.A. Androsova**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

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. 21
№ 1
2 0 2 0

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

Andrology and genital surgery.
2020. Vol. 21. No 4. 1–72

© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the Mediacolor LLC

4000 copies

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 Urology Department 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)

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

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

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

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

Kostin Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

Section of genital surgery

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

Section of endocrinology

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

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

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

Section of pediatric urology-andrology

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

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

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



Section of sexual medicine

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

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

Section of genital dermatology

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

Section of evidence-based medicine

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

Plutnitsky Andrey N., MD, PhD, Professor of Health Care and Public Health Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department, Head of the Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare in Moscow and the Moscow Region (Moscow, Russia)

Section of neuroandrology

Zhukov Oleg B., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Section of male reproduction

Bozhedomov Vladimir A., MD, PhD, DSc, Professor of Urology and Andrology Department of the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of the V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Clinic No. 1 of Administration Affairs of the President of Russia (Moscow, Russia)

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)

EDITORIAL CONCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

Мировая андрология в Интернете	12
--------------------------------------	----

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селяницкая, В.А. Божedomов

Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов — необходимость для современной клинической практики	14
---	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

А.В. Аникиев, Д.Н. Бровин, Н.Ю. Калинин, Е.А. Володько, А.Б. Окулов

Одномоментная феминизирующая пластика наружных половых органов у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников в младенческом возрасте	22
--	----

А.А. Капто

Диагностическая значимость флеботонометрии при определении показаний к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии у пациентов с варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза	29
---	----

Д.Г. Почерников, В.В. Гетьман, Н.Т. Постовойтенко, Д.М. Рысев, И.С. Галкина

Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории	42
---	----

С.Н. Калинина, Д.Г. Кореньков, В.Н. Фесенко, Т.Н. Назаров

Перспективы системной энзимотерапии при мужском иммунном бесплодии	49
--	----

С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов

Опыт применения комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин	60
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.В. Землянский, О.Б. Жуков, Т.А. Курманов, Ж.Д. Жумагазин, А.М. Чиналиев

Лапароскопическое удаление опухоли почки после суперселективной эмболизации сосудов почки	65
---	----



CONTENTS

World andrology on the Internet	12
---------------------------------------	----

REVIEW

E.A. Epanchintseva, V.G. Selyatitskaya, V.A. Bozhedomov

Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice	14
---	----

ORIGINAL REPORT

A.V. Anikiev, D.N. Brovin, N.Yu. Kalinchenko, E.A. Volodko, A.B. Okulov

Single-stage feminization genitoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia in infancy	22
--	----

A.A. Kapto

Diagnostic significance of phlebtonometry for evaluation of indications for angioplasty and stenting of compressed iliac veins in patients with varicocele and pelvic congestion disease	29
--	----

D.G. Pochernikov, V.V. Getman, N.T. Postovoytenko, D.M. Rysev, I.S. Galkina

Comparative analysis of the rate of microorganism detection in the prostatic fluid and ejaculate using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis	42
---	----

S.N. Kalinina, D.G. Korenkov, V.N. Fesenko, T.N. Nazarov

Prospects of systemic enzyme therapy for treatment of male immune infertility	49
---	----

S.Kh. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, M.A. Rybalov

The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men	60
--	----

CLINICAL CASE

V.V. Zemlyansky, O.B. Zhukov, T.A. Kurmanov, Zh.D. Zhumagazin, A.M. Chinaliev

Laparoscopic removal of a kidney tumor after superselective embolization of the kidney vessels	65
--	----

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ И «ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ»

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

QR-код (QR – Quick Response, «быстрый отклик») – это двумерный 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.



Testosterone replacement therapy
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12774?campaign=wolearlyview>



Association of NE, leptin, and 5-HT with electrophysiological parameters in patients with primary premature ejaculation
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12773>



Late-onset hypogonadism: prostate safety
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12772>



Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12740>



Validation of ultrasound biomicroscopy for the assessment of xenogeneic testis tissue grafts and cell implants in recipient mice
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12771>



Genetic diagnosis and sperm retrieval outcomes for Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12769>



Late-onset hypogonadism and lifestyle-related metabolic disorders
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12765>



Sperm retrieval rates in non-mosaic Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: what expectations do we have in the real-life setting?
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.1276>



The physician's gender influences the results of the diagnostic workup for erectile dysfunction
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12759>



Differential gene expression profiles of human efferent ducts and proximal epididymis
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12745>



Male partners of infertile couples with congenital unilateral absence of the vas deferens are mainly non-azoospermic
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12749>

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

МИРОВЫЕ СОБЫТИЯ В АНДРОЛОГИИ в 2020 ГОДУ

28
марта



Заседание дискуссионного образовательного клуба Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии (АСПЕКТ) (Ярославль)
<https://www.uroweb.ru/event/zasedanie-dok-aspekt-g-yaroslavl-3>

27–29
апреля



XVI Конгресс «Мужское здоровье» с международным участием (Сочи)
<https://www.uroweb.ru/event/xvi-kongress--mugskoe-zdorove-s-megdunarodnim-uchastiem>

2–3
апреля



IX Всероссийская школа по детской урологии-андрологии (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/ix-vserossiyskaya-shkola-po-detskoj-urologii--andrologii>

14–15
мая



Школа с хирургическим мастер-классом «Междисциплинарные вопросы сосудистой урологии в лечении заболеваний репродуктивных органов» (Симферополь)
<https://www.uroweb.ru/event/shkola-s-hirurgicheskim-master-klassom-megdistsiplinarnie-voprosi-sosudistoy-urologii-v-lechenii-zabolevaniy-reproduktiv>

9–10
апреля



Научно-практическая конференция «Реконструктивная урология – новые тенденции» (Санкт-Петербург)
<https://www.uroweb.ru/event/nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-rekonstruktivnaya-urologiya--novie-tendentsii/>

21–22
мая



Научно-практическая конференция по эндоурологии с международным участием «Актуальные вопросы эндоурологии» и V Конгресс урологов ОАО «РЖД» (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-po-endourologii-s-megdunarodnim-uchastiem-aktualnie-voprosi-endourologii--i-v-kongr>

10
апреля



Школа «Рациональная фармакотерапия в урологии» (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/shkola-ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-urologii-g-moskva-1>

22–23
мая



XV Российская школа оперативной урологии (Ростов-на-Дону)
<https://www.uroweb.ru/event/rossiyskaya-shkola-operativnoy-urologii>

10–11
апреля



III Научно-практическая конференция «45 урологическая параллель» (Ставрополь)
<https://www.uroweb.ru/event/iii-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-45-urologicheskaya-parallel>

29–31
мая



19-й Конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России «Когнитивная андрология» (Сочи, Дагомыс)
<https://www.uroweb.ru/event/19-y-kongress-professionalnoy-assotsiatsii-andrologov-rossii-kognitivnaya-andrologiya>

20–24
апреля



Российский курс по мужской репродуктивной микрохирургии (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/rossiyskiy-kurs-po-mugskoy-reproduktivnoy-mikrohirurgii>

Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики

Е.А. Епанчинцева^{1,2}, В.Г. Селятицкая¹, В.А. Божедомов³

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»;
Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

²ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя»; Россия, 630037 Новосибирск,
ул. Героев Революции, 3;

³ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Елена Александровна Епанчинцева EpanE@yandex.ru

По мировой статистике у 15 % супружеских пар, стремящихся зачать ребенка, беременность не наступает в течение 1 года, после чего они обращаются за медицинской помощью. При этом проблема бесплодия считается комплексной, так как, помимо ненаступления беременности, важной ее составляющей является невынашивание беременности. По современным представлениям, одна из причин прерывания беременности – повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС). В руководстве по диагностике и лечению мужского бесплодия Европейской ассоциации урологов указано, что ФДС снижает шансы на зачатие естественным путем и повышает риск невынашивания беременности. В руководстве по лечению привычного невынашивания беременности, разработанном Европейским обществом специалистов по репродукции и эмбриологии человека, рекомендовано определять индекс ФДС в ходе обследования пары после 1 эпизода самопроизвольного прерывания беременности. Причины и механизмы повышения уровня ФДС, а также подходы к его коррекции – предмет активного изучения: в настоящий момент в PubMed содержится более 2500 работ по этой проблеме. Ввиду огромного количества источников целью настоящего обзора стало освещение ключевых вопросов – этиологии, патогенеза и подходов к коррекции повышенного уровня ФДС.

Ключевые слова: фрагментация ДНК сперматозоидов, индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, этиология, патогенез, лечение, выкидыш, раннее невынашивание беременности, мужское бесплодие

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):14–21.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-14-21



Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice

Е.А. Epanchintseva^{1,2}, V.G. Selyatitskaya¹, V.A. Bozhedomov³

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia;

²Novosibirsk Center for Reproductive Medicine, GC “Mother and Child”; 3 Geroev Revolutsii St., Novosibirsk 630037, Russia;

³Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

According to world statistics, 15 % of married couples do not reach pregnancy within one year and seek medical help. At the same time, an important component of the complex problem of infertility, in addition to not getting pregnant, are also pregnancy losses. According to modern ideas, one of the reasons for termination of pregnancy is sperm DNA fragmentation (SDF). According to the European Association of Urology guidelines on male infertility, SDF reduces the chances of natural conception and increases the risk of pregnancy loss. In the European Society of Human Reproduction and Embryology guideline on the management of recurrent pregnancy loss, the definition of SDF is recommended in the algorithm for examining a couple after a single episode of miscarriage. The causes, mechanisms and approaches to correcting increased SDF are the subject of active research; according to PubMed, more than 2,500 papers have been published on this problem to date. Given the huge amount of factual material, the purpose of this review is to highlight the key points of etiology, pathogenesis and approaches to the correction of increased levels of SDF.

Key words: sperm DNA fragmentation, index of sperm DNA fragmentation, etiology, pathogenesis, treatment, miscarriage, early pregnancy loss, male infertility

For citation: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Bozhedomov V.A. Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(1):14–21. (In Russ.).

Введение

В современном мире наряду с увеличением продолжительности и качества жизни растет число бесплодных пар. По данным Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), у 15 % пар, стремящихся зачать ребенка, беременность не наступает в течение 1 года, что побуждает их обратиться за медицинской помощью [1]. Каждая 8-я пара сталкивается с трудностями при попытке зачать первого ребенка, каждая 6-я пара — при попытке зачать последующего [2]. По данным EAU за 2018 г., в структуре причин супружеского бесплодия доля мужского фактора составляет около 50 % [1]. Помимо ненаступления беременности, важная составляющая комплексной проблемы бесплодия — невынашивание беременности. Согласно данным регистра Российской ассоциации репродукции человека за 2016 г., в Российской Федерации заканчиваются родами на сроке 22 нед и более только 76,3 % беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI), а частота родов в расчете на пункцию фолликулов составляет для ЭКО и ICSI соответственно 22,0 и 18,6 % [3].

По современным представлениям, именно фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС) является одной из главных причин прерывания беременности. В руководстве EAU по диагностике и лечению мужского бесплодия указано, что ФДС снижает шансы на зачатие естественным путем и повышает риск невынашивания беременности [1]. Согласно руководству по лечению привычного невынашивания беременности, разработанному Европейским обществом специалистов по репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology), необходимо определять индекс ФДС в ходе обследования пары уже после 1 эпизода самопроизвольного прерывания беременности [4]. Ввиду высокой значимости ФДС в современной репродуктивной медицине лавинообразно увеличивается число публикаций, посвященных этой проблеме. Целью данного обзора стало изложение и краткий анализ ключевых вопросов этиологии, патогенеза и подходов к коррекции ФДС.

Распространенность, этиология и патогенез фрагментации ДНК сперматозоидов

Фрагментация ДНК — наиболее частое нарушение ультраструктуры сперматозоидов, представляющее собой одно- и двухцепочечные разрывы молекулы ДНК, которые обусловлены уменьшением содержания в хромосомах протаминов — специальных белков, защищающих молекулу ДНК от внешних повреждений. ФДС влияет на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты, снижая

частоту наступления беременности в циклах ЭКО/ICSI [5–8].

По данным метаанализа, проведенного в 2018 г., в который были включены сведения о 2883 бесплодных (средний возраст $35,22 \pm 4,31$ года) и 1294 фертильных мужчинах (средний возраст $34,24 \pm 3,03$ года), у фертильных пациентов наблюдалось большее количество сперматозоидов, в том числе подвижных, а у бесплодных мужчин был значительно выше индекс ФДС ($p < 0,001$) [9]. По данным российских исследователей, частота выявления повышенного уровня ФДС составляет около 60 % при стаже бесплодия около 5 лет [10].

К основным механизмам, оказывающим влияние на ФДС, относят апоптоз, нарушение созревания хроматина сперматозоидов и окислительный стресс [11, 12]. Согласно данным этих исследований повреждение ДНК может происходить на всех этапах созревания сперматозоида (рис. 1). Апоптоз развивается в процессе созревания сперматозоидов в яичке, но он не всегда

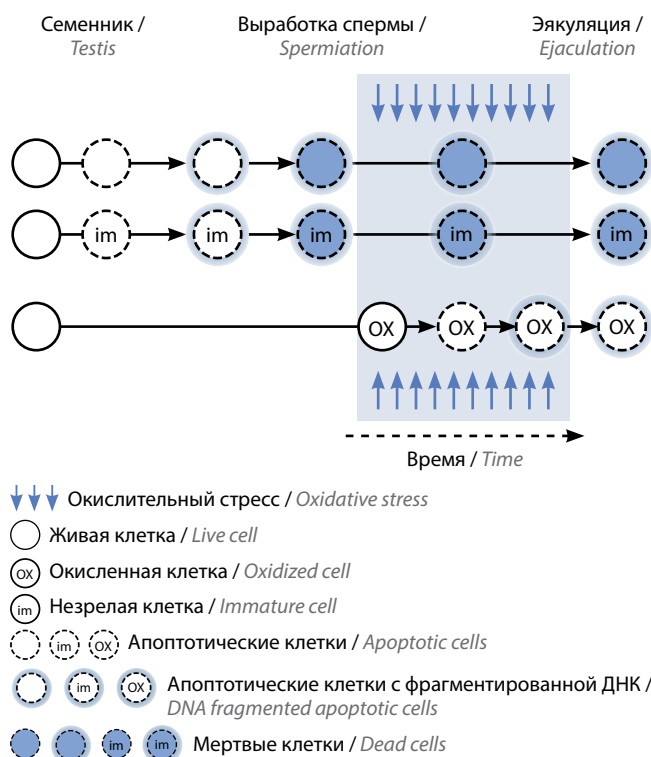


Рис. 1. Патогенез фрагментации ДНК сперматозоидов. Некоторые воздействия, включая нарушение созревания хроматина, могут вызвать апоптоз в зародышевых клетках и в результате этого — фрагментацию и гибель ДНК (строки 1–2). Далее эти клетки проходят по мужским половым путям без дополнительных повреждений. Активные формы кислорода, напротив, атакуют живые клетки, вызывая апоптоз и фрагментацию ДНК (строка 3) (адаптировано из [11])

Fig. 1. Pathogenesis of sperm DNA fragmentation. Some effects, including impaired chromatin maturation, can cause apoptosis in germ cells and thus DNA fragmentation and death (lines 1–2). Further, these cells pass in the male genital tract without additional damage. Conversely, reactive oxygen species attack living cells, leading them to apoptosis and DNA fragmentation (line 3) (adapted from [11])

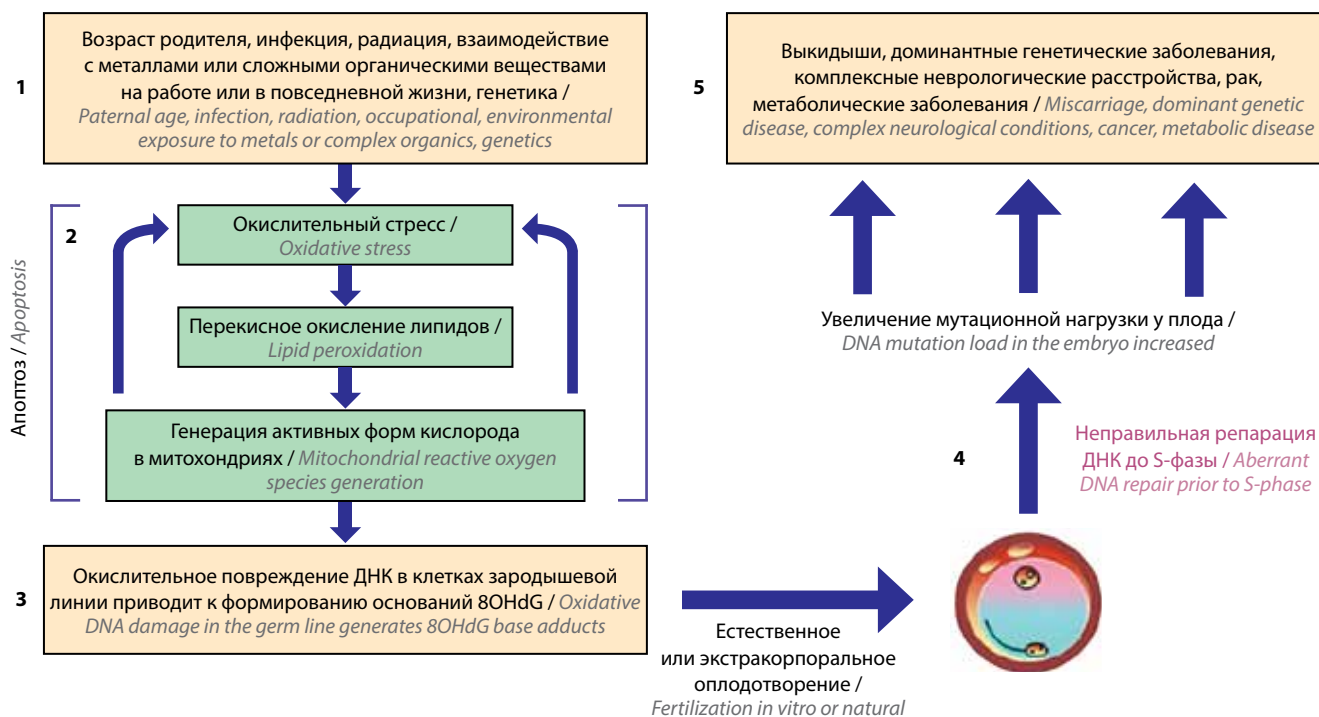


Рис. 2. Механизм влияния фрагментации ДНК сперматозоидов (адаптировано из [17])

Fig. 2. Mechanism of influence of sperm DNA fragmentation (adapted from [17])

заканчивается гибелью клеток, поэтому сперматозоиды с апоптотическими признаками могут быть обнаружены в эякуляте [13]. Дефекты созревания хроматина сперматозоидов обусловлены невозможностью репарации тех разрывов ДНК, которые возникают при замене гистонов на протамины во время ремоделирования ядер в сперматидях (см. рис. 1) [14]. Наконец, окислительный стресс возникает, когда продуцируемые активные формы кислорода (АФК) подавляют антиоксидантную защиту [15]. Окислительный стресс, вероятнее всего, является основным механизмом ФДС, действующим во время прохождения сперматозоидов по мужской половой системе, так как эякулированные сперматозоиды демонстрируют более высокие уровни ФДС, чем тестикулярные [16].

К основным повреждающим факторам, которые инициируют окислительный стресс в мужских зародышевых клетках, относят инфекции, ожирение, неблагоприятное воздействие окружающей среды, возраст. Окислительный стресс индуцирует перекисное окисление липидов, вследствие чего появляются альдегиды, связывающиеся с белками в митохондриальной цепи переноса электронов и стимулирующие образование АФК. В свою очередь, АФК усиливает окислительный стресс, что может приводить к апоптозу сперматозоидов. Если апоптоз не привел к гибели сперматозоида, то такой сперматозоид с поврежденной ДНК может оплодотворить яйцеклетку в процессе естественной фертилизации или в цикле ВРТ. Яйцеклет-

ка обладает потенциалом репарации и способна восстановить часть поврежденной ДНК сперматозоида. Однако если репарация ДНК не произошла, то могут возникнуть мутации, обуславливающие развитие ряда патологических состояний: выкидыша, доминантных генетических заболеваний, комплексных неврологических состояний, рака, нарушений обмена веществ (рис. 2) и т.д. [17].

Фрагментация ДНК сперматозоидов и потери беременности

В течение последних 10 лет появились публикации о негативном влиянии ФДС на исходы беременности. В 2012 г. опубликовано исследование о взаимосвязи ФДС и идиопатического невынашивания беременности. В анализ было включено 45 пар с 3 и более эпизодами невынашивания беременности на сроке <20 нед, контрольную группу составили 20 пар. Женщины основной группы не имели нарушений по данным общего анализа крови, ультразвукового исследования органов малого таза, гистеросальпингографии или гистероскопии, у них были исключены тромбофилии и гормональные нарушения (уровень Т3, Т4, тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина был в норме). У обоих партнеров определен нормальный кариотип, отсутствовали аутоиммунные и эндокринные заболевания. Мужчины из группы контроля имели нормальный кариотип и нормальные параметры спермы. Также в обеих группах

были исключены факторы, оказывающие влияние на уровень ФДС (наличие варикоцеле, употребление антиоксидантов и т. д.). Выявлено статистически значимое различие между группами по уровню ФДС: в группе с невынашиванием беременности он составил $28,06 \pm 4,99 \%$, а в группе контроля — $21,75 \pm 4,75 \%$ ($p = 0,0124$) [18].

В другом исследовании проведен сравнительный анализ 3 групп мужчин. В 1-ю группу вошли 112 мужчин из пар с 2–6 выкидышами на сроке до 14 нед, при этом женский фактор невынашивания был исключен; во 2-ю группу — 114 мужчин с 1 или более отклонением в параметрах спермы, с бесплодием в паре на протяжении ≥ 2 лет, женский фактор бесплодия также был исключен; в 3-ю группу — 114 фертильных мужчин. По результатам исследования продемонстрировано статистически значимое различие ($p < 0,001$) в уровне ФДС между 1-й и 3-й группами ($18,8 \pm 7,0$ и $12,8 \pm 5,3 \%$ соответственно), а также 2-й и 3-й группами ($20,8 \pm 8,9$ и $12,8 \pm 5,3 \%$ соответственно) [19].

По данным метаанализа 16 исследований, включавших 2969 супружеских пар, у которых суммарно наступило 1252 беременности и произошло 225 случаев прерывания беременности (биохимической и/или клинической), выявлено значительное увеличение частоты выкидышей у женщин в парах, в которых мужчины имели высокий уровень ФДС, по сравнению с парами, в которых мужчины имели низкий уровень ФДС [20]. В руководстве EAU по диагностике и лечению мужского бесплодия сообщается об увеличении уровня ФДС у мужчин с олигозооспермией, что ассоциировано со снижением шансов на зачатие естественным путем и повышением риска раннего прерывания беременности [1]. В руководстве по лечению привычного невынашивания беременности, разработанном Европейским обществом специалистов по репродукции и эмбриологии человека, при 2 и более случаях невынашивания беременности рекомендовано определение уровня ФДС с последующей коррекцией образа жизни мужчины [4].

Методы оценки уровня фрагментации ДНК сперматозоидов

В настоящий момент существует несколько методов оценки уровня ФДС, ниже описаны наиболее широко распространенные из них.

Метод SCSA (sperm chromatin structure assay, исследование дисперсии хроматина сперматозоидов) основан на метакхроматических свойствах акридинового оранжевого, который флуоресцирует красным при связывании с одноцепочечной молекулой ДНК и зеленым — при связывании с двухцепочечной. Для проникновения акридинового оранжевого в хроматин сперматозоидов используют высокие температуры и низкий pH, приводящие к деконденсации нуклео-

протеидной структуры [21, 22]. Основные преимущества метода — высокая чувствительность и специфичность, возможность подсчета большого количества сперматозоидов методом проточной цитометрии, объективность количественного анализа ДНК; основными недостатками считают необходимость специального оборудования и высокую стоимость [23].

Метод TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling) — флуоресцентное мечение одно- и двунитевых разрывов ДНК. Интенсивность люминесценции пропорциональна числу встроенных dUTP и, соответственно, числу разрывов ДНК. В качестве флуорохрома обычно используется флуоресцеин. Рассчитывают процент TUNEL-позитивных клеток.

Известны и модификации метода, например с использованием антифлуоресцеиновых антител. Метод требует малого числа сперматозоидов [21, 22, 24]. К основным преимуществам метода относят высокую чувствительность и специфичность, возможность подсчета большого количества сперматозоидов методом проточной цитометрии; основные недостатки — необходимость специального оборудования и высокая стоимость [23].

Гель-электрофорез ДНК отдельных клеток (single cell gel electrophoresis), получивший название comet assay, позволяет определить содержание высоко- и низкомолекулярной ДНК по ореолу низкомолекулярной ДНК, напоминающему хвост кометы и получаемому при мини-электрофорезе клеток, иммобилизованных в агарозном геле. Проводят специальную обработку клеток с использованием протеиназы. Подсчитывают число клеток с «хвостом кометы» относительно общего числа клеток; также измеряют длину «хвоста» [21, 25, 26]. Основными преимуществами метода считают невысокую стоимость, высокую чувствительность, возможность количественного анализа повреждений ДНК в отдельных клетках, оценки различных типов повреждений ДНК; основными недостатками — необходимость специального оборудования и проведения анализа опытным лаборантом [23].

В основе метода SCD (sperm chromatin dispersion test, исследование дисперсии хроматина сперматозоидов) лежит следующее различие: сперма с фрагментированной ДНК после проведения кислотной денатурации и удаления ядерных протеинов не образует характерный венчик рассеянных петель ДНК, который наблюдается в сперме с нативной ДНК [27]. Это недорогой и простой в исполнении метод; основным его недостатком считают необходимость специальной подготовки лаборанта [23].

По результатам метаанализа, проведенного в 2018 г., уровень ФДС у бесплодных мужчин был значительно выше (28 исследований, $p < 0,001$) вне зависимости от применяемого метода анализа ФДС. Анализ ROC-кривой,

выполненный с учетом всех данных, для четырех методов анализа ФДС выявил пороговое значение уровня ФДС в 20 % с наилучшей парой значений чувствительности (79 %) и специфичности (86 %) [28].

Современные подходы к коррекции повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов

Для снижения индекса ФДС необходимо выявить и устранить влияние всех неблагоприятных факторов.

Курение. Известно, что сперматозоиды высокочувствительны к АФК [29], а табак содержит несколько опасных соединений, из-за чего курение увеличивает концентрацию АФК в клетках [30, 31]. Прямая корреляция выраженности окислительного стресса с уровнем ФДС продемонстрирована во многих исследованиях [32–35]. Другие вещества в составе сигарет, такие как кадмий и свинец, также могут вызвать повреждение ДНК [36]. Никотин вызывает разрывы ДНК спермы [37], а котинин, который является его главным метаболитом, обнаружен в семенной жидкости курильщиков [38]. Известно также, что курение нарушает функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [39].

Алкоголь. Употребление алкоголя ассоциировано с более низкими значениями следующих параметров репродуктивной функции мужчин: объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества подвижных форм и сперматозоидов с нормальной морфологией [40–43], вплоть до развития азооспермии при употреблении больших доз алкоголя [44]. Отрицательное воздействие изменяет метаболизм тестостерона и эстрадиола [45]. Кроме того, прослежена взаимосвязь уровня употребления алкоголя и уровня окислительного стресса [46]. Опубликованы сведения об отрицательном влиянии алкоголя на уровень ФДС как у экспериментальных животных (крыс) [47], так и у человека [48]. Изменения эякулята, вызванные алкоголем, могут быть обратимыми и регрессировать после прекращения его употребления [49].

Срок полового воздержания. Уменьшение длительности полового воздержания с 3–7 дней до 1 дня статистически значимо снижает уровень ФДС у мужчин с бесплодием, что связывают с сокращением срока нахождения сперматозоидов в придатке яичка и ослаблением действия неблагоприятных факторов [50].

Нарушения сна. Нарушения сна, связанные с уменьшением его продолжительности из-за высокой нагрузки на работе и дома, со сменным характером работы, потенцируют снижение уровня тестостерона. Отрицательно влияют на уровень ФДС и гипоксия, развивающаяся при апноэ во сне, и усиление системного воспаления [51]. По некоторым данным, повышение уровня ФДС статистически значимо связано с нерегулярным сном ($p < 0,01$); авторы объясняют этот факт нарушением продукции мелатонина [52].

Условия работы, факторы окружающей среды. Эндокринные дисрапторы, такие как бисфенол А, парабены, синтетические пиретроиды, пестициды и фталаты, попадают в организм человека с загрязненной пищей и водой, при контакте с кожей, дыхании, передаются через плаценту и грудное молоко. Основным механизмом действия эндокринных дисрапторов заключается в имитации эндогенных гормонов и конкуренции с ними за связывание с их рецепторами или за воздействие на сигнальные внутриклеточные пути. Выявлены различные эффекты эндогенных дисрапторов, такие как эстрогенный, антиандрогенный и тиреоидоподобный, прямо или косвенно влияющие на продукцию стероидных гормонов, в том числе андрогенов. Опубликованы данные о неблагоприятном воздействии эндокринных дисрапторов на параметры эякулята, в том числе на уровень ФДС [53].

Стресс. Средний и высокий уровень профессионального стресса повышает индекс ФДС, тогда как уровень семейного (жизненного) стресса не оказывает статистически значимого влияния. В качестве возможных механизмов описано усиление апоптоза и некроза сперматозоидов [54]. В экспериментах на животных установлено воздействие психогенного стресса на течение дегенеративных процессов в семенниках, апоптоз клеток семенных канальцев, некроспермию, количество aberrантных делений половых клеток сперматогенного эпителия и количество гамет с фрагментированной ДНК; отмечена тенденция к изменению продукции тестостерона и росту доимплантационных потерь [55].

Ожирение из-за выработки жировой тканью провоспалительных цитокинов усиливает системный окислительный стресс, индуцирует митохондриальную дисфункцию герминогенного эпителия, усугубляя нарушения сперматогенеза. Отрицательное влияние избыточной жировой ткани посредством действия лептина, грелина и резистина проявляется в снижении уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны. Возникающий дефицит андрогенов способствует развитию инсулинорезистентности, также усиливающей системный окислительный стресс. Степень выраженности ожирения имеет положительную корреляцию с уровнем ФДС [54, 56, 57].

Хронические заболевания. Гормональные нарушения и соматические заболевания, например сахарный диабет и вирусный гепатит, могут повышать уровень ФДС. В качестве ключевого механизма чаще всего описывают усиление окислительного стресса и нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [56, 58].

Инфекции репродуктивного тракта. Наличие инфекций репродуктивного тракта может усиливать ФДС. Опубликованы данные о неблагоприятном влиянии *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*,

реализуемся посредством активации окислительного стресса и усиления апоптоза сперматозоидов [59, 60].

Варикоцеле. Точный патофизиологический механизм, посредством которого варикоцеле влияет на сперматогенез и уровень ФДС, неизвестен, но в одном из метаанализов авторы указывают на увеличение скротальной температуры, отток крови от семенной вены и нарушение микроциркуляции. Продемонстрировано также увеличение содержания АФК и маркеров апоптоза в сперме бесплодных мужчин с варикоцеле. Однако следует иметь в виду, что увеличение уровня АФК и маркеров апоптоза часто наблюдается и в сперме бесплодных мужчин без варикоцеле [61].

Антиоксиданты. Поскольку окислительный стресс является одним из важных механизмов формирования ФДС, использование антиоксидантов может снизить уровень ФДС, что демонстрируют результаты как иностранных, так и отечественных исследований. Невысокая стоимость и относительно низкий риск токсичности антиоксидантов делают их привлекательными для пациентов и врачей, поэтому они рекомендованы ЕАУ для лечения мужского бесплодия, однако четкие рекомендации в отношении использования у пациентов с идиопатическим бесплодием пока отсутствуют [2, 62, 63].

Гонадотропины. По данным метаанализа, выполненного D. Santi и соавт., использование гонадотропинов может положительно влиять на индекс ФДС [28]. Однако по данным двойного слепого плацебокон-

тролируемого исследования, проведенного в 2019 г., снижение уровня ФДС у пациентов с идиопатической олигозооспермией происходит только к концу 3-го месяца терапии менопаузным гонадотропином в сочетании с хорионическим гонадотропином человека у пациентов со средним и высоким уровнем ингибина В [64].

Использование тестикулярных сперматозоидов. По данным недавнего метаанализа, при наличии в анамнезе неудачных попыток ВРТ, использование тестикулярных сперматозоидов может быть эффективным у мужчин без азооспермии с высоким уровнем фрагментации ДНК в эякуляторных сперматозоидах. Более высокий уровень фрагментации ДНК в эякуляторных сперматозоидах обусловлен воздействием АФК во время прохождения придатка яичка [65].

Заключение

В развитии нормальных эмбрионов играет большую роль ДНК сперматозоида, поскольку генетическая информация, передаваемая следующему поколению, зависит от ее целостности. Ввиду неблагоприятного влияния высокого уровня ФДС на вынашивание беременности и частоту выкидышей, необходимо своевременное определение индекса ФДС и его коррекция такими методами, как изменение образа жизни, медикаментозная терапия и, в особых случаях, применение тестикулярных сперматозоидов в лечебных циклах ВРТ (ЭКО + ICSI).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- EAU guidelines on male infertility. Ed. by A. Jungwirth. European Association of Urology. 2018. 42 p.
- Greenhall E., Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990;54(6):978–83. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
- Регистр ВРТ. Отчет за 2016 г. М., 2018. 71 с. Доступно по: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf. [ART register. Report 2016. Moscow, 2018. 71 p. (In Russ.) Available at: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf].
- ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.
- 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.
- Seli E., Sakkas D. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):337–49. DOI: 10.1093/humupd/dmi011.
- 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.
- Dada R., Mahfouz R.Z., Kumar R. et al. A comprehensive work up for an asthenozoospermic man with repeated intracytoplasmic sperm injection (ICSI) failure. *Andrologia* 2011;43(5):368–72. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2010.01045.x.
- Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management – meta-analyses. *Reprod Biomed Online* 2018;37(3):315–26. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.06.023.
- Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М. и др. Количественные и качественные нарушения в спермограмме и дополнительных анализах эякулята у мужчин из бесплодных пар. *Проблемы репродукции* 2017;23(6):90–6. [Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Mitrofanov I.M. et al. Quantitative and qualitative abnormalities in spermogram and other semen tests in men from infertile couples. *Problemy reprodukcii* = Russian Journal of Human Reproduction 2017;23(6):90–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201723690-96.
- 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.
- 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.
- Sakkas D., Mariethoz E., St John J.C. Abnormal sperm parameters in humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway. *Exp Cell Res* 1999;15;251(2):350–5. DOI: 10.1006/excr.1999.4586.

14. Marcon L., Boissonneault G. Transient DNA strand breaks during mouse and human spermiogenesis new insights in stage specificity and link to chromatin remodeling. *Biol Reprod* 2004;70(4):910–8. DOI: 10.1095/biolreprod.103.022541.
15. Aitken R.J., Bronson R., Smith T.B., De Iuliis G.N. The source and significance of DNA damage in human spermatozoa; a commentary on diagnostic strategies and straw man fallacies. *Mol Hum Reprod* 2013;19(8):475–85. DOI: 10.1093/molehr/gat025.
16. Esteves S.C., Roque M., Garrido N. Use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in men with high sperm DNA fragmentation: a SWOT analysis. *Asian J Androl* 2018;20(1):1–8. DOI: 10.4103/aja.aja_7_17.
17. Aitken R.J., Smith T.B., Jobling M.S. et al. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl* 2014;16(1):31–8. DOI: 10.4103/1008-682X.122203.
18. Kumar K., Deka D., Singh A. et al. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(9):861–7. DOI: 10.1007/s10815-012-9801-3.
19. Carlini T., Paoli D., Pelloni M. et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2017;34(1):58–65. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.09.014.
20. Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012;27(10):2908–17. DOI: 10.1093/humrep/des261.
21. Маркова Е.В., Замай А.С. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2006;12(4):42–50. [Markova E.V., Zamay A.S. DNA fragmentation in human spermatozoa (literature review). *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction 2006;12(4):42–50. (In Russ.)].
22. Schlegel P.N., Paduch D.A. Yet another test of sperm chromatin structure. *Fertil Steril* 2005;84(4):854–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.050.
23. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А. и др. Нарушения структуры хроматина сперматозоидов: клиническое значение, причины, диагностика, лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2012;(5):80–8. [Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., Lipatova N.A. et al. Abnormality of the sperm chromatin structure: clinical value, causes, diagnosis and treatment (a review). *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction 2012;(5):80–8. (In Russ.)].
24. Benchaib M., Braun V., Lornage J. et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003;18(5):1023–8. DOI: 10.1093/humrep/deg228.
25. Morris I.D., Ilott S., Dixon L., Brison D.R. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 2002;17(4):990–8. DOI: 10.1093/humrep/17.4.990.
26. Tomsu M., Sharma V., Miller D. Embryo quality and IVF treatment outcomes may correlate with different sperm comet assay parameters. *Hum Reprod* 2002;17(7):1856–62. DOI: 10.1093/humrep/17.7.1856.
27. Fernandez J.L., Muriel L., Rivero M.T. et al. The sperm chromatin dispersion test: A simple method for the determination of sperm DNA fragmentation. *J Androl* 2003;24(1):59–66.
28. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management – meta-analyses. *Reprod Biomed Online* 2018;37(3):315–26. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.06.023.
29. Maneesh M., Jayalekshmi H. Role of reactive oxygen species and antioxidants on pathophysiology of male reproduction. *Indian J Clin Biochem* 2006;21(2):80–9. DOI: 10.1007/BF02912918.
30. Traber M.G., van der Vliet A., Reznick A.Z., Cross C.E. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? *Clin Chest Med* 2000;21(1):173–87. DOI: 10.1016/S0272-5231(05)70016-2.
31. Saleh R.A., Agarwal A., Sharma R.K. et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78(3):491–9. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03294-6.
32. Anifandis G., Bounartzis T., Messina C.I. et al. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm®. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(4):777–82. DOI: 10.1007/s00404-014-3281-x.
33. Fariello R.M., Pariz J.R., Spaine D.M. et al. Effect of smoking on the functional aspects of sperm and seminal plasma protein profiles in patients with varicocele. *Hum Reprod* 2012;27(11):3140–9. DOI: 10.1093/humrep/des287.
34. Linschooten J.O., Laubenthal J., Cemeli E. et al. Incomplete protection of genetic integrity of mature spermatozoa against oxidative stress. *Reprod Toxicol* 2011;32(1):106–11. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.05.004.
35. Taha E.A., Ez-Aldin A.M., Sayed S.K. et al. Effect of smoking on sperm vitality, DNA integrity, seminal oxidative stress, zinc in fertile men. *Urology* 2012;80(4):822–5. DOI: 10.1016/j.urol.2012.07.002.
36. Hengstler J.G., Bolm-Audorf U., Faldum A. et al. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis* 2003;24(1):63–73. DOI: 10.1093/carcin/24.1.63.
37. Arabi M. Nicotinic infertility: assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Andrologia* 2004;36(5):305–10. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2004.00623.x.
38. Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus H.M. et al. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: Minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril* 2000;74(5):930–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01567-3.
39. Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Aggerholm A.S. et al. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22(1):188–96. DOI: 10.1093/humrep/del364.
40. Gaur D.S., Talekar M.S., Pathak V.P. Alcohol intake and cigarette smoking: Impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(1):35–40. DOI: 10.4103/0377-4929.59180.
41. Martini A.C., Molina R.I., Estofán D. et al. Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. *Fertil Steril* 2004;82(2):374–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.022.
42. Muthusami K.R., Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005;84(4):919–24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.025.
43. Stutz G., Zamudio J., Santillán M.E. et al. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Arch Environ Health* 2004;59(11):548–52. DOI: 10.1080/00039890409603432.
44. Guthauser B., Boitrelle F., Plat A. et al. Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review. *Alcohol Alcohol* 2014;49(1):42–4. DOI: 10.1093/alcalc/agt133.
45. Hansen M.L., Thulstrup A.M., Bonde J.P. et al. Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. *Reprod Toxicol* 2012;34(3):457–62. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.06.004.
46. Silva J.V., Cruz D., Gomes M. et al. Study on the short-term effects of increased alcohol and cigarette consumption in healthy young men's seminal quality. *Sci Rep* 2017;7:45457. DOI: 10.1038/srep45457.

47. Talebi A.R., Sarcheshmeh A.A., Khalili M.A., Tabibnejad N. Effects of ethanol consumption on chromatin condensation and DNA integrity of epididymal spermatozoa in rat. *Alcohol* 2011;45(4):403–9. DOI: 10.1016/j.alcohol.2010.10.005.
48. Borges E. Jr, Braga D.P.A.F., Provenza R.R. et al. Paternal lifestyle factors in relation to semen quality and *in vitro* reproductive outcomes. *Andrologia* 2018;50(9):e13090. DOI: 10.1111/and.13090.
49. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G. et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl* 2013;15(2):221–5. DOI: 10.1038/aja.2012.118.
50. Pons I., Cercas R., Villas C. et al. One abstinence day decreases sperm DNA fragmentation in 90 % of selected patients. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(9):1211–8. DOI: 10.1007/s10815-013-0089-8.
51. Palnitkar G., Phillips C.L., Hoyos C.M. et al. Linking sleep disturbance to idiopathic male infertility. *Sleep Med Rev* 2018;42:149–59. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.07.006.
52. Shi X., Chan C.P.S., Waters T. et al. Lifestyle and demographic factors associated with human semen quality and sperm function. *Syst Biol Reprod Med* 2018;64(5):358–67. DOI: 10.1080/19396368.2018.1491074.
53. Zamkowska D., Karwacka A., Jurewicz J., Radwan M. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: an overview of the current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health* 2018;31(4):377–414. DOI: 10.13075/ijom.1896.01195.
54. Radwan M., Jurewicz J., Merecz-Kot D. et al. Sperm DNA damage – the effect of stress and everyday life factors. *Int J Impot Res* 2016;28(4):148–54. DOI: 10.1038/ijir.2016.15.
55. Макутина В.А., Балежин С.Л., Рослий О.Ф. и др. Экспериментальная оценка репродуктивной функции самцов крыс при воздействии психогенного стресса. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2013;(3):69–72. [Makutina V.A., Balezin S.L., Rosliy O.F. et al. Effects of psychogenic stress on the reproductive function in male rats. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science* 2013;(3):69–72. (In Russ.)].
56. Епанчинцева Е.А. Абдоминальное ожирение как фактор риска нарушений сперматогенеза и бесплодия у мужчин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 27 с. [Epanchintseva E.A. Abdominal obesity as a risk factor for disorders of spermatogenesis and infertility in men. Abstract of dis. ... cand. med. sciences. Novosibirsk, 2015. 27 p. (In Russ.)].
57. Al Omrani B., Al Eisa N., Javed M. et al. Associations of sperm DNA fragmentation with lifestyle factors and semen parameters of Saudi men and its impact on ICSI outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):49. DOI: 10.1186/s12958-018-0369-3.
58. Gong D.Y., Li Z.P., Yao H.Y. [Oxidative stress and semen parameters in the serum and seminal plasma of infertile men with chronic viral hepatitis (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2015;21(1):48–52.
59. Gallegos G., Ramos B., Santiso R. et al. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma*. *Fertil Steril* 2008;90(2):328–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.035.
60. Андрология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Камалова. М.: Е-нот, 2017. 384 с. [Andrology. Pharmacotherapy without errors. A guide for physicians. Ed. by A.A. Kamalov. Moscow: E-Noto, 2017. 384 p. (In Russ.)].
61. Zini A., Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.016.
62. Greco E., Iacobelli M., Rienzi L. et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26(3):349–53. DOI: 10.2164/jandrol.04146.
63. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов для лечения мужского бесплодия. *Русский медицинский журнал* 2016;23:1546–52. [Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E. et al. Food additive for male infertility. *Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal* 2016;23:1546–52. (In Russ.)].
64. Zhao N., Lu X., Li J., Zhang J.M. Treatment of idiopathic oligozoospermia with combined human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotrophin: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical study. *Andrologia* 2019;51(6):e13271. DOI: 10.1111/and.13271.
65. Esteves S.C., Roque M., Bradley C.K. et al. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3):456–67. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018.

Вклад авторов

Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, В.А. Божедомов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Epanchintseva, V.G. Selyatitskaya, V.A. Bozhedomov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.А. Епанчинцева/E.A. Epanchintseva: <http://orcid.org/0000-0002-9041-2687>

В.Г. Селятицкая/V.G. Selyatitskaya: <http://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

В.А. Божедомов/V.A. Bozhedomov: <http://orcid.org/0000-0003-2750-0382>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.11.2019. Принята к публикации: 01.02.2020.

Article submitted: 19.11.2019. Accepted for publication: 01.02.2020.

Одномоментная феминизирующая пластика наружных половых органов у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников в младенческом возрасте

А.В. Аникиев¹, Д.Н. Бровин¹, Н.Ю. Калинин¹, Е.А. Володько², А.Б. Окулов³

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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

Контакты: Александр Вячеславович Аникиев anikieal70@gmail.com

Введение. Одномоментная хирургическая феминизация в возрасте до 12 мес рекомендована международным консенсусом по лечению девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН).

Цель исследования — оценить результаты феминизирующей пластики наружных половых органов в младенческом возрасте.

Материалы и методы. Проанализированы данные 11 пациенток в возрасте от 6 до 18 мес с различными формами ВДКН. У всех пациенток выполнена пластика гипертрофированного клитора с сохранением его головки и дорсального сосудисто-нервного пучка, пластика малых половых губ и интроитопластика (различными способами в зависимости от степени гипоспадии).

Результаты. Осложнения (рецидив гипоспадии и возникновение уретровaginaльного свища) развились у 3 (36 %) пациенток. С учетом особенностей строения малого таза у девочек в младенческом возрасте одномоментная феминизирующая пластика при легкой и средней степени гипоспадии была проведена с использованием фартукообразного лоскута слизистой оболочки, что дало хороший результат. При тяжелой степени гипоспадии осуществляли урогенитальную мобилизацию. Важным фактором, влияющим на успешность оперативного лечения, стала длительная глюко- и минералокортикоидная терапия ВДКН.

Заключение. Одномоментная феминизирующая пластика в младенческом и раннем возрасте, ввиду большой частоты осложнений, должна проводиться с особой осторожностью. Хирургическое вмешательство при ВДКН обоснованно в случае рецидивирующей инфекции мочевых путей и дисфункционального мочеиспускания.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, одномоментная хирургическая феминизация, феминизирующая пластика наружных половых органов, клиторолабиоинтроитопластика, младенческий возраст, женская гипоспадия

Для цитирования: Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Калинин Н.Ю. и др. Одномоментная феминизирующая пластика наружных половых органов у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников в младенческом возрасте. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):22–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-22-28



Single-stage feminization genitoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia in infancy

A.V. Anikiev¹, D.N. Brovin¹, N.Yu. Kalinchenko¹, E.A. Volodko², A.B. Okulov³

¹National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

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

Introduction. Single-stage feminization genitoplasty under the age of 12 months is recommended by the international consensus on the treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH).

The study objective is to evaluate the results of feminization plasty of the external genitals in infancy.

Materials and methods. The single-stage feminization genitoplasty results is performed in 11 patients from 6 to 18 months age old with various forms of CAH. The single-stage feminization surgery included clitoroplasty with preservation of the head, dorsal neurovascular bundle, labioplasty and various forms of introitoplasty depending on the level of hypospadias.

Results. Recurrence of hypospadias and urethro-vaginal fistula were obtained in 3 (36 %) girls. Given the structural features of the small pelvis in girls at infancy and early age, a good result of single-stage feminization genitoplasty is possible when using an apron-shaped

mucous flap with mild and middle hypospadias and urogenital mobilization with severe hypospadias in combination with prolonged glucocorticoid compensation of CAH.

Conclusion. *Indications for single-stage feminization genitoplasty, given the large percentage of complications, should be placed with extreme caution. Surgical intervention is justified in case of recurrent urinary tract infection and dysfunctional urination.*

Key words: *congenital adrenal hyperplasia, single-stage feminization surgery, feminization plasty of the external genitals, clitorolabiointroitooplasty, infancy, female hypospadias*

For citation: *Anikiev A. V., Brovin D. N., Kalinchenko N. Yu. Single-stage feminization genitoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia in infancy. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(1):22–8. (In Russ.).*

Введение

Реабилитация девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) считается сложной междисциплинарной проблемой. Необходимость адаптации их в женском поле не вызывает сомнений, учитывая женский кариотип 46,XX и наличие правильно сформированных внутренних женских половых органов. Хирургическая феминизация вирилизированных наружных половых органов, наряду с правильно подобранной заместительной гормональной терапией, направленной на нормализацию уровня минералокортикостероидов и глюкокортикоидов, играет важную роль в лечении девочек с ВДКН. Проведение одномоментной феминизирующей пластики наружных половых органов в грудном возрасте соответствует международным рекомендациям [1]. Предпочтение одномоментному вмешательству отдается не только ввиду хороших пластических возможностей наружных половых органов в этом возрасте, но и ввиду необходимости устранения женской гипоспадии. Последняя создает объективный риск развития осложнений со стороны мочеполовых органов [2].

Предпосылкой для выполнения в грудном возрасте одномоментной феминизирующей операции в объеме пластики гипертрофированного клитора, малых половых губ и создания искусственного входа во влагалище (ИВВ) служит наступление мини-пубертата, во время которого происходит временная активация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Это вызывает эстрогенизацию слизистой оболочки наружных половых органов, усиление ее кровоснабжения, повышение эластичности и способности к регенерации, благодаря чему формирующиеся рубцовые изменения минимальны. Особенно ярко это проявляется при компенсации глюкокортикоидной недостаточности, так как она исключает влияние андрогенов на ткани-мишени. Назначаемые в младенческом возрасте дозы глюкокортикостероидов, как правило, выше (15–17 мг/м², а после 1-го года жизни они обычно не превышают 10–12 мг/м²), что может привести к относительно более выраженному влиянию андрогенов на ткани-мишени. Адекватная оценка отдаленных результатов одномоментной феминизирующей

пластики возможна только тогда, когда пациентки достигают периода полового созревания, т. е. приблизительно через 15 лет [3].

В научной литературе описано более 10 способов выполнения интроитопластики и более 5 способов пластики гипертрофированного клитора, которые сочетаются с одномоментной феминизирующей пластикой, и только немногие из них прошли проверку временем. Наибольшая частота осложнений (стеноза влагалища) зарегистрирована при пластике кожным лоскутом промежности. Пластика влагалища фартукообразным лоскутом, сформированным из слизистой оболочки общего мочеполового канала (ОМК), предложенная G. Passerini-Glazel [4], зарекомендовала себя как метод с меньшим количеством осложнений. Данный способ оперативной коррекции позволяет сохранить термическую и вибрационную чувствительность влагалища, что в отдаленном периоде обеспечивает возможность возникновения возбуждения, выделения смазки и наступления оргазма [5, 6].

Несмотря на хорошие косметические и функциональные отдаленные результаты одномоментных феминизирующих операций, не стихают споры об их недостатках. Действительно, известны особенности гормональной терапии в грудном возрасте, а также высокая, до 32 %, частота стенозов ИВВ в отдаленном периоде [5]. Ввиду недостаточного внимания к данному вопросу в отечественной научной литературе нам представляется, что демонстрация серии ранних одномоментных феминизирующих пластик будет полезной для широкого круга детских урологов, гинекологов и эндокринологов.

Цель исследования — оценить результаты феминизирующей пластики наружных половых органов в младенческом возрасте.

Материалы и методы

В группу наблюдения включены 11 пациенток в возрасте от 6 до 18 мес с различными формами ВДКН, с нормальным уровнем артериального давления, 17-гидроксипрогестерона и ренина, солевого обмена. Периоперационное ведение пациенток осуществляли в тесном сотрудничестве с детскими эндокринологами.

Одномоментная феминизирующая операция выполнена у всех пациенток. Она включала пластику гипертрофированного клитора с сохранением головки, дорсального сосудисто-нервного пучка, пластику малых половых губ и интроитопластику различными способами в зависимости от степени гипоспадии.

Способ интроитопластики на начальных этапах работы выбирали в соответствии с дифференцированным подходом, принятым в детском хирургическом отделении Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии [7]. С учетом особенностей анатомии девочек грудного возраста подход к выбору оперативного вмешательства при различной степени гипоспадии был изменен.

При средней или легкой степени гипоспадии (уретровагинальном слиянии на уровне диафрагмы таза и ниже) выполняли разобщающую мочевого и половые пути операцию (рис. 1). Наряду с мобилизацией стенок влагалища, пластикой задней стенки ИВВ омегаобразным кожным лоскутом промежности операция включала частичное использование слизистой оболочки ОМК — приема G. Passerini-Glazel. После мобилизации стенки влагалища ее отсекали от ОМК. Дефект задней стенки ОМК ушивали в поперечном направлении, разобщая таким образом мочевого и половые пути. Влагалище продольно рассекали на 6 часах условного циферблата, устраняя сужение в виде «бутылочного горлышка». В образованный дефект влагалища укладывали омегаобразный лоскут, создавая заднюю стенку ИВВ с извитой линией анастомоза. Затем вход в ОМК продольно рассекали на 3 и 6 часах условного циферблата, формируя фартукообразный лоскут слизистой оболочки, который разворачивали каудально и подшивали к передней стенке влагалища, создавая переднюю стенку ИВВ и одновременно герметизируя

шов ОМК. Оставшийся участок ОМК при этом выполнял роль искусственной уретры. Боковые стенки ИВВ формировали из кожи удаленного гипертрофированного клитора и больших половых губ.

При тяжелой форме гипоспадии, которая характеризуется уретровагинальным слиянием выше уровня диафрагмы таза, осуществляли уrogenитальную мобилизацию. Вмешательство отличалось от предыдущего тем, что фартукообразный лоскут слизистой оболочки формировали из полностью мобилизованного ОМК (рис. 2).

В послеоперационном периоде проводили комплекс лечебных мероприятий, включавший отведение мочи с использованием продленной катетеризации мочевого пузыря; наложение компрессионной повязки на область промежности; использование влагалищного тампона. Ограничивали движения нижних конечностей путем тугого пеленания в раннем послеоперационном периоде, что снижало риск расхождения швов промежности. После заживления послеоперационной раны все пациентки проходили местную противорубцовую терапию и бужирование влагалища в течение 6–12 мес (до 10-го размера бужа Гегара). Важной составляющей послеоперационного наблюдения была коррекция доз гормонов, которые рассчитывались в зависимости от уровня артериального давления и состояния солевого обмена.

Результаты

Ранние результаты одномоментной феминизирующей пластики оценены в сроки от 6 мес до 2 лет и представлены в таблице. Результат оценивали как хороший при соответствии следующим критериям: компенсация ВДКН, половые органы сформированы по женскому типу с отдельно открывающимися искусственным

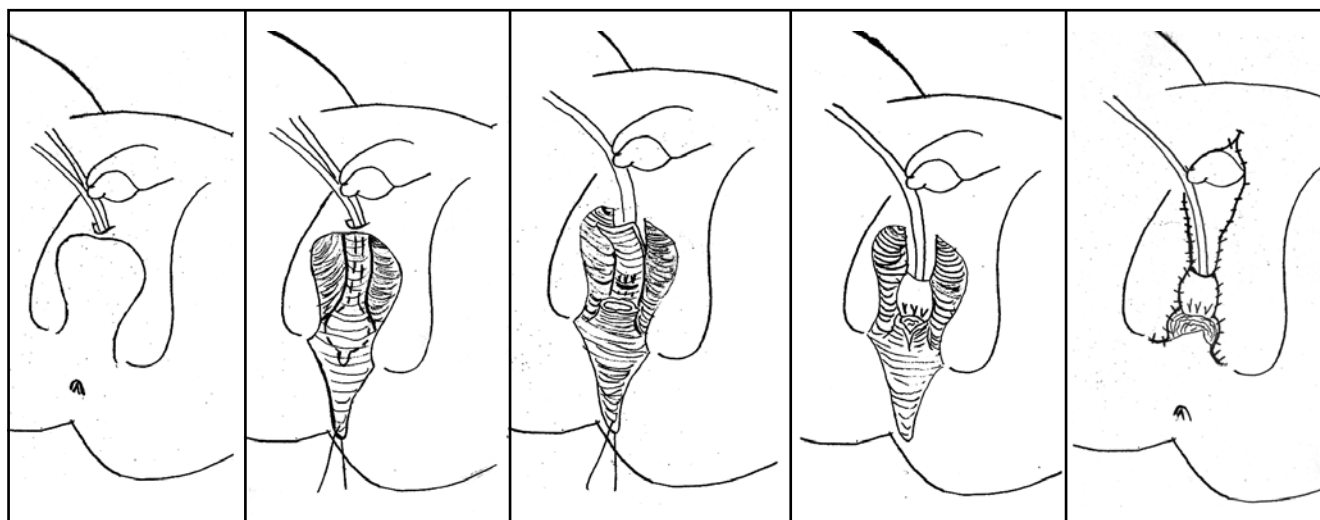


Рис. 1. Схема феминизирующей пластики у девочек с легкой и средней степенью гипоспадии

Fig. 1. The feminization genitoplasty scheme for patients with mild to moderate hypospadias

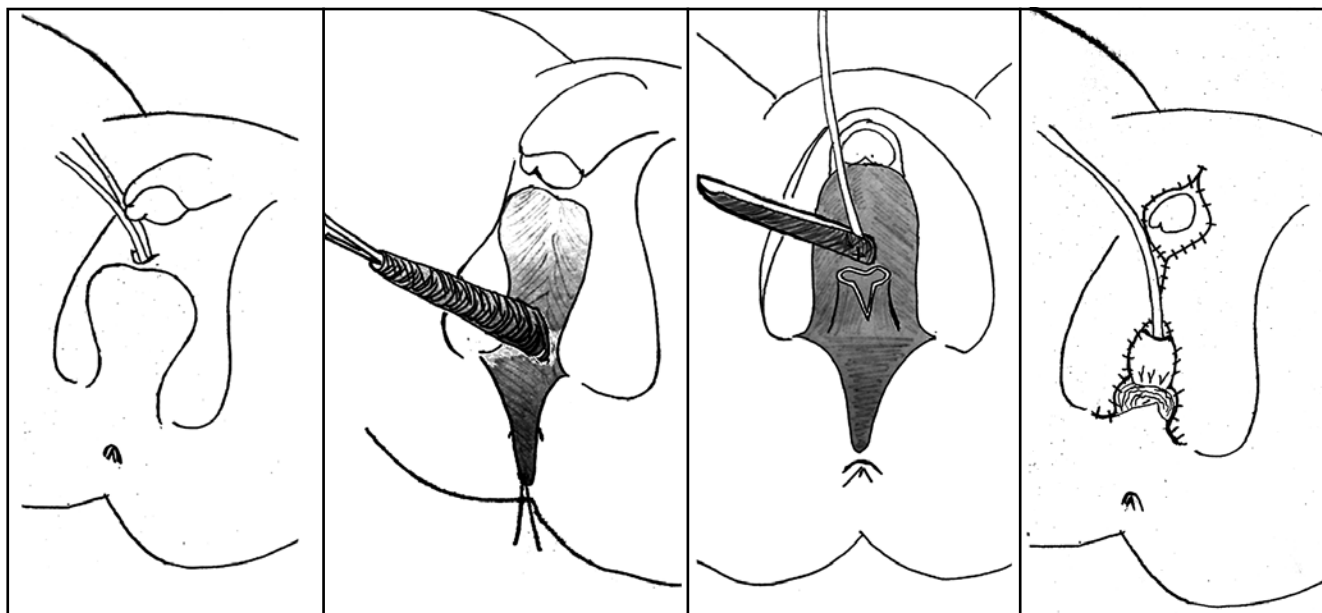


Рис. 2. Схема операции феминизирующей пластики у девочек с тяжелой степенью гипоспадии
Fig. 2. The feminization genitoplasty scheme of the operation for patients with a severe degree of hypospadias

наружным отверстием уретры и ИВВ, наличие свободного мочеиспускания широкой струей, отсутствие недержания мочи, купирование рецидивов хронической мочевого инфекции, удовлетворенность родителей эстетическим и функциональным результатом.

Рецидив гипоспадии развился у 2 пациенток с сольтерной формой ВДКН (№ 5 и 10 в таблице). Причиной в обоих случаях стал неверный выбор оперативной техники на начальных этапах освоения операции. Легкая степень гипоспадии сохранилась в результате интроитопластики без разобщения мочевых и половых путей у 7-месячной девочки (№ 10). Применение разобщающей интроитопластики без полной мобилизации ОМК у другой 7-месячной пациентки с тяжелой степенью гипоспадии (№ 5) также осложнилось рецидивом заболевания.

Некорректное использование приема G. Passerini-Glazel послужило причиной возникновения уретровгинального свища у 7-месячной пациентки (№ 6) с легкой степенью гипоспадии и сольтерной формой ВДКН. При осмотре через 9 мес после операции основной сброс мочи во время мочеиспускания происходил через свищ. По данным ультразвукового исследования мочевого пузыря, остаточная моча отсутствовала. Инфекция мочевых путей не рецидивировала. С учетом отсутствия грубого нарушения уродинамики нижних мочевых путей и высокой вероятности повторного вмешательства принято решение о динамическом наблюдении.

Обсуждение

Известно, что техника интроитопластики одинакова независимо от того, проводится ли она у младен-

цев или подростков [2, 9]. Однако, опираясь на собственный опыт, мы можем утверждать, что показания к проведению одной и той же операции в разном возрасте различаются. Разработанный в детском хирургическом отделении Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии дифференцированный подход к лечению гипоспадии у девочек с вариантами нарушения формирования пола предполагает использование различных технических приемов выполнения интроитопластики в зависимости от степени гипоспадии. Данный подход в 94 % случаев позволяет получать хорошие результаты при лечении девочек в пубертате [7]. «Механический» перенос данной методики операции на пациентов в грудном возрасте неоправдан. Особенностью анатомии младенцев является высокое расположение мышц диафрагмы таза. Внутреннее отверстие уретры у новорожденных девочек располагается на уровне середины лобкового симфиза [10]. Даже при легкой форме гипоспадии, когда уровень диафрагмы таза проходит выше уретровгинального слияния, последнее располагается достаточно далеко от промежности. В результате интроитопластики без разобщения мочевых и половых путей, выполненной у 1 пациентки, меатус и ИВВ открывались отдельно, но располагались на том же уровне, что и до операции, соответствуя легкой степени гипоспадии. Ошибка в подборе метода феминизирующей пластики была учтена. В последующем феминизирующая операция у девочек с легкой формой порока была дополнена приемом G. Passerini-Glazel, что позволяло устранить гипоспадию и достичь хороших ранних результатов.

Результаты феминизирующих операций у девочек в возрасте 6–18 месяцев с врожденной дисфункцией коры надпочечников
The results of feminizing operations in girls from 6 to 18 months age old with congenital adrenal hyperplasia

Пациент № Patient No.	Возраст, мес Age, months	Форма врожденной дисфункции коры надпочечников Form of congenital adrenal hyperplasia	Сопутствующие состояния Associated conditions	Степень вирилизации по классификации Прадера [8] Degree of virilization according to the Prader classification [8]	Степень гипоспадии Degree of hypospadias	Тип операции Type of operation	Длительность операции, мин Duration of operation, min	Срок наблюдения, мес Observation period, months	Результат Result
1	7	СТФ SWF	—	3	Средняя Middle	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	120	10	Хороший Good
2	9	СТФ SWF	—	2	Легкая Mild	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	160	4	Хороший Good
3	18	СТФ SWF	ИМП UTI	4	Средняя Middle	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	115	5	Хороший Good
4	9	СТФ SWF	ИМП UTI	3	Легкая Mild	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	150	6	Хороший Good
5	7	СТФ SWF	—	3	Тяжелая Severe	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	240	10	Рецидив женской гипоспадии Recurrence of female hypospadias
6	7	СТФ SWF	—	3	Легкая Mild	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	160	9	Уретровагинальный свищ Urethra-vaginal fistula
7	9	СТФ SWF	—	4	Тяжелая Severe	Урогенитальная мобилизация Urogenital mobilization	180	4	Хороший Good
8	6	СТФ SWF	—	5	Средняя Middle	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	265	1	Хороший Good
9	11	Вирильная форма Viril form	ИМП, дисфункциональное мочеиспускание UTI, dysfunctional urination	3	Средняя Middle	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	175	2	Хороший Good
10	7	СТФ SWF	—	3	Легкая Mild	КЛП + ОЛ CLP + OF	100	3	Рецидив женской гипоспадии Recurrence of female hypospadias
11	7	СТФ SWF	—	4	Средняя Middle	КЛП + ОЛ + ФЛ CLP + OF + MF	190	1	Хороший Good

Примечание. ИМП – инфекция мочевых путей; КЛП – клинорлабиопластика; ОЛ – интроитопластика омегаобразным лоскутом промежности; СГФ – сольтеряющая форма, ФЛ – пластика фартукообразным лоскутом слизистой оболочки.

Note. CLP – clitorolabioplasty; MF – mucous flap; OF – introitoplasty, omega-shaped skin flap of the perineum; SWF – salt-wasting form; UTI – urinary tract infection.

Прием G. Passerini-Glazel предполагает формирование передней стенки ИВВ путем наложения анастомоза между передней стенкой влагалища и лоскутом слизистой оболочки ОМК и одновременную герметизацию шва последнего. Герметизация осуществляется при условии достаточного смещения линии анастомоза передней стенки ИВВ и шва ОМК. С этой целью после отсечения от ОМК переднюю стенку влагалища мобилизуют на протяжении не более 1 см. Это позволяет дистанцироваться от дефекта задней стенки ОМК для разобщения линии швов, избежать денервации шейки мочевого пузыря и недержания мочи после операции. Несоблюдение правил герметизации обусловило образование уретровлагинального свища, который осложнил течение послеоперационного периода у 1 девочки с легкой формой гипоспадии.

Небольшое число пациенток с тяжелыми формами гипоспадии ($n = 2$) в нашем исследовании сопоставимо с зарубежными данными. Их лечение, по мнению экспертов, является наиболее сложным разделом генитопластики и сопровождается большим количеством осложнений. Разобщающая интроитопластика без полной мобилизации ОМК в нашем исследовании осложнилась рецидивом гипоспадии. Данный способ вследствие анатомических особенностей детей младенческого возраста не позволил мобилизовать уретровлагинальное слияние и приблизить его к промежности. Создание стенок ИВВ происходило с тех-

ническими погрешностями, что обусловило миграцию влагалища в прежнее местоположение (над диафрагмой таза вместе с неомеатусом). В современной литературе одним из перспективных способов коррекции данного состояния считается урогенитальная мобилизация [6]. Способ позволяет переместить уретровлагинальное слияние в промежность без натяжения тканей, чем обуславливает небольшую частоту ранних осложнений и хороший функциональный и косметический результат.

Заключение

1. Показания к проведению одномоментных феминизирующих пластик в младенческом и раннем возрасте ограничены. Хирургическое вмешательство может быть целесообразным в случае рецидивирующей инфекции мочевых путей и дисфункционального мочеиспускания.
2. На успешность оперативного лечения положительно влияет длительная глюкокортикоидная и минералокортикоидная терапия ВДКН.
3. Ввиду особенностей строения малого таза у пациенток младенческого возраста хороший результат может быть достигнут при использовании фартукообразного лоскута слизистой оболочки при легкой и средней степени гипоспадии. При тяжелой степени гипоспадии целесообразно выполнить урогенитальную мобилизацию.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4048–53. DOI: 10.1210/jc.2002-020611.
2. González R., Ludwowski B. Is it beneficial to patients to include congenital adrenal hyperplasia (CAH) among the disorders of sex development (DSD)? *Front Pediatr* 2018;6:344. DOI: 10.3389/fped.2018.00344.
3. Creighton S.M., Chernausk S.D., Romao R. et al. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development – introduction. *J Pediatr Urol* 2012;8(6):602–10. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.10.001.
4. Passerini-Glazel G. Feminizing genitoplasty. *J Urol* 1999;161(5): 1592–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)68987-2.
5. Lesma A., Bocciardi A., Corti S. et al. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 2014;191(1):206–11. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.097.
6. Piaggio L.A. Congenital adrenal hyperplasia: review from a surgeon's perspective in the beginning of the twenty-first century. *Front Pediatr* 2014;1:50. DOI: 10.3389/fped.2013.00050.
7. Аникиев А.В., Володько Е.А., Бровин Д.Н. и др. Дифференцированный подход к лечению гипоспадии у девочек. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019;18(4):5–11. [Anikiev A.V., Volodko E.A., Brovin D.N. et al. A differential approach to management of hypospadias in girls. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* = *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2019;18(4):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-5-11.
8. Prader A. [Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms (In German)]. *Helv Paediatr Acta* 1954;9(3):231–48.
9. DiSandro M., Merke D.P., Rink R.C. Review of current surgical techniques and medical management considerations in the treatment of pediatric patients with disorders of sex development. *Horm Metab Res* 2015;47(5):321–8. DOI: 10.1055/s-0035-1547292.
10. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека. В 4 т. Т. 2. 2-е изд. М.: Медицина, 1996. С. 219. [Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R. *Atlas of human anatomy*. In 4 vol. Vol. 2. 2nd edn. Moscow: Meditsina, 1996. P. 219. (In Russ.)].



Вклад авторов

А.В. Аникиев, Д.Н. Бровин: проведение операций, инструментальных исследований, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.Ю. Калинин: проведение лабораторных исследований, написание текста статьи;

Е.А. Володько, А.Б. Окулов: разработка дизайна исследования, проведение операций, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Anikiev, D.N. Brovin: surgical treatment, instrumental examinations, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.Yu. Kalinchenko: laboratory tests, article writing;

E.A. Volodko, A.B. Okulov: developing the research design, surgical treatment, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

Н.Ю. Калинин/N.Yu. Kalinchenko: <http://orcid.org/0000-0002-2000-7694>

Е.А. Володько/E.A. Volodko: <https://orcid.org/0000-0002-4667-214X>

А.Б. Окулов/A.B. Okulov: <http://orcid.org/0000-0002-8921-2856>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Диагностическая значимость флеботонометрии при определении показаний к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии у пациентов с варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза

А.А. Капто

Кафедра урологии АНО ДПО «Центр обучения медицинских работников»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский пр-д, 7а, стр. 30;

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; Центр андрологии ООО «СМ-Клиника»; Россия, 125040 Москва, пер. Расковой, 14/22

Контакты: Александр Александрович Капто alexander_kapto@mail.ru

Цель исследования — оценка информативности метода флеботонометрии при определении показаний к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их артериальной компрессии.

Материалы и методы. Обследовано 36 пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза. Обследование включало оценку состояния с помощью международного индекса эректильной функции, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки с цветовым доплеровским картированием, трансректальное УЗИ предстательной железы и вен простатического сплетения, магнитно-резонансную томографию нижней полой вены и сосудов малого таза, флебографию ренокавального и илеокавального сегментов, флеботонометрию этих сегментов в спокойном состоянии и при пробе Вальсальвы.

Результаты. Градиент давления между левой и правой наружными подвздошными венами >2 мм рт. ст. в спокойном состоянии был выявлен у 4 пациентов (11,1 %), >3 мм рт. ст. при пробе Вальсальвы — у 9 пациентов (25,0 %), между левой и правой общими подвздошными венами >2 мм рт. ст. в спокойном состоянии — у 3 (8,3 %) пациентов, >3 мм рт. ст. при пробе Вальсальвы — у 15 пациентов (41,7 %). Вместе с тем в 20 (55,6 %) из 36 случаев данные флеботонометрии противоречили логике, что мы связываем с недостаточной чувствительностью этого метода исследования. Полученные нами данные говорят о том, что коллатеральное кровообращение приводит не только к варикозному расширению вен органов малого таза, но и к выравниванию давления в ипсилатеральных сегментах подвздошных вен вследствие действия закона сообщающихся сосудов.

Заключение. Флеботонометрия при диагностике подвздошной венозной компрессии может быть использована только в качестве дополнительного метода исследования. Показания к ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии необходимо определять на основании клинических данных, степени выраженности варикозной болезни вен органов малого таза по результатам трансректального УЗИ, результатов магнитно-резонансной томографии нижней полой вены и сосудов малого таза (или компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием, или мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости), рентгеноконтрастной флебографии и внутрисосудистого УЗИ.

Ключевые слова: флеботонометрия, подвздошная венозная компрессия, синдром Мея–Тернера, варикозная болезнь вен органов малого таза, двустороннее варикоцеле, рецидивное варикоцеле

Для цитирования: Капто А.А. Диагностическая значимость флеботонометрии при определении показаний к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии у пациентов с варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):29–41.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-29-41



Diagnostic significance of phlebtonometry for evaluation of indications for angioplasty and stenting of compressed iliac veins in patients with varicocele and pelvic congestion disease

A.A. Kapto

Urology Department of the Professional Medical Training Center; Bld. 30, 7a Staropetrovskiy Dr., Moscow 125130, Russia;

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

Center of Andrology, SM-Clinic; 14/22 Raskovoy Ln., Moscow 125040, Russia

The aim of the study was to assess the information content of the phlebtonometry method when determining indications for endovascular x-ray angioplasty and stenting of the iliac veins during their arterial compression.

Materials and methods. Thirty-six patients with bilateral varicocele and varicose veins of the pelvic organs were examined. The examination included assessment of the condition using the international index of erectile function, ultrasound examination of the scrotum organs

with color Doppler mapping, transrectal ultrasound of the prostate and veins of the prostatic plexus, magnetic resonance imaging of the inferior vena cava and pelvic vessels, venography of the renal caval and ileocaval segments, phlebtonometry of these segments in a calm state and during the Valsalva test.

Results. Pressure gradient between left and right external iliac veins >2 mm Hg in a calm state was detected in 4 (11.1 %) patients, >3 mm Hg with Valsalva test — in 9 (25.0 %) patients, between the left and right common iliac veins >2 mm Hg in a calm state — in 3 (8.3 %) patients, >3 mm Hg with a Valsalva test, in 15 (41.7 %) patients. At the same time, in 20 (55.6 %) of 36 cases, phlebtonometry data were of a contradictory logic nature, which we attribute to the insufficient sensitivity of this research method. Our data suggest that collateral circulation leads not only to varicose veins of the pelvic organs, but also to equalization of pressure in the ipsilateral segments of the iliac veins due to the law of communicating vessels.

Conclusion. Phlebtonometry in the diagnosis of iliac venous compression can only be used as an additional research method. Indications for angioplasty and stenting of the iliac veins during compression should be determined on the basis of clinical data, the severity of varicose veins of the pelvic organs according to the results of transrectal ultrasound examination, the results of magnetic resonance imaging of the inferior vena cava and pelvic vessels (or computed tomography of the abdominal organs with contrast or multispiral computed tomography of the abdominal cavity organs), radiopaque phlebography and intravascular ultrasound.

Key words: phlebtonometry, iliac venous compression, May–Thurner syndrome, varicose veins of the pelvic organs, bilateral varicocele, recurrent varicocele

For citation: Kapto A.A. Diagnostic significance of phlebtonometry for evaluation of indications for angioplasty and stenting of compressed iliac veins in patients with varicocele and pelvic congestion disease. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(1):29–41. (In Russ.).

Введение

Варикозная болезнь вен органов малого таза не является самостоятельным заболеванием, а развивается вследствие определенных причин: дисплазии соединительной ткани, портальной гипертензии, артериовенозных конфликтов (синдрома орехокола (nutcracker syndrome), заднего синдрома орехокола (posterior nutcracker syndrome), синдрома Мея–Тернера (May–Thurner syndrome)), опухолей, приводящих к венозной обструкции, а также артериовенозных фистул [1].

Подвздошная венозная компрессия и один из ее вариантов, синдром Мея–Тернера, считаются наиболее сложными состояниями в плане рационального ведения пациентов с урологической патологией. Согласно данным авторитетных зарубежных авторов и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, разработанным Ассоциацией флебологов России (2018), эндоваскулярное стентирование левой общей подвздошной вены является безальтернативным способом устранения нарушений венозного оттока из малого таза при синдроме Мея–Тернера [2–6].

Решение о проведении рентгеноэндоваскулярной ангиопластики и стентирования подвздошных вен принимается в процессе выполнения рентгеноконтрастной флебографии.

Флебтонометрия в процессе флебографии рекомендована многими исследователями, занимающимися диагностикой и лечением венозной компрессии. Вместе с тем отношение к этому методу диагностики в настоящее время носит противоречивый характер. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, разработанные Ассоциацией флебологов России (2018), не счи-

тают флебтонометрию обязательной для принятия решения о необходимости стентирования подвздошных вен при варикозной болезни вен органов малого таза и нетромботическом синдроме Мея–Тернера [6]. Но некоторые исследователи, например А.В. Покровский и соавт., используют флебтонометрию, хотя и большей частью при тромботической компрессии, именно с этой целью [7].

Особенностью нашего исследования было определение давления не только в одном участке подвздошных вен при их компрессии, как это сделано во множестве различных исследований, а в нескольких участках — наружной и в общей подвздошных венах в спокойном состоянии и при пробе Вальсальвы. В качестве рабочей гипотезы было принято предположение о том, что между градиентом давления, определенным при флебтонометрии, максимальным диаметром вен, измеренным при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ), а также углами и расстояниями, определенными при магнитно-резонансной томографии (МРТ) нижней поллой вены и сосудов малого таза, должна быть сильная или средняя корреляционная и причинно-следственная взаимосвязь.

Цель исследования — оценка информативности флебтонометрии при определении показаний к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии.

Материалы и методы

С 26.05.2019 по 14.02.2020 было обследовано 36 пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза. Обследование включало: 1) оценку международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function, МИЭФ-5);

- 2) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки с цветовым доплеровским картированием;
- 3) ТРУЗИ предстательной железы и вен перипростатического сплетения;
- 4) МРТ нижней полой вены и сосудов малого таза;
- 5) флебографию ренокавального и илеокавального сегментов;
- 6) флеботонометрию ренокавального и илеокавального сегментов в спокойном состоянии и при пробе Вальсальвы.

В качестве ультразвукового критерия постановки диагноза варикоцеле был принят диаметр вен лозовидного сплетения >2 мм в покое в клиностазе, что отражает точку зрения большинства авторов по этому вопросу, таких как M.K. Wolverson и соавт. [8], M.D. Rifkin и соавт. [9], R.L. Gonda Jr и соавт. [10], E.O. Gerscovich [11] и Е. Косакос и соавт. [12] и др.

Диагноз варикозной болезни вен органов малого таза был верифицирован при ТРУЗИ с использованием критериев, предложенных А.Ю. Цукановым и Р.В. Ляшевым [13] (расширенные вены парапростатического сплетения диаметром >5 мм и/или наличие рефлюкса крови при пробе Вальсальвы по данным дуплексного ангиосканирования с помощью ректального датчика). Этот диагноз также ставили в соответствии с классификацией, предложенной нами в 2017 г. [1, 14]. Данная классификация выделяет 3 стадии варикозного расширения вен предстательной железы: I — «видимый варикоз» при максимальном диаметре вен 1–4 мм, II — «значимый варикоз» при максимальном диаметре вен 5–10 мм, III — «выраженный варикоз» при максимальном диаметре вен >10 мм.

Артериовенозные конфликты (синдром орехокола, задний синдром орехокола и синдром Мея–Тернера) были верифицированы по данным МРТ нижней полой вены и сосудов малого таза. При обработке этих данных критерии определения аортomezентериальной компрессии включали величину аортomezентериального угла (aortomesenteric angle) (норма 28–65°) и аортomezентериальной дистанции (aortomesenteric distance) (норма 10–34 мм) [15, 16].

Критерии диагностики синдрома Мея–Тернера включали величину нижнего угла поясничного лордоза (lower lumbar lordosis angle), который в норме превышает 134,3°, и диаметр туннеля подвздошной вены (diameter of the iliac vein tunnel), который в норме был $>4,2$ мм [17].

В ходе флебографии осуществляли контрастирование всех отделов ренокавального и илеокавального сегментов. В ходе флеботонометрии измеряли давление в левой и правой наружных подвздошных венах, левой и правой общих подвздошных венах, нижней полой вене и левой почечной вене в спокойном состоянии и при пробе Вальсальвы.

После этого рассчитывали градиент давления в левой и правой наружных подвздошных венах, в левой и правой общих подвздошных венах в спокойном состоянии и при пробе Вальсальвы, а также в левой почечной вене и нижней полой вене.

Основными критериями определения регионарной венозной почечной гипертензии были уровень систолического давления >11 мм рт. ст. в левой почечной вене и разница в уровне давления в нижней полой и левой почечной венах ≥ 4 мм рт. ст. [18, 19]. Критерием гемодинамической значимости стеноза левой почечной вены также служила разница в уровне давления в нижней полой и левой почечной венах >5 мм рт. ст., выявленная в ходе левосторонней ренофлебографии [20, 21].

В качестве критериев наличия обструктивного кровотока в подвздошных венах при их компрессии были использованы данные D. Negus и F.B. Cockett [22], A. Rigas и соавт. [23], U. Albrechtsson и соавт. [24], S. Raju и соавт. [25], а также руководства Американского венозного форума (American Venous Forum) [26]. Согласно этим источникам, такими критериями является разница в уровне давления в левой и правой подвздошных венах >2 мм рт. ст. в спокойном состоянии и >3 мм рт. ст. при пробе Вальсальвы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft Corp., США), StatPlus Professional 5.2.5.0 (AnalystSoft Inc., США) и Graphical Analysis 4 (Vernier Software & Technology, США). Статистическую значимость корреляционных связей определяли путем расчета коэффициента Пирсона (r). По величине коэффициента корреляции различали полную (+1,0; –1,0), сильную (+0,7...+1,0; –1,0...–0,7), среднюю (+0,3...+0,69; –0,3...–0,69), слабую (0...+0,29; –0,29...0) связь и отсутствие связи.

Результаты

Причиной обращения пациентов к врачу-урологу были боли внизу живота и в области наружных половых органов, дизурия (ирритативная и обструктивная симптоматика), эректильная дисфункция (ухудшение утренних, спонтанных и адекватных эрекций), патоспермия (олиго-, астено- и тератозооспермия), пиоспермия, рецидивирующий хронический простатит, двустороннее и рецидивное или не убывающее варикоцеле. Из сопутствующих заболеваний отмечались геморрой и варикозное расширение вен нижних конечностей.

Возраст пациентов варьировал от 19 до 58 лет и в среднем составлял 33,2 года. МИЭФ-5 варьировал от 6 до 25 баллов и в среднем составлял 18,8 балла.

По данным УЗИ органов мошонки с цветовым доплеровским картированием у всех пациентов было выявлено двустороннее варикоцеле. Варикоцелэктомия в анамнезе была у 10 пациентов (1 операция — у 8 пациентов,

2 операции — у 2). После этого у всех пациентов развился рецидив варикоцеле с обеих сторон.

По данным ТРУЗИ, максимальный диаметр вен предстательной железы слева варьировал от 2,5 до 12,5 мм и в среднем составил 6,7 мм, справа — от 2,5 до 11,0 мм, в среднем 6,2 мм. Объем предстательной железы варьировал от 11,5 до 35,0 см³ и в среднем составил 20,6 см³.

У 6 пациентов выявлена I стадия варикозного расширения перипростатических вен, у 25 пациентов — II стадия, у 5 пациентов — III стадия.

МРТ нижней поллой вены и сосудов малого таза была выполнена у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 1).

Подвздошная венозная компрессия по данным МРТ была выявлена у 35 пациентов. Анализ полученных данных показал, что в развитии клинических проявлений у этой группы пациентов ведущую роль играет не компрессия левой почечной вены (средние показатели нормальные), а компрессия подвздошных вен (средние показатели ниже нормы) (табл. 2).

При обработке данных МРТ нижней поллой вены и сосудов малого таза центральный дистальный артериовенозный конфликт (высокая бифуркация аорты, при которой правая общая подвздошная артерия сдавливает нижний отдел нижней поллой вены в месте ее разделения на подвздошные вены) был выявлен у 1 пациента, левый проксимальный (правая общая подвздошная артерия сдавливает левую общую подвздошную вену (синдром Мея—Тернера)) — у 31 пациента, левый дистальный (сдавление левой наружной и/или левой внутренней подвздошной артерией левой наружной подвздошной вены) — у 9 пациентов. Подвздошная венозная компрессия была выявлена у 35 пациентов, синдром орехокола — у 16, задний синдром орехокола (ретроаортальная левая почечная вена) — у 2. Различные варианты сочетания артериовенозных конфликтов были обнаружены у 14 пациентов.

Флебография и флеботонометрия ренокавального и илеокавального сегментов были выполнены у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 3, 4).

Результаты вычисления градиента давления в разных венах в спокойном состоянии и при пробе Вальсальвы представлены в табл. 5.

Средний градиент давления между левой и правой наружными подвздошными венами при пробе Вальсальвы (0,4 мм рт. ст.) был в 9,3 раза меньше, чем между левой и правой общими подвздошными венами при пробе Вальсальвы (3,7 мм рт. ст.), хотя это два близко расположенных отдела одного и того же крупного сосуда (табл. 6).

Градиент давления между левой и правой наружными подвздошными венами >2 мм рт. ст. в спокойном состоянии был выявлен у 4 (11,1 %) пациентов, >3 мм рт. ст. при пробе Вальсальвы — у 9 (25,0 %) пациентов,

между левой и правой общими подвздошными венами >2 мм рт. ст. в спокойном состоянии — у 3 (8,3 %) пациентов, >3 мм рт. ст. при пробе Вальсальвы — у 15 (41,7 %) пациентов. Вместе с тем в 20 (55,6 %) из 36 случаев данные флеботонометрии носили противоречащий логике характер, так как наружная и общая подвздошные вены анатомически близки и представляют собой единый крупный сосуд. У пациента № 2 диаметр туннеля подвздошной вены составлял 8 мм (что исключает наличие подвздошной венозной компрессии по данным МРТ), а градиент давления между левой и правой общими подвздошными венами при пробе Вальсальвы равнялся 20 мм рт. ст. (при норме <3 мм рт. ст.), что также противоречит логике.

Определена сила корреляционной связи (коэффициента Пирсона, r) между различными показателями, которые служат критериями наличия подвздошной венозной компрессии. Анализ полученных данных позволил установить наличие обратной коррелятивной связи между градиентом давления между левой и правой общими подвздошными венами при пробе Вальсальвы и максимальным диаметром вен перипростатического сплетения слева ($r = -0,4255$) и справа ($r = -0,3761$). Из полученных данных можно сделать вывод о том, что чем более выражено варикозное расширение вен органов малого таза и простаты, тем менее выражен градиент давления в подвздошных сосудах. Коррелятивная связь между разницей в уровне давления и нижним углом поясничного лордоза, диаметром туннеля подвздошной вены является слабой — на грани отсутствия (табл. 7).

Клиническое наблюдение

Пациент (№ 36 в табл. 1, 3, 6), 28 лет, обратился в клинику с жалобами на отсутствие детей в браке, боли в мошонке. Anamnesis morbi: бесплодный брак в течение 3 лет, 2 неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения. Диагноз по МКБ-10: I87.1, posterior nutcracker syndrome, May—Thurner syndrome. CEAP: C2s, Ep, Asd, Pro; LIII (14.02.2020). Варикозная болезнь вен органов малого таза, III стадия. Классификация варикоцеле: слева III стадии, справа II стадии. Спермиологический диагноз: астенозооспермия. МИЭФ-5 — 24 балла. Результаты МРТ представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Данные флебографического исследования свидетельствуют о наличии подвздошной венозной компрессии слева и выраженного венозного коллатерального кровообращения с перетоком в контралатеральную правую общую подвздошную вену (рис. 2).

Вместе с тем, несмотря на выраженность подвздошной венозной компрессии по данным МРТ нижней поллой вены и сосудов малого таза и илеофлебографии, при флеботонометрии не были получены убедительные доказательства ее наличия. Результаты флеботонометрии пациента № 36 представлены в табл. 3 и 6.

Таблица 1. Результаты магнитно-резонансной томографии нижней полой вены и сосудов малого таза пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза (n = 36)
Table 1. Magnetic resonance imaging of the inferior vena cava and vessels of the lower pelvis in patients with bilateral varicocele and pelvic congestion disease (n = 36)

Паци- ент № Patient No.	Воз- раст, годы Age, years	Аортomesen- терийный угол, градусы Aortomesenteric angle, degree	Аортomesen- терийное расстояние, мм Aortomesenteric distance, mm	Нижний угол поясничного лордоза, градусы Lower lumbar lordosis angle, degree	Диаметр туннеля подвздошной вены, мм Diameter of the iliac vein tunnel, mm	Диагноз Diagnosis						Соче- та- ние Combi- nation
						Синдром орехокола Nutcracker syndrome	Ретроаор- тальная левая почечная вена Retroaortic left renal vein	Центральный дистальный ABK Central distal AVC	Левый проксималь- ный ABK, или син- дром Мея–Тернера Left proximal AVC or May–Turner syndrome	Левый дистальный ABK Left distal AVC	Правый дисталь- ный ABK Right distal AVC	
1	42	46,0	16,10	123,0	2,45	–	–	–	1	–	–	–
2	28	69,0	12,00	130,0	8,00	–	–	–	–	–	–	–
3	22	55,1	10,40	125,2	0,60	–	–	1	–	–	–	–
4	34	95,9	14,10	129,1	1,69	–	–	–	1	–	–	–
5	35	30,2	7,65	120,4	1,63	1	–	–	1	1	–	1
6	20	90,5	10,10	129,5	2,05	–	–	–	1	–	–	–
7	39	24,8	4,49	110,3	2,13	1	–	–	1	1	–	1
8	40	90,1	11,60	129,4	2,94	–	–	–	1	1	–	–
9	21	44,3	5,10	124,4	2,12	1	–	–	1	–	–	1
10	38	75,3	20,50	120,6	2,14	–	–	–	1	1	–	1
11	38	38,9	13,20	132,7	1,86	–	–	–	1	–	–	–
12	31	23,9	4,62	125,6	1,00	1	–	–	1	–	–	1
13	26	36,2	4,06	128,3	2,15	1	–	–	1	1	–	1
14	40	47,0	9,00	126,0	3,50	–	–	–	1	–	–	–
15	33	90,0	20,00	124,0	4,00	–	–	–	1	–	–	–
16	41	34,5	7,43	126,6	1,78	1	–	–	1	–	–	1
17	30	22,6	2,64	129,4	1,80	1	–	–	1	–	–	1
18	46	16,0	5,00	128,0	8,00	1	–	–	1	–	–	1
19	29	20,7	6,86	129,5	2,17	1	–	–	1	1	–	1
20	45	81,5	26,50	124,0	2,37	–	–	–	–	–	–	–


 Окончание таблицы 1
 End of the table 1

Пациент № Patient No.	Возраст, годы Age, years	Аортomesenteric угол, градусы angle, degree	Аортomesenteric расстояние, мм distance, mm	Нижний угол поясничного лордоза, градусы Lower lumbar lordosis angle, degree	Диаметр туннеля подвздошной вены, мм Diameter of the iliac vein tunnel, mm	Диагноз Diagnosis						
						Синдром орехокола Nutcracker syndrome	Ретроаортальная левая почечная вена Retroaortic left renal vein	Центральный дистальный ABK Central distal AVC	Левый проксималь- ный ABK, или син- дром Мей–Тернера Left proximal AVC or May–Turner syndrome	Левый дистальный ABK Left distal AVC	Правый дистальный ABK Right distal AVC	Соче- тание Combi- nation
21	23	29,1	1,02	131,0	2,60	1	–	–	1	–	–	1
22	30	30,0	9,50	137,0	3,20	–	–	–	1	–	–	–
23	19	47,0	6,00	126,0	2,50	1	–	–	1	–	–	1
24	34	104,0	21,40	124,0	1,25	–	–	–	1	1	–	–
25	37	20,6	88,70	120,8	1,20	–	1	–	1	–	–	–
26	29	116,0	19,50	117,0	3,55	–	–	–	1	–	–	–
27	23	20,2	4,69	126,3	2,35	1	–	–	1	–	–	–
28	39	48,0	25,90	124,7	2,40	–	–	–	–	–	1	–
29	58	79,5	19,00	127,3	3,20	–	–	–	–	1	–	–
30	36	21,6	2,95	129,5	1,78	1	–	–	1	–	–	1
31	28	22,8	2,36	118,7	2,18	1	–	–	1	–	–	–
32	20	21,9	3,91	120,4	1,18	1	–	–	1	–	–	–
33	40	105,0	18,60	126,3	2,60	–	–	–	1	–	–	–
34	31	66,7	23,20	125,5	2,28	–	–	–	1	1	–	1
35	45	42,0	5,00	126,0	3,30	1	–	–	1	–	–	–
36	26	29,3	59,2	116,7	1,23	–	1	–	1	–	–	–

Примечание. ABK – артериовенозный конфликт.
 Note. AVC – arteriovenous conflict.

Таблица 2. Минимальные, максимальные и средние значения критериев артериовенозных конфликтов по данным магнитно-резонансной томографии нижней полой вены и сосудов малого таза (n = 36)

Table 2. Minimal, maximal and mean values of arteriovenous conflict criteria per magnetic resonance imaging of the inferior vena cava and vessels of the lower pelvis (n = 36)

Значение Value	Аортomezентериаль- ный угол, градусы Aortomesenteric angle, degree	Аортomezентериальное расстояние, мм Aortomesenteric distance, mm	Нижний угол поясничного лордоза, градусы Lower lumbar lordosis angle, degree	Диаметр туннеля подвздошной вены, мм Diameter of the iliac vein tunnel, mm
Минимальное Minimum	16,0	1,0	110,3	0,6
Максимальное Maximum	116,3	88,7	137,0	8,0
Среднее Average	51,0	14,5	125,4	2,5

Таблица 3. Результаты флеботометрии ренокавального и илеокавального сегментов у пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза (n = 36)

Table 3. Results of phlebotensimetry of the renocaval and ileocaval segments in patients with bilateral varicocele and pelvic congestion disease (n = 36)

Паци- ент № Pati- ent No.	Воз- раст, годы Age, years	Давление, мм рт. ст. Pressure, mm Hg							
		в левой наружной под- вздошной вене in the left external iliac vein		в правой наружной подвздошной вене in the right external iliac vein		в левой общей подвздошной вене in the left common iliac vein		в правой общей подвздошной вене in the right common iliac vein	
		в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокой- ном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver
1	42	9	25	9	20	9	24	9	9
2	28	6	30	5	30	5	50	7	6
3	22	3	33	8	30	4	30	7	3
4	34	6	30	5	30	5	50	7	6
5	35	7	30	3	25	8	32	7	7
6	20	6	20	5	30	6	20	5	6
7	39	7	25	5	23	6	25	6	7
8	40	6	25	3	20	8	25	5	6
9	21	14	65	3	60	17	75	12	14
10	38	11	60	15	60	14	80	15	11
11	38	6	30	5	30	5	50	7	6
12	31	4	26	4	30	5	30	5	4
13	26	2	25	3	26	4	30	4	2
14	40	3	50	6	40	4	40	7	3
15	33	6	30	5	30	5	30	4	6
16	41	7	42	5	40	7	50	8	7
17	30	7	40	4	30	5	40	6	7
18	46	3	15	3	20	3	15	4	3

Окончание таблицы 3
End of the table 3

Паци- ент № Patient No.	Воз- раст, годы Age, years	Давление, мм рт. ст. Pressure, mm Hg							
		в левой наружной под- вздошной вене in the left external iliac vein		в правой наружной подвздошной вене in the right external iliac vein		в левой общей подвздошной вене in the left common iliac vein		в правой общей подвздошной вене in the right common iliac vein	
		в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокой- ном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver
19	29	8	50	7	31	9	36	6	8
20	45	8	32	6	35	9	45	7	8
21	23	6	35	5	35	5	35	5	6
22	30	16	35	16	35	18	35	18	16
23	19	4	20	5	25	3	20	5	4
24	34	5	16	4	25	5	20	4	5
25	37	4	28	2	25	4	28	2	4
26	29	11	20	11	25	11	25	11	11
27	23	8	44	7	44	8	46	8	8
28	39	11	40	12	40	11	40	12	11
29	58	12	32	11	24	12	32	11	12
30	36	12	34	17	37	16	39	17	12
31	28	10	28	10	29	10	28	11	10
32	20	12	34	17	37	16	39	17	12
33	40	8	14	8	19	9	20	8	8
34	31	9	15	8	28	7	26	8	9
35	45	11	20	10	20	11	20	11	11
36	26	12	40	12	36	13	43	12	12

Обсуждение

Наличие обратной коррелятивной связи между градиентом давления между левой и правой общими подвздошными венами при пробе Вальсальвы и максимальным диаметром вен перипростатического сплетения слева ($r = -0,4255$) и справа ($r = -0,3761$) говорит о том, что коллатеральное кровообращение приводит не только к варикозному расширению вен органов малого таза, но и к выравниванию давления в ипсилатеральных сегментах подвздошных вен вследствие действия закона сообщающихся сосудов. Эти данные подтверждаются результатами исследований других авторов. U. Albrechtsson и соавт. (1981) отметили, что разница в уровне давления в подвздошных венах при

подвздошной венозной компрессии часто не превышает 2–3 мм рт. ст. [24]. S. Raju и соавт. (2011) показали, что чувствительность венографии при выявлении подвздошной венозной компрессии составляет 69 %, при выявлении коллатерального кровообращения — 28 %, при измерении разницы в уровне давления в контралатеральных подвздошных венах >3 мм рт. ст. — 10 %, при измерении разницы в уровне давления в контралатеральных подвздошных венах >4 мм рт. ст. — 33 % [25]. Позднее S. Raju (2013) обобщил опыт проведения стентирования более чем у 1500 пациентов с подвздошной венозной компрессией. Он отметил низкую чувствительность флеботометрии, венографии и высокую диагностическую ценность МРТ, компьютерной

Таблица 4. Минимальные, максимальные и средние значения давления в ренокавальном и илеокавальном сегментах по данным флеботонометрии у пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза (n = 36)

Table 4. Minimal, maximal and mean values of pressure in the renocaval and ileocaval segments measured by phlebotensimetry in patients with bilateral varicocele and pelvic congestion disease (n = 36)

Вена Vein	Условия измерения Measurement conditions	Давление, мм рт. ст. Pressure, mm Hg		
		Минимальное Minimum	Максимальное Maximum	Среднее Average
Левая наружная подвздошная Left external iliac	в спокойном состоянии at rest	2	16	7,8
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	14	65	31,6
Правая наружная подвздошная Right external iliac	в спокойном состоянии at rest	2	17	7,3
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	19	60	31,2
Левая общая подвздошная Left common iliac	в спокойном состоянии at rest	3	18	8,3
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	15	80	35,4
Правая общая подвздошная Right common iliac	в спокойном состоянии at rest	2	18	8,3
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	17	66	31,8
Нижняя полая Inferior vena cava	в спокойном состоянии at rest	3	18	9,2
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	12	50	29,6
Левая почечная Left renal	в спокойном состоянии at rest	1	14	6,0
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	12	85	33,6

Таблица 5. Минимальные, максимальные и средние значения градиентов давления между венами по данным флеботонометрии у пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза (n = 36)

Table 5. Minimal, maximal and mean values of the pressure gradient between veins measured by phlebotensimetry in patients with bilateral varicocele and pelvic congestion disease (n = 36)

Вены Veins	Условия измерения Measurement conditions	Градиент давления, мм рт. ст. Pressure gradient, mm Hg		
		Минимальный Minimum	Максимальный Maximum	Средний Average
Левая и правая наружные подвздошные вены Left and right external iliac veins	в спокойном состоянии at rest	—5	11	0,5
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	—13	19	0,4
Левая и правая общие подвздошные вены Left and right common iliac veins	в спокойном состоянии at rest	—3	5	0,3
	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	—15	20	3,7
Левая почечная вена и нижняя полая вена Left renal vein and inferior vena cava	в спокойном состоянии at rest	—3	7	1,8

Примечание. Знак «—» означает, что при левосторонней подвздошной компрессии, по данным магнитно-резонансной томографии, давление в правой подвздошной вене больше, чем в левой.

Note. The “—” sign means that for left-sided iliac compression the pressure in the right iliac vein is greater than in the left according to magnetic resonance imaging.

Таблица 6. Градиент давления между венами по данным флеботонометрии у пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза (n = 36)

Table 6. Pressure gradient between veins measured by phlebotolemetry in patients with bilateral varicocele and pelvic congestion disease (n = 36)

Паци- ент № Patient No.	Возраст, годы Age, years	Градиент давления, мм рт. ст. Pressure gradient, mm Hg			
		между левой и правой наружными подвздошными венами between the left and right external iliac veins		между левой и правой общими подвздошными венами between the left and right common iliac veins	
		в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver	в спокойном состоянии at rest	при пробе Вальсальвы during Valsalva maneuver
1	42	0	5	0	4
2	28	1	0	2	20
3	22	−5	3	−1	2
4	34	1	0	−2	20
5	35	4	5	1	4
6	20	1	−10	1	2
7	39	2	2	0	0
8	40	3	5	3	0
9	21	11	5	5	9
10	38	−4	0	−1	15
11	38	1	0	−2	20
12	31	0	−4	0	0
13	26	−1	−1	0	4
14	40	−3	10	−3	0
15	33	1	0	1	0
16	41	2	2	1	10
17	30	3	10	−1	10
18	46	0	−5	−1	−2
19	29	1	19	3	6
20	45	2	−3	2	13
21	23	1	0	0	0
22	30	0	0	0	0
23	19	−1	−5	−2	−5
24	34	1	−9	1	−5
25	37	2	3	2	3
26	29	0	−5	0	5
27	23	1	0	0	−15
28	39	1	0	1	4
29	58	1	8	1	4
30	36	−5	−3	−1	2
31	28	0	−1	−1	−1
32	20	−5	−3	−1	2
33	40	0	−5	1	2
34	31	1	−13	−1	−2
35	45	1	0	0	0
36	26	0	4	1	1

Примечание. Знак «−» означает, что при левосторонней подвздошной компрессии, по данным магнитно-резонансной томографии, давление в правой подвздошной вене больше, чем в левой. Цветом выделены данные, противоречащие логике.

Note. The “−” sign means that for left-sided iliac compression the pressure in the right iliac vein is greater than in the left according to magnetic resonance imaging. Contradictory data is shown in color.

Таблица 7. Коэффициенты корреляции (r) между показателями артериовенозного конфликта, определяемыми в ходе флеботонометрии и флебографии у пациентов с двусторонним варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза ($n = 36$)

Table 7. Correlation coefficient for characteristics of arteriovenous conflict determined by phlebotensiometry in patients with bilateral varicocele and pelvic congestion disease ($n = 36$)

Показатель Characteristic	Диаметр вен слева Vein diameter on the left	Диаметр вен справа Vein diameter on the right	Нижний угол по- ясничного лордоза Lower lumbar lordosis angle	Диаметр туннеля подвздошной вены Diameter of the iliac vein tunnel
Градиент давления между левой и правой наружными подвздошными венами в спокойном состоянии Pressure gradient between the left and right external iliac veins at rest	−0,1605	−0,0659	0,0052	0,0596
Градиент давления между левой и правой наружными подвздошными венами при пробе Вальсальвы Pressure gradient between the left and right external iliac veins during Valsalva maneuver	−0,1023	−0,0770	0,0006	−0,1715
Градиент давления между левой и правой общими подвздошными венами в спокойном состоянии Pressure gradient between the left and right common iliac veins at rest	−0,1515	−0,1221	−0,0349	0,0873
Градиент давления между левой и правой общими подвздошными венами при пробе Вальсальвы Pressure gradient between the left and right common iliac veins during Valsalva maneuver	−0,4255	−0,3761	0,1587	0,0944



Рис. 1. Пациент № 36. Магнитно-резонансная томография нижней полой вены и сосудов малого таза, 3D-реконструкция. Синдром Мей–Тернера. Стенки левой общей подвздошной вены смыкаются в центральной ее части из-за компрессии правой общей подвздошной артерией

томографии и внутрисосудистого УЗИ для выявления венозной компрессии [27]. А.Н. Mahnken и соавт. (2014) в своем руководстве также отметили, что результаты флеботонометрии подвздошных вен часто бывают нор-

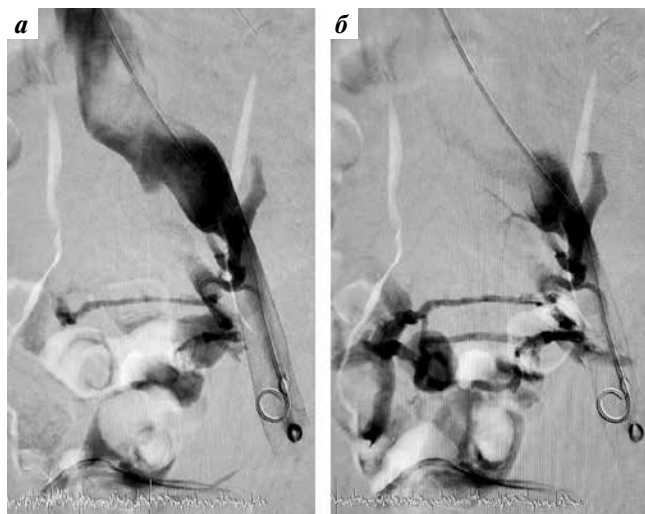


Рис. 2. Илеофлебография пациента № 36. Компрессия левой общей подвздошной вены (а), выраженное коллатеральное кровообращение (б)

Fig. 2. Ileo-flebography of patient No. 36. Compression of the left common iliac vein (a), heavy collateral circulation (b)

мальными у пациентов с хронической венозной обструкцией [28].

Заключение

Наиболее репрезентативным для диагностики подвздошной венозной компрессии является определение градиента давления между левой и правой общими подвздошными венами при пробе Вальсальвы — чувствительность метода по отношению к результатам МРТ составляет 41,7 %. Вместе с тем в 55,6 % случаев

данные флеботонометрии носили противоречащий логике характер, что мы связываем с недостаточной чувствительностью этого метода исследования. Поэтому мы пришли к заключению о том, что флеботонометрия при диагностике подвздошной венозной компрессии может быть использована только в качестве дополнительного метода исследования.

Показания к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их

компрессии необходимо определять на основании клинических данных, степени выраженности варикозной болезни вен органов малого таза по результатам ТРУЗИ, результатов МРТ нижней полой вены и сосудов малого таза (или компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием, или мульти-спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости), рентгеноконтрастной флебографии и внутрисосудистого УЗИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Капто А.А. Варикозная болезнь органов малого таза у мужчин. В кн.: Диагностика и лечение веногенной эректильной дисфункции. Под ред. Д.Г. Курбатова. М.: Медпрактика-М, 2017. С. 140–166. [Kapto A.A. Varicose disease of the small pelvic organs in men. In: Diagnosis and treatment of venogenic erectile dysfunction. Ed. by D.G. Kurbatov. Moscow: Medpraktika-M, 2017. Pp. 140–166. (In Russ.)].
- Baron H.C., Shams J., Wayne M. Iliac vein compression syndrome: a new method of treatment. *Am Surg* 2000;66(7):653–5.
- DeRubertis B.G., Alktaifi A., Jimenez J.C. et al. Endovascular management of nonmalignant ilio caval venous lesions. *Ann Vasc Surg* 2013;27(5):577–86. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.05.024.
- Liu Z., Gao N., Shen L. et al. Endovascular treatment for symptomatic iliac vein compression syndrome: a prospective consecutive series of 48 patients. *Ann Vasc Surg* 2014;28(3):695–704. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.05.019.
- Goldman R.E., Arendt V.A., Kothary N. et al. Endovascular management of May–Thurner syndrome in adolescents: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(1):71–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.09.005.
- Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология 2018;12(3):146–240. [Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Zatevakhin I.I. et al. Russian clinical guidelines for the diagnostics and treatment of chronic venous diseases. *Flebologiya = Journal of Venous Disorders* 2018;12(3):146–240. (In Russ.)].
- Покровский А.В., Игнатьев И.М., Градусов Е.Г. Результаты эндоваскулярного лечения обструктивных поражений вен подвздошно-бедренного сегмента. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2018;24(2):57–68. [Pokrovsky A.V., Ignatyev I.M., Gradusov E.G. Results of endovascular treatment of obstructive lesions of veins of the iliofemoral segment. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery* 2018;24(2):57–68. (In Russ.)].
- Wolverson M.K., Houttuin E., Heiberg E. et al. High-resolution real-time sonography of scrotal varicocele. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141(4):775–9. DOI: 10.2214/ajr.141.4.775.
- Rifkin M.D., Foy P.M., Kurtz A.B. et al. The role of diagnostic ultrasonography in varicocele evaluation. *J Ultrasound Med* 1983;2(6):271–5. DOI: 10.7863/jum.1983.2.6.271.
- Gonda R.L. Jr, Karo J.J., Forte R.A., O'Donnell K.T. Diagnosis of subclinical varicocele in infertility. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(1):71–5. DOI: 10.2214/ajr.148.1.71.
- Gerscovich E.O. High-resolution ultrasonography in the diagnosis of scrotal pathology: I. Normal scrotum and benign disease. *J Clin Ultrasound* 1993;21(6):355–73. DOI: 10.1002/jcu.1870210602.
- Kocakoc E., Serhatlioglu S., Kiris A. et al. Color doppler sonographic evaluation of inter-relations between diameter, reflux and flow volume of testicular veins in varicocele. *Eur J Radiol* 2003;47(3):251–6. DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00182-1.
- Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). *Урология* 2014;(4):37–42. [Tsukanov A.Yu., Lyashev R.V. Disorders of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome). *Urologiya = Urology* 2014;(4):37–42. (In Russ.)].
- Капто А.А. Варикозное расширение вен предстательной железы у пациентов с варикоцеле. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(1): 98–103. [Kapto A.A. Varicose veins of the prostate in patients with varicocele. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(1):98–103. (In Russ.)].
- Felton B.M., White J.M., Racine M.A. An uncommon case of abdominal pain: superior mesenteric artery syndrome. *West J Emerg Med* 2012;13(6):501–2. DOI: 10.5811/westjem.2012.6.12762.
- Vulliamy P., Hariharan V., Gutmann J., Mukherjee D. Superior mesenteric artery syndrome and the 'nutcracker phenomenon'. *BMJ Case Rep* 2013;2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-008734.
- Ou-Yang L., Lu G. Underlying anatomy and typing diagnosis of May–Thurner syndrome and clinical significance an observation based on CT. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(21):E1284–91. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001765.
- Лопаткин Н.А., Морозов А.К., Житникова Л.Н. Стеноз почечной вены (этиология, симптоматика, принципы диагностики). *Урология и нефрология* 1978;(6):3–8. [Lopatkin N.A., Morozov A.K., Zhitnikova L.N. Renal vein stenosis (etiology, symptoms, diagnostic principles). *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1978;(6):3–8. (In Russ.)].
- Страхов С.Н., Бурков И.В. Почечная флебогипертензия и межвенозные анастомозы при варикоцеле. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2008;14(1):85–91. [Strakhov S.N., Burkov I.V. Renal phlebohypertension and intervenous anastomoses in varicocele. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery* 2008;14(1):85–91. (In Russ.)].
- Hartung O., Barthelemy P., Berdah S.V., Alimi Y.S. Laparoscopy-assisted left ovarian vein transposition to treat one case of posterior nutcracker syndrome. *Ann Vasc Surg* 2009;23(3):413.e13–413.e16. DOI: 10.1016/j.avsg.2008.08.026.
- Hartung O., Grisoli D., Boufi M. et al. Endovascular stenting in the treatment of pelvic vein congestion caused by nutcracker syndrome: lessons learned from the first five cases. *J Vasc Surg*

- 2005;42(2):275–80.
DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.052.
22. Negus D., Cockett F.B. Femoral vein pressures in post-phlebotic iliac vein obstruction. *Brit J Surg* 1967;54(6):522–5.
DOI: 10.1002/bjs.1800540605.
23. Rigas A., Vómvoyannis A., Giannoulis K. et al. Measurement of the femoral vein pressure in oedema of the lower extremities. Report of 50 cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1971;12(5):411–16.
24. Albrechtsson U., Einarsson E., Eklöf B. Femoral vein pressure measurements for evaluation of venous function in patients with postthrombotic iliac veins. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1981;4(1):43–50.
DOI: 10.1007/bf02552407.
25. Raju S., Oglesbee M., Neglén P. Iliac vein stenting in postmenopausal leg swelling. *J Vasc Surg* 2011;53(1):123–30.
DOI: 10.1016/j.jvs.2010.07.068.
26. Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. Ed. by P. Gloviczki. 3rd edn. London: Hodder Education Publishers, 2009. P. 493.
27. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg* 2013;57(4):1163–9.
DOI: 10.1016/j.jvs.2012.11.084.
28. Mahnken A.H., Thomson K., de Haan M., O’Sullivan G.J. CIRSE standards of practice guidelines on ilioacaval stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(4):889–97.
DOI: 10.1007/s00270-014-0875-4.

ORCID автора/ORCID of author

A.A. Капто/A.A. Kapto: <https://orcid.org/0000-0002-1731-6365>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории

Д.Г. Почерников¹, В.В. Гетьман¹, Н.Т. Постовойтенко¹, Д.М. Рысев¹, И.С. Галкина²

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8;

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; Россия, 127254 Москва, ул. Добролюбова, 11

Контакты: Денис Геннадьевич Почерников urologkmn@mail.ru

Цель исследования — сравнить частоту выявления различных микроорганизмов в секрете предстательной железы (ПЖ) и эякуляте методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории. **Материалы и методы.** С декабря 2016 г. по июль 2019 г. проведено проспективное исследование, включившее 81 пациента с хроническим простатитом IV категории по классификации Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Prostatitis Syndrome Classification, 1999). Пациенты обратились в клинику Ивановской государственной медицинской академии по поводу прегравидарной подготовки, бесплодия или эректильной дисфункции. На момент обследования у всех пациентов отсутствовали симптомы, характерные для хронического простатита II или III категории. Выполнено трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ, микроскопическое исследование секрета ПЖ и (или) эякулята, количественное исследование микробиоты урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. При сравнении микробиоты секрета ПЖ и эякулята выявлены статистически значимые различия количества общей бактериальной массы: в секрете ПЖ оно составило $10^{3,7 \pm 1,6}$ ГЭ/мл, в эякуляте — $10^{2,6 \pm 1,8}$ ГЭ/мл ($p < 0,001$). В секрете ПЖ статистически значимо чаще, чем в эякуляте, встречались следующие микроорганизмы: Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium, Eubacterium, Anaerococcus ($p < 0,05$). Значимых различий в содержании других микроорганизмов не выявлено.

Заключение. Наше исследование демонстрирует статистически значимую разнородность качественного и количественного состава микробиоты секрета ПЖ и эякулята. Вероятно, это связано с анатомическими и физиологическими особенностями ПЖ, семенных пузырьков и парауретральных желез, секрет которых входит в состав эякулята. Эякулят содержит меньшее количество микроорганизмов в сравнении с секретом предстательной железы, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике инфекций мочеполового тракта.

Ключевые слова: абактериальный простатит, асимптомная бактериоспермия, бессимптомная бактериоспермия, хронический простатит IV категории, диагностика, полимеразная цепная реакция в реальном времени, эякулят, секрет предстательной железы

Для цитирования: Почерников Д.Г., Гетьман В.В., Постовойтенко Н.Т. и др. Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):42–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-42-48



Comparative analysis of the rate of microorganism detection in the prostatic fluid and ejaculate using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis

D.G. Pochernikov¹, V.V. Getman¹, N.T. Postovoytenko¹, D.M. Rysev¹, I.S. Galkina²

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia;

²Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Ministry of Health of Russia; 11 Dobrolubova St., 127254 Moscow, Russia

The study objective is to compare the rate of detection of various microorganisms in the prostatic fluid and ejaculate using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis.

Materials and methods. Between December of 2016 and July 2019, a prospective study including 81 patients with category IV chronic prostatitis per the National Institutes of Health Prostatitis Syndrome Classification (1999) was performed. The patients referred to the clinic of the Ivanovo State Medical Academy for pre-conception preparation, infertility or erectile dysfunction. At the examination, all patients lacked symptoms characteristic of category II or III chronic prostatitis. Transrectal ultrasound of the prostate, microscopic examination of the prostatic fluid and (or) ejaculate, quantitative examination of urogenital tract microbiota using real-time polymerase chain reaction were performed.

Results. Comparison of microbiota of the prostatic fluid and ejaculate showed significant differences in the total amount of bacterial mass: in the prostatic fluid mean titer was 3.7 ± 1.6 , in the ejaculate it was 2.6 ± 1.8 ($p < 0.001$). Prostatic fluid contained significantly more of the following microorganisms: Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium, Eubacterium, Anaerococcus ($p < 0.05$). No significant differences in the amounts of other microorganisms were observed.

Conclusion. The study demonstrates significant heterogeneity of qualitative and quantitative microbiota content in the prostatic fluid and ejaculate. Supposedly, it can be explained by anatomical and physiological characteristics of the prostate, seminal vesicles and periurethral glands that secrete fluid for the ejaculate. The ejaculate contains less microorganisms compared to prostatic fluid which should be taken into account in differential diagnosis of infections of the urogenital tract.

Key words: nonbacterial prostatitis, asymptomatic bacteriospermia, category IV chronic prostatitis, diagnosis, real-time polymerase chain reaction, ejaculate, prostatic fluid

For citation: Pochernikov D.G., Getman V.V., Postovoytenko N.T. et al. Comparative analysis of the rate of microorganism detection in the prostatic fluid and ejaculate using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(1):42–8. (In Russ.).

Введение

Воспалительный процесс в предстательной железе (ПЖ) не всегда проявляется клинической симптоматикой, а часто сопровождается только увеличением количества лейкоцитов в секрете ПЖ или эякуляте, что обнаруживается случайным образом при профилактических осмотрах или при обследовании по поводу бесплодия или нарушения копулятивной функции [1–5]. Достаточно часто такая бактериоспермия остается нераспознанной, ухудшая параметры спермы и снижая вероятность наступления беременности, даже при проведении экстракорпорального оплодотворения [6–11]. Длительно существующая асимптомная бактериоспермия поддерживает воспалительный процесс [12, 13], что соответствует хроническому простатиту IV категории по классификации Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health (NIH) Prostatitis Syndrome Classification). По результатам исследований и данным клинических рекомендаций последних лет, для идентификации микроорганизмов у бесплодных пар чаще используют эякулят [9, 14–16]. Стандартное обследование при хроническом простатите включает в себя проведение 4- или 2-стаканной пробы, для которой чаще всего используют секрет ПЖ [17–19], но имеется и альтернативный вариант – проба, для которой используют эякулят [10, 20]. Некоторые авторы убеждены, что для диагностики хронического простатита, особенно у мужчин с бесплодием, достаточно исследовать только эякулят [20], а секрет ПЖ не нужен, так как в большинстве случаев микробиота этих биотопов одинакова [6, 11]. Однако в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) 2019 г. указано, что для диагностики простатита рутинное бактериологическое исследование эякулята не реко-

мендуется в связи с большим количеством ложноположительных результатов [16]. В последние годы для выявления заболеваний придаточных половых желез широко используется не только бактериологический анализ, но и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21–24]. Благодаря более широкому внедрению метода ПЦР появилась возможность детально изучить микробиоту и эякулята, и секрета ПЖ и сравнить результаты рутинного бактериологического анализа и ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), которые в большинстве случаев совпадают между собой [23, 24]. В научной литературе нам не встретились работы, посвященные исследованию микробиоты секрета ПЖ и эякулята методом ПЦР у пациентов с простатитом IV категории.

Цель исследования – сравнить частоту выявления различных микроорганизмов в секрете ПЖ и эякуляте методом ПЦР-РВ у пациентов с хроническим простатитом IV категории.

Материалы и методы

С декабря 2016 г. по июль 2019 г. проведено проспективное исследование с участием 81 мужчины. Пациенты обратились в урологическую клинику Ивановской государственной медицинской академии по поводу бесплодия, эректильной дисфункции или для прегравидарной подготовки. У всех пациентов по данным ПЦР-РВ выявлена бактериоспермия при отсутствии симптоматики, характерной для хронического простатита II или III категории по классификации NIH. У каждого пациента выполнено трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ, микроскопия секрета ПЖ и/или эякулята. При выявлении >10 лейкоцитов в поле зрения по результатам микроскопического исследования секрета ПЖ и/или >1 млн/мл лейкоцитов

по данным спермограммы ставили диагноз хронического простатита IV категории по NIH.

Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие жалоб, характерных для хронического простатита в соответствии со специализированным опросником Национального института здравоохранения (NIH Chronic Prostatitis Symptom Index), использование барьерной контрацепции в период обследования.

Из исследования исключены пациенты, которые использовали антибактериальные препараты в течение 4 нед до обследования, и пациенты с наличием облигатных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*).

С целью количественной оценки видового состава микробиоты урогенитального тракта мужчин было выполнено исследование секрета ПЖ и эякулята методом ПЦР-РВ по ТУ 9398-090-46482062-2015 с помощью набора реагентов «Андрофлор» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2016/4490 от 25.07.2016) («ДНК-Технология», Россия).

При проведении ПЦР-РВ использовали детектирующий амплификатор ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Количественные результаты исследования представлены в ГЭ/мл, эти значения пропорциональны степени микробной обсемененности урогенитального биотопа. Статистический анализ данных выполнен с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Статистическую значимость различий определяли с помощью критериев Фишера, Вилкоксона и метода знаков, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты ПЦР-РВ трактовали в соответствии с алгоритмом [25].

Адекватность представленного на исследование биоматериала оценивали по значениям 3 контрольных показателей: количеству геномной ДНК, общей бактериальной массе и содержанию транзитной микробиоты. Структуру микробиоты и доминирующие группы микроорганизмов (непатогенных и условно-патогенных) определяли по значению относительных количеств. Наличие возбудителей основных инфекций, передаваемых половым путем, определяли по результатам обнаружения ДНК патогенных микроорганизмов (при выявлении *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* пациентов исключали из исследования), содержание дрожжевых грибов — по количеству грибов рода *Candida*.

При статистическом анализе установлено, что в секрете ПЖ достоверно чаще, чем в эякуляте, встречались *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp./*Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Anaerococcus* spp. и *Candida* spp. ($p < 0,05$), остальные микроорганизмы (*Atopobium* cluster, *Pepto-*

streptococcus spp./*Parvimonas* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Bacteroides* spp./*Porphyromonas* spp./*Prevotella* spp., *Haemophilus* spp., *Sneathia* spp./*Lep-totrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma parvum*) встречались одинаково часто в секрете ПЖ и эякуляте ($p > 0,05$). В эякуляте чаще, чем в секрете ПЖ, встречались *Lactobacillus* spp., но эти различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$). *Pseudomonas aeruginosa*/ *Ralstonia* spp./ *Burkholderia* spp. были обнаружены только в эякуляте, а *Mycoplasma hominis* только в секрете ПЖ (табл. 1).

Общая бактериальная масса в эякуляте была на порядок меньше и статистически значимо отличалась от таковой в секрете ПЖ: $10^{2,6 \pm 1,8}$ и $10^{3,7 \pm 1,6}$ ГЭ/мл соответственно ($p < 0,001$), при этом количество геномной ДНК было больше в эякуляте, чем в секрете ПЖ (табл. 2). Титр большинства микроорганизмов был выше в секрете ПЖ, чем в эякуляте (см. табл. 2), но эти различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Нарушение качественно-количественного соотношения компонентов нормальной и условно-патогенной микробиоты (дисбиоз) в секрете ПЖ наблюдалось статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, чем в эякуляте — соответственно в 31 и 10 % случаев (рис. 1).

Установлено, что в целом состав микроорганизмов эякулята и секрета ПЖ не совпадал, при этом наиболее часто у пациентов «совпадали» (т.е. были обнаружены и в эякуляте, и в секрете ПЖ) такие микроорганизмы,

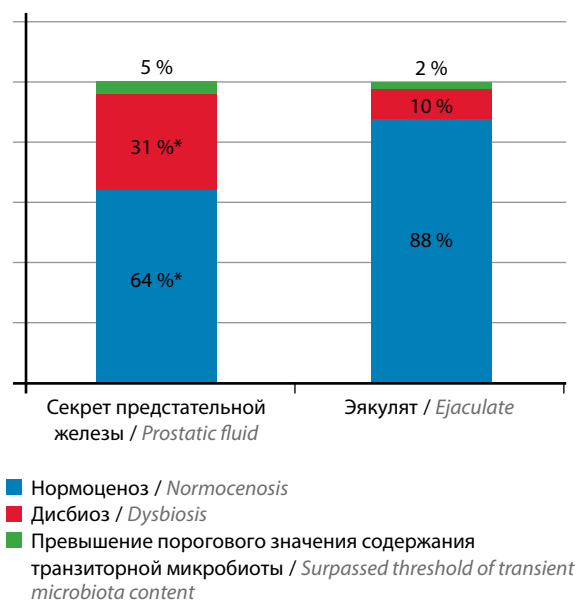


Рис. 1. Распределение исследованных образцов секрета простаты ($n = 81$) и эякулята ($n = 81$) в зависимости от результата полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическая значимость различий с эякулятом: * — $p < 0,05$

Fig. 1. Distribution of the examined prostatic fluid and ejaculate samples depending of the result of real-time polymerase chain reaction. Significance (in comparison with ejaculate): * — $p < 0,05$

Таблица 1. Частота выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте методом полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории, абс. (%)

Table 1. Rate of microorganism detection in the prostatic fluid and ejaculate using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis, abs. (%)

Микроорганизм Microorganism	Секрет предстательной железы Prostatic fluid	Эякулят Ejaculate	Статистическая значимость различий Significance
<i>Lactobacillus</i> spp.	5 (6,2)	7 (8,6)	$p = 0,3$
<i>Staphylococcus</i> spp.	23 (28,4)	3 (3,7)	$p = 0,001$
<i>Streptococcus</i> spp.	23 (28,4)	8 (9,9)	$p = 0,002$
<i>Corynebacterium</i> spp.	33 (40,7)	15 (18,5)	$p = 0,001$
<i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp.	26 (32,1)	12 (14,8)	$p = 0,007$
<i>Eubacterium</i> spp.	29 (35,8)	12 (14,8)	$p = 0,001$
<i>Atopobium cluster</i>	6 (7,4)	3 (3,7)	$p = 0,2$
<i>Peptostreptococcus</i> spp./ <i>Parvimonas</i> spp.	12 (14,8)	7 (8,6)	$p = 0,1$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2 (2,5)	2 (2,5)	$p = 0,6$
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	19 (23,5)	11 (13,6)	$p = 0,07$
<i>Ureaplasma parvum</i>	2 (2,5)	2 (2,5)	$p = 0,6$
<i>Mycoplasma hominis</i>	1 (1,2)	0 (0)	—
<i>Candida</i> spp.	6 (7,4)	1 (1,2)	$p = 0,05$
<i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp.	22 (27,2)	15 (18,5)	$p = 0,1$
<i>Anaerococcus</i> spp.	21 (25,9)	11 (13,6)	$p = 0,03$
<i>Haemophilus</i> spp.	6 (7,4)	3 (3,7)	$p = 0,2$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Ralstonia</i> spp./ <i>Burkholderia</i> spp.	0 (0)	2 (2,5)	—
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	4 (4,9)	1 (1,2)	$p = 0,1$

как *Enterobacteriaceae* spp./*Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Bacteroides* spp./*Porphyromonas* spp./*Prevotella* spp., *Anaerococcus* spp. (рис. 2).

Обсуждение

Большинство урологов для выявления инфекционного агента методом ПЦР-РВ используют эякулят,

Таблица 2. Количество микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте, определенный методом полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории, $\log_{10}$ ГЭ/мл

Table 2. Microorganism amount in prostatic fluid and ejaculate measured using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis, $\log_{10}$ GE/ml

Показатель Parameter	Секрет предстательной железы Prostatic fluid	Эякулят Ejaculate	Статистическая значимость различий Significance
Количество геномной ДНК Amount of genomic DNA	$4,39 \pm 0,7$	$4,82 \pm 0,5$	$p < 0,001$
Общая бактериальная масса Total bacterial mass	$3,7 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,8$	$p < 0,001$
<i>Corynebacterium</i> spp.	$3,95 \pm 0,94$	$3,60 \pm 0,65$	$p = 0,03$
<i>Eubacterium</i> spp.	$3,64 \pm 0,64$	$3,10 \pm 0,80$	$p = 0,27$
<i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp.	$3,87 \pm 1,04$	$3,55 \pm 0,33$	$p = 0,38$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$3,63 \pm 0,48$	$3,26 \pm 0,37$	$p = 0,59$
<i>Streptococcus</i> spp.	$3,59 \pm 0,67$	$3,72 \pm 1,04$	$p = 0,91$
<i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp.	$4,02 \pm 0,82$	$3,92 \pm 0,94$	$p = 0,8$
<i>Anaerococcus</i> spp.	$3,86 \pm 0,62$	$3,64 \pm 0,58$	$p = 0,87$
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	$3,82 \pm 0,65$	$3,77 \pm 0,60$	$p = 0,95$
<i>Peptostreptococcus</i> spp./ <i>Parvimonas</i> spp.	$3,88 \pm 0,77$	$3,85 \pm 0,52$	$p = 0,61$
<i>Atopobium cluster</i>	$3,50 \pm 0,38$	$5,23 \pm 2,82$	$p = 0,17$
<i>Haemophilus</i> spp.	$3,90 \pm 1,15$	$4,16 \pm 0,83$	$p = 0,1$
<i>Lactobacillus</i> spp.	$4,22 \pm 1,04$	$3,75 \pm 1,26$	$p = 0,46$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$4,20 \pm 0,24$	$3,10 \pm 0,14$	$p = 0,17$
<i>Ureaplasma parvum</i>	$4,20 \pm 0,84$	$3,45 \pm 0,21$	$p > 0,05$

а секрет ПЖ исследуют реже, считая встречаемость микроорганизмов в различных биологических материалах одинаковой. Проведенное нами исследование демонстрирует статистически значимые различия в составе микробиоты секрета ПЖ и эякулята, что необходимо учитывать при выборе биоматериала для дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний придаточных половых желез. Особенность обследования больных с хроническим простатитом

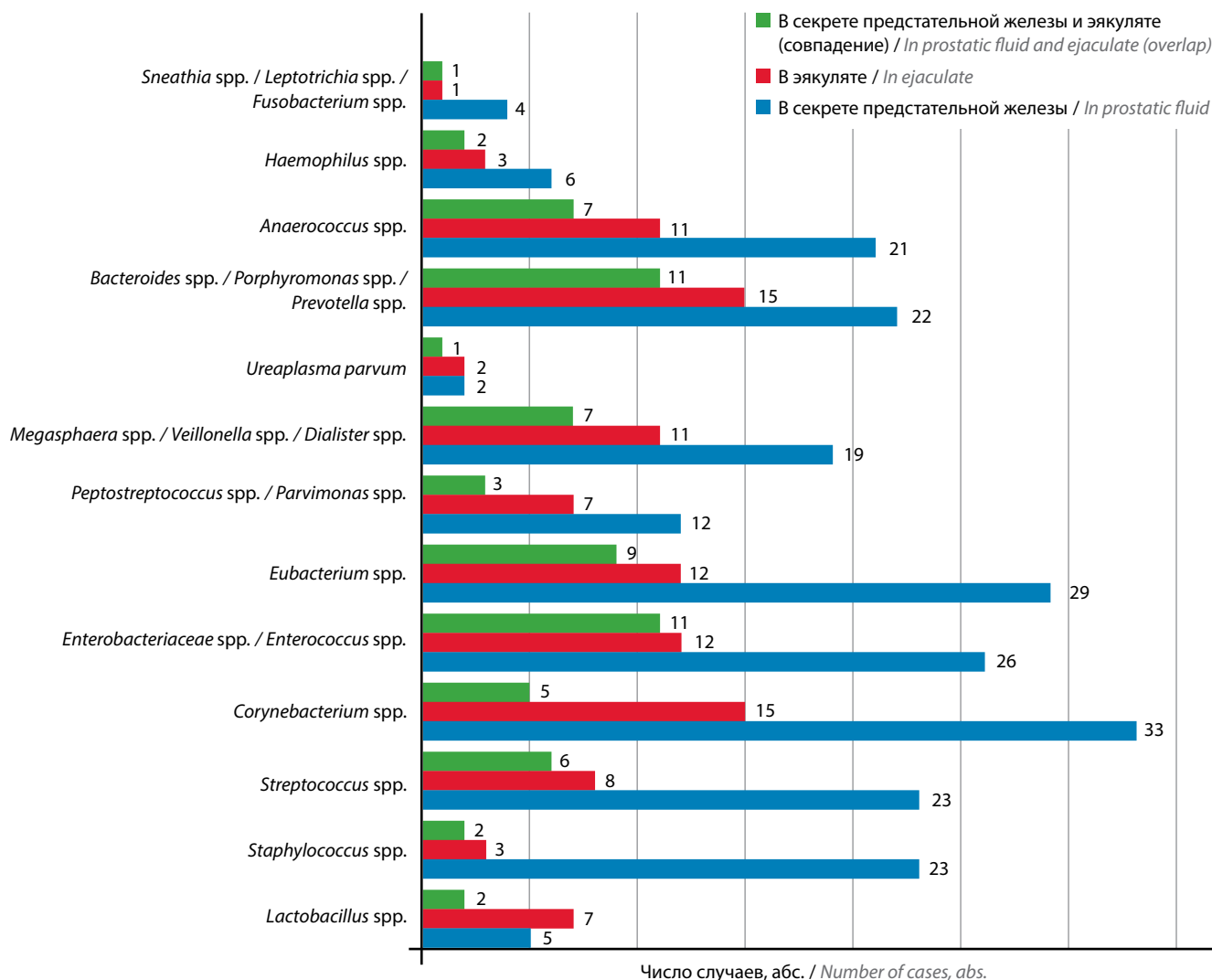


Рис. 2. Частота выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте (по результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени)

Fig. 2. Rate of microorganism detection in the prostatic fluid and ejaculate (the result of real-time polymerase chain reaction)

состоит в том, что для получения клинически значимых результатов требуется точное определение источника инфекционного процесса, для чего необходим анализ микробиоты и эякулята, и секрета ПЖ. Неоднородность микробиоты секрета ПЖ и эякулята, на наш взгляд, обусловлена, с одной стороны, разведением эякулята другими компонентами, входящими в его состав. С другой стороны, более низкий титр и меньшая частота выявления бактерий в эякуляте объясняется тем, что семенная жидкость, по сравнению с секретом ПЖ, имеет более выраженные анти-

бактериальные свойства. По-видимому, это связано с эволюционными процессами, так как это свойство эякулята снижает вероятность передачи партнерше, а следовательно, и плоду инфекционных агентов.

Заключение

Для полноценной диагностики этиологического фактора простатита и назначения этиотропной терапии в сложных клинических случаях целесообразно исследовать как эякулят, так и секрет ПЖ, поскольку микробиота данных биотопов различается.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Merino G., Carranza-Lira S., Murrieta S. et al. Bacterial infection and semen characteristics in infertile men. *Arch Androl* 1995;35(1):43–7. DOI: 10.3109/01485019508987852.
- Korrovits P., Punab M., Türk S., Mändar R. Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV category) prostatitis. *Eur Urol* 2006;50(6):1338–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.013.
- Chen Y., Li J., Hu Y. et al. Multi-factors including inflammatory/immune, hormones, tumor-related proteins and nutrition associated with chronic prostatitis NIH IIIa+b and IV based on FAMHES project. *Sci Rep* 2017;7(1):9143. DOI: 10.1038/s41598-017-09751-8.
- Krieger J.N., Jacobs R.R., Ross S.O. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? *J Urol* 2000;164(5):1554–8.
- Фаниев М.В., Шевченко Н.П., Кадыров З.А. Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(3):44–53. [Faniev M.V., Shevchenko N.P., Kadyrov Z.A. Modern strategies of infertile male's treatment with chronical bacterial prostatitis on the stage of preconception predation in protocols of auxiliary reproductive technologies. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(3):44–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-44-53.
- Schuppe H.C., Pilatz A., Hossain H. et al. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(19):339–46. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0339.
- Rehewy M.S., Hafez E.S., Thomas A., Brown W.J. Aerobic and anaerobic bacterial flora in semen from fertile and infertile groups of men. *Arch Androl* 1979;2(3):263–8. DOI: 10.3109/01485017908987323.
- Ricci S., De Giorgi S., Lazzeri E. et al. Impact of asymptomatic genital tract infections on *in vitro* fertilization (IVF) outcome. *PLoS One* 2018;13(11):e0207684. DOI: 10.1371/journal.pone.0207684.
- Studies on men's health and fertility. Ed. by A. Agarwal, R.J. Aitken, J.G. Alvarez. New York: Human Press, 2012. Pp. 564–566.
- Weidner W., Jantos C., Schiefer H.G. et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991;26(3):173–83. DOI: 10.3109/01485019108987640.
- Magri V., Wagenlehner F.M., Montanari E. et al. Semen analysis in chronic bacterial prostatitis: diagnostic and therapeutic implications. *Asian J Androl* 2009;11(4):461–77. DOI: 10.1038/aja.2009.5.
- Nickel J.C. Recommendations for the evaluation of patients with prostatitis. *World J Urol* 2003;21(2):75–81. DOI: 10.1007/s00345-003-0328-1.
- Magri V., Boltri M., Cai T. et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019;90(4):227–48. DOI: 10.4081/aiua.2018.4.227.
- Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар. М.: Медфорум, 2018. 544 с. [Urology. Russian clinical guidelines. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2018. 544 p. (In Russ.)].
- Андрология для урологов. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум-Альфа, 2019. 424 с. [Andrology for urologists. Ed. by P.A. Shcheplev. Moscow: Medforum-Alpha, 2019. 424 p. (In Russ.)].
- Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyère F. et al. Urological infections. [European Association of Urology guideline]. 2019. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#6>.
- Nickel J.C., Shoskes D., Wang Y. et al. How does the pre-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176(1):119–24. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00498-8.
- McNaughton Collins M., Fowler F.J. Jr, Elliott D.B. et al. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology* 2000;55(3):403–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00536-1.
- Lin H.P., Lu H.X. [Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(7):628–31. (In Russ.)].
- Budia A., Luis Palmero J., Broseta E. et al. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):326–31. DOI: 10.1080/00365590600748247.
- Kiessling A.A., Desmarais B.M., Yin H.Z. et al. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertil Steril* 2008;90(5):1744–56. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.083.
- Mändar R., Punab M., Korrovits P. et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int J Urol* 2017;24(3):211–6. DOI: 10.1111/iju.13286.
- Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(2):40–7. [Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I. Comparative analysis of cell culture and molecular genetic testing of semen microbiota in male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):40–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-40-47.
- Ворошила Е.С., Зорников Д.Л., Паначева Е.А. Сравнительное исследование микробиоты эякулята методом количественной ПЦР и культуральным методом. *Вестник РГМУ* 2019;(1):44–9. [Voroshilina E.S., Zornikov D.L., Panacheva E.A. Evaluation of the ejaculate microbiota by real-time PCR and culture-based technique. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU* 2019;(1):44–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.009.
- Липова Е.В., Чекмарев А.С., Болдырева М.Н. Новый метод диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта у мужчин (тест «Андрофлор®», «Андрофлор®Скрин»). М., 2017. 48 с. [Lipova E.V., Chekmarev A.S., Boldyreva M.N. New method for diagnostics of infectious-inflammatory diseases of the lower urinary tract in men (test "Agroflor®", "Agroflor®Screen"). Moscow, 2017. 48 p. (In Russ.)].



Вклад авторов

Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

В.В. Гетьман: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.Т. Постовойтенко: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Д.М. Рысев: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.С. Галкина: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

V.V. Getman: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.T. Postovoytenko: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

D.M. Rysev: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.S. Galkina: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Почерников/D.G. Pochernikov: <https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24>

В.В. Гетьман/V.V. Getman: <https://orcid.org/0000-0002-6321-6883>

Н.Т. Постовойтенко/N.T. Postovoytenko: <https://orcid.org/0000-0001-7573-6942>

Д.М. Рысев/D.M. Rysev: <https://orcid.org/0000-0003-0882-5077>

И.С. Галкина/I.S. Galkina: <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Перспективы системной энзимотерапии при мужском иммунном бесплодии

С.Н. Калинина, Д.Г. Кореньков, В.Н. Фесенко, Т.Н. Назаров

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

Контакты: Светлана Николаевна Калинина Kalinina_sn@mail.ru

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность лекарственных препаратов для системной энзимотерапии «Вобэнзим», «Флогэнзим» и биологически активной добавки к пище «Спермстронг» в лечении иммунного бесплодия.

Материалы и методы. Обследованы 64 мужчины с иммунным бесплодием, высокими уровнями антиспермальных антител (АСА) в эякуляте, сыворотке крови и репродуктивными нарушениями. Пациенты были распределены по 2 группам. В течение 8 нед 32 пациента 1-й группы получали лекарственные препараты для системной энзимотерапии в сочетании с многокомпонентной биологически активной добавкой к пище «Спермстронг» (комбинированная терапия), а 32 пациента 2-й группы получали только «Спермстронг» (монотерапия). Эффективность лечения оценивали по изменению объема эякулята, концентрации, подвижности, морфологии сперматозоидов через 4 и 8 нед.

Результаты. Выявлено увеличение объема эякулята у пациентов, получавших комбинированную терапию и принимавших только «Спермстронг», соответственно на 19,0 и 10,0 % через 4 нед лечения и на 42,9 и 15,0 % через 8 нед. Средняя концентрация сперматозоидов статистически значимо увеличилась только у пациентов, проходивших комбинированную терапию (на 55,4 % через 8 нед лечения, $p < 0,05$). Подвижность сперматозоидов увеличилась в большей степени после комбинированной терапии (на 11,9 и 129,8 % через 4 и 8 нед соответственно). Уменьшение доли патологически измененных форм сперматозоидов на фоне комбинированного лечения происходило несколько быстрее, чем на фоне монотерапии «Спермстронгом»: через 4 нед — на 12,2 и 0,3 % соответственно, через 8 нед — на 24,8 и 6,5 %. Уровень АСА класса IgG в эякуляте после комбинированного лечения снизился через 4 и 8 нед соответственно на 26,3 и 59,0 %, а после монотерапии «Спермстронгом» — на 3,4 и 13,2 %. Уровень АСА классов IgG/IgM в сыворотке крови снизился статистически значимо только у пациентов, проходивших комбинированную терапию (на 36,4 и 76,5 % через 4 и 8 нед соответственно, $p < 0,05$). При лечении в обеих группах ни у одного пациента не зарегистрировано побочных эффектов.

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что назначение комбинированной терапии препаратами «Вобэнзим», «Флогэнзим» и «Спермстронг» статистически значимо снижает уровень АСА и повышает эффективность лечения бесплодия у мужчин.

Ключевые слова: мужское иммунное бесплодие, антиспермальные антитела, системная энзимотерапия, вобэнзим, флогэнзим, антиоксидант, спермстронг, лечение

Для цитирования: Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Фесенко В.Н., Назаров Т.Н. Перспективы системной энзимотерапии при мужском иммунном бесплодии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):49–59.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-49-59



Prospects of systemic enzyme therapy for treatment of male immune infertility

S.N. Kalinina, D.G. Korenkov, V.N. Fesenko, T.N. Nazarov

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

The study objective is to evaluate the effectiveness and safety of systemic enzyme therapy drugs (Wobenzym, Phlogenzym) and the natural complex of multi-component dietary supplement Spermstrong in the treatment of immune infertility.

Materials and methods. Sixty-four men with immune infertility, high levels of antisperm antibodies (ASA) in ejaculate, serum and reproductive disorders were examined. All patients were divided into 2 groups. For 8 weeks, 32 patients in the group 1 received systemic enzyme therapy drugs in combination with a natural complex of multi-component dietary supplement Spermstrong (combined therapy), and 32 patients of the group 2 received only Spermstrong (monotherapy), and their comparative assessment was carried out. Immediate results of treatment were evaluated 4 weeks later and remote 8 weeks after treatment.

Results. Increased ejaculate volume was observed in patients receiving combination therapy and Spermstrong only: by 19.0 and 10.0 %, respectively, after 4 weeks of treatment and by 42.9 and 15.0 % after 8 weeks. Mean sperm count increased only in patients receiving combination therapy (by 55.4 % after 8 weeks of treatment, $p < 0.05$). Sperm motility increased more after combination therapy (by 11.9 and



129.8 % after 4 and 8 weeks, respectively). Decrease in abnormal spermatozoa was slightly faster for combination treatment compared to Sperstrong monotherapy: after 4 weeks by 12.2 and 0.3 %, respectively, after 8 weeks by 24.8 and 6.5 %. The level of ASA IgG in the ejaculate decreased by 26.3 and 59.0 % after 4 and 8 weeks of combination treatment, and by 3.4 and 13.2 % after Sperstrong monotherapy. Serum level of ASA IgG/IgM significantly decreased only in patients receiving combination therapy (by 36.4 and 76.5 % after 4 and 8 weeks, respectively, $p < 0.05$). No adverse effects were observed in patients in both treatment groups.

Conclusion. The results confirm that the use of combination therapy with Wobenzym, Phlogenzym and Sperstrong statistically significantly reduced ASA levels and increased the effectiveness of treatment.

Key words: male immune infertility, antisperm antibodies, systemic enzyme therapy, Wobenzym, Phlogenzym, antioxidant, Sperstrong, treatment

For citation: Kalinina S.N., Korenkov D.G., Fesenko V.N., Nazarov T.N. Prospects of systemic enzyme therapy for treatment of male immune infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(1):49–59. (In Russ.).

Введение

В настоящее время актуальной проблемой остается сохранение репродуктивного здоровья мужчин фертильного возраста, поскольку принимаемые действующей системой здравоохранения меры недостаточны [1]. Под бесплодием понимают ненаступление беременности в течение 1 года у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства. На данный момент в среднем каждая 7-я пара в мире бесплодна, и в половине случаев это обусловлено нарушением репродуктивной функции мужчины [2–10]. Около 15 % пар в связи с ненаступлением беременности в течение 1 года нуждаются в медицинской помощи, причем в половине случаев по поводу мужского бесплодия [11]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в последнее время заметна общая тенденция к снижению качества фертильного эякулята; особенное внимание привлекает плохое качество сперматозоидов, которое становится причиной не только отсутствия беременности, но и нарушений развития плода, врожденных аномалий у детей [3, 4]. По статистике, в России около 17 % браков являются бесплодными, и каждая 6-я супружеская пара сталкивается с трудностями при попытках зачатия в тот или иной период.

Мужское бесплодие — многофакторное заболевание, при котором нарушаются не только половая, репродуктивная, гормональная, копулятивная функции, но и работа нервной, кровеносной, иммунной систем [5]. К этиопатогенетическим факторам снижения мужской фертильности эксперты Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) относят: аномалии мочеполовых органов, злокачественные опухоли, инфекции мочеполовой системы, варикоцеле, генетические и иммунологические нарушения [5]. Эксперты ВОЗ считают факторами риска нарушения мужской фертильности воспалительные заболевания добавочных половых желез (простатиты, эпидидимиты), обусловленные инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), которые влияют на секреторную функцию добавочных половых желез, снижают выработку лимонной кислоты, фосфатазы,

цинка, фруктозы и приводят к секреторному, экскреторному, иммунному мужскому бесплодию, нарушению гематотестикулярного барьера и выработке антиспермальных антител (АСА), что требует длительного лечения, иногда с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (БРТ) [12–14]. Микроорганизмы при заболеваниях, передаваемых половым путем, выходят в клеточное пространство, достигают тазовых, преаортальных лимфатических узлов, контактируют с лимфоцитами периферической крови, адсорбируются на мембранах клеток эпителия, сперматозоидах, проникают в секрет предстательной железы (ПЖ), повышают уровень АСА в эякуляте, сыворотке крови, ухудшая сперматологические, репродуктивные показатели, но эти нарушения при лечении потенциально устранимы. Фактором риска развития мужского бесплодия при инфекционно-воспалительном процессе некоторые авторы считают присутствие в сперме *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, вируса герпеса, которые нарушают равновесие между процессами активации и апоптоза лейкоцитов в репродуктивной системе мужчины. Другим фактором риска называют гиперпродукцию активных форм кислорода, что приводит к нарушению дренажной функции семенных пузырьков, фиброзу ПЖ [15, 16].

Один из известных иммунологических факторов, препятствующих оплодотворению, — повышенная продукция АСА. Они усиливают агглютинацию сперматозоидов и склеивают их головки, что препятствует их продвижению через канал шейки матки и блокирует капацитацию [17–21]. Повышенная продукция АСА может быть связана с наличием воспалительных процессов в женском генитальном тракте. АСА — это группа антител к антигенам мембраны и различным органеллам сперматозоидов; они выявляются у 7–15 % бесплодных мужчин, причем чаще в эякуляте (класса IgG), чем в сыворотке крови (классов IgG и IgM). АСА покрывают различные части сперматозоида и нарушают его подвижность. АСА класса IgG появляются в семенной жидкости вследствие трансудации из системы циркуляции крови в ПЖ, а АСА



классов IgA и IgM возникают в результате интратестикулярного и/или эпидидимального синтеза. Ухудшение проницаемости гематотестикулярного барьера, образованного собственной оболочкой семенных канальцев и цитоплазмой клеток Сертоли, ведет к высокому содержанию в сперме АСА к сперматогенному эпителию семенных канальцев уже на последней стадии сперматогенеза (стадии образования сперматид, сперматозоидов). АСА блокируют эти клетки, нарушают их трофику и в дальнейшем подвижность сперматозоидов, препятствуют их проникновению в цервикальную слизь, ухудшают фертильность, что требует длительного лечения, иногда с привлечением ВРТ [22, 23]. Если более 50 % сперматозоидов покрыты АСА, то правомочна постановка диагноза мужского иммунного бесплодия, особенно при отсутствии беременности в паре в течение 1 года половой жизни без контрацепции. Определение уровня АСА входит в перечень тестов для диагностики мужского и женского бесплодия.

Все вышеперечисленное снижает концентрацию сперматозоидов, ухудшает их подвижность и морфологию, приводит к их агглютинации, ослабляет их способность проникать в яйцеклетку и оплодотворять ее [22, 24].

Лечение мужского иммунного бесплодия остается сложной задачей. Важно устранить этиологические и патогенетические факторы развития аутоиммунных процессов в половой системе мужчины: ИППП, воспалительные заболевания мужских половых органов на фоне этих инфекций, варикоцеле, переохлаждение и перегревание, орхит, травмы органов мошонки, обструкцию семявыносящих протоков, производственные вредности, женский иммунный фактор [25]. Однако иногда даже при устранении этиопатогенетических факторов трудно остановить аутоиммунный процесс, поэтому необходимы лекарственные средства или ВРТ: экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку и др. При покрытии АСА более чем 50 % сперматозоидов в эякуляте беременность будет затруднена, но, по данным исследований, снизить агрессию мужских и женских АСА более чем в 40 % случаев может интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку. Попытки назначения при мужском иммунном бесплодии гонадотропинов, антиэстрогенов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, α -адреноблокаторов, растительных препаратов оказались безуспешными; даже кортикостероиды были недостаточно эффективны и вызывали большое количество побочных эффектов. Некоторые авторы отметили положительный эффект высоких доз энзимов (например, 12–18 таблеток «Вобэнзима» в сутки), которые снижали уровень АСА в эякуляте, не вызывая побочных явлений [26].

Проблема лечения мужского иммунного бесплодия сложна, многогранна, недостаточно изучена, фактически является междисциплинарной и находится на стыке урологии, андрологии, микробиологии, эндокринологии, репродуктологии. В настоящее время остается актуальным лечение мужского иммунного бесплодия фармакологическими средствами, которые были бы наиболее безопасны и действенны и не имели бы побочных эффектов. Такими средствами могут быть энзимы. Системная энзимотерапия (СЭТ), внедренная в клиническую практику за рубежом более 25 лет тому назад немецкими учеными М. Вольфом и К. Рансбергером, оказалась востребованной и в нашей стране. Известно свыше 3500 энзимов (протеолитических ферментов), которые представляют собой белковые вещества, синтезируемые любой живой клеткой и служащие биологическими катализаторами. Они присутствуют в крови здоровых людей как факторы защиты, профилактики и оказывают благоприятное влияние на течение многих воспалительных, опухолевых, дегенеративных процессов, которые ускоряют реакции организма и поддерживают жизнь. СЭТ относят к перспективным методам лечения и профилактики широкого спектра заболеваний. Комбинация высокоактивных гидролитических энзимов (ферментов) растительного и животного происхождения действует на физиологические и патофизиологические процессы организма, ослабляя иммунно-воспалительные реакции, в том числе при мужском иммунном бесплодии [27–29].

Всасывание энзимов начинается в тонком кишечнике путем резорбции (пиноцитоза) — это универсальный способ питания растительных и животных клеток. Через межклеточные промежутки энзимы поступают в сосудистую систему. Через специфические энтероциты (М-клетки), макрофаги, Т- и В-лимфоциты, которые контролируют энзимные комплексы, обладающие чужеродными для организма антигенными свойствами, энзимы воздействуют на иммунитет, реологические свойства крови, метаболизм и гомеостаз в целом. В дальнейшем энзимы, проходя по сосудам, накапливаются в зоне патологического процесса, оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторично-анальгезирующее действие.

Одними из лекарственных препаратов для СЭТ являются «Вобэнзим», «Флогэнзим» (Мукос Фарма, Германия). Эти препараты представляют собой комплекс протеолитических ферментов, состоящий из энзимов растительного (папаин, бромелаин) и животного (трипсин, липаза, амилаза, химотрипсин, панкреатин, рутин) происхождения. Они оказывают иммуномодулирующее действие и показаны при ИППП и их осложнениях: простатитах, везикулитах,



эпидидимитах, мужском иммунном бесплодии. Они снижают концентрацию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, устраняют иммунодефицитные и аутоиммунные состояния, удаляют из кровотока иммунные комплексы, токсины, образующиеся при воспалительном процессе, регулируют обменные процессы, улучшают эластичность кровеносных сосудов, повышают проницаемость капиллярных мембран. Достоинства этих препаратов — доказанные 60-летним опытом применения эффективность и безопасность. Эти препараты не обладают токсичными, тератогенными, мутагенными свойствами, не вызывают привыкания, синдрома отмены, не угнетают выработку собственных ферментов организма, не требуют лабораторного контроля и совместимы с различными лекарственными препаратами. Энзимы противопоказаны при гемофилии, тромбоцитопении, индивидуальной непереносимости любого из компонентов препарата. Из побочных эффектов отмечают послабление стула, метеоризм, чувство переполнения желудка, аллергические реакции.

В последние годы акцентируется внимание на роли окислительного стресса в формировании мужского бесплодия. По данным научной литературы, одним из патогенетических факторов риска снижения мужской фертильности, является гиперпродукция активных форм кислорода, к которым относят оксид азота и свободные радикалы, повреждающие ДНК хромосом и мембраны сперматозоидов, инициирующие их апоптоз, что приводит к снижению концентрации сперматозоидов, ухудшению их подвижности и оплодотворяющей способности, что и называют окислительным стрессом сперматозоидов. Частота окислительного стресса варьирует от 30 до 80 %. Антиоксидантными свойствами обладают витамины А, Е, С, микроэлементы селен и цинк, карнитины, пентоксифиллин, растительные биофлавоноиды [30, 31]. По данным M.G. Showell и соавт., эффективность антиоксидантных препаратов зависит от их качественного и количественного состава. Эти авторы выполнили анализ результатов 48 исследований (с участием 4179 субфертильных мужчин), в которых сравнивали монокомпонентные и комбинированные антиоксиданты между собой, с плацебо и отсутствием лечения. Авторы сделали вывод, что антиоксиданты могут повысить эффективность прегравидарной подготовки у субфертильных мужчин. Они считают, что антиоксиданты должны назначаться с определенной осторожностью и что необходимы дальнейшие исследования для выбора оптимального препарата. Вероятность наступления клинической беременности при отсутствии приема антиоксидантов составляла 6 %, а после приема антиоксидантов варьировала от 11 до 28 % [32]. Некоторые авторы для профилактики и лечения мужского бесплодия, вызванного окислительным стрес-

сом, часто применяют в режиме монотерапии или в комбинации с антиоксидантами цинк, селен, фолиевую кислоту, витамины Е, С, карнитины, N-ацетил-L-цистеин, коэнзим Q₁₀ и ликопин [33–35].

В состав многокомпонентной биологически активной добавки к пище «Спермстронг» («ВИС», Россия) входят 10 компонентов, обладающих синергизмом и антиоксидантными свойствами: L-аргинин, L-карнитин, экстракт астрагала, селен, витамины С, Е, В₅, В₆, сульфат цинка, глюконат марганца, которые могут улучшить сперматологические показатели бесплодного мужчины: увеличить концентрацию сперматозоидов, повысить их подвижность и оплодотворяющую способность, усилить кровоток в органах малого таза, а также защитить от повреждающего действия свободных радикалов. Этот антиоксидантный комплекс может снизить риск окислительного стресса сперматозоидов, стимулируя сперматогенез.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность лекарственных препаратов «Вобэнзим», «Флогэнзим» в комбинации с биологически активной добавкой к пище «Спермстронг» в лечении иммунного бесплодия.

Материалы и методы

Пациенты были обследованы в консультативно-диагностическом центре урологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, расположенном в Александровской больнице (которая является базой кафедры урологии того же университета), и в прикрепленных поликлиниках с декабря 2018 г. по сентябрь 2019 г. В исследование вошли 64 бесплодных мужчины в возрасте от 23 до 45 лет (средний возраст 34 года), которые жаловались на ненаступление у жены или сексуальной партнерши беременности в течение срока от 1 до 3–5 лет и нарушение параметров спермограммы, повышение в эякуляте и сыворотке крови уровня АСА. Все пациенты ранее лечились в различных медицинских учреждениях по поводу хронического простатита, хронического эпидидимита, обусловленных хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной, герпетической инфекцией, которая перед настоящим исследованием была исключена. Жены и половые партнерши одновременно проходили обследование и лечение в женских консультациях.

Критерии включения: возраст от 23 до 45 лет, бесплодие в браке в течение 1–5 лет, наличие изменений в спермограмме, отсутствие ИППП, патогенной микрофлоры в уретре, секрете ПЖ или в средней порции мочи после массажа, эякуляте, отсутствие лейкоцитоспермии, нормальное содержание лейкоцитов в секрете ПЖ, наличие АСА в эякуляте и сыворотке крови, отсутствие дефицита андрогенов.



Критерии исключения: наличие ИППП, заболеваний, передаваемых половым путем (простатит, эпидидимит, уретрит), венерических болезней, гипогонадизма, отита, крипторхизма, камней в ПЖ, концентрация сперматозоидов <5 млн/мл, наличие обструктивной азооспермии, аномалий половых органов (отсутствие *ductus deferens*), стриктур уретры, травмы органов мошонки, варикоцеле, уровень простатического специфического антигена >4 нг/мл, наличие сахарного диабета, психических заболеваний, прием гормональных препаратов.

Пациенты были распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли 32 (50 %) пациента, которым была назначена комбинированная терапия: СЭТ + прием «Спермстронга». В первые 2 нед лечения эти пациенты принимали препарат «Вобэнзим» перорально по 5 драже 3 раза в день и препарат «Флогэнзим» по 3 драже 3 раза в день, далее в течение 6 нед — «Вобэнзим» по 3 драже 3 раза в день и «Флогэнзим» по 2 драже 3 раза в день. Одновременно в течение 8 нед они принимали «Спермстронг» по 1 капсуле 2 раза в день. Во 2-ю группу вошли 32 (50 %) пациента, которые принимали только «Спермстронг» в аналогичной дозе в течение 8 нед. На период лечения супружеским парам рекомендовали применять презерватив во время полового акта, чтобы создать барьер между спермой (сперматозоидами) и влагалищным, шеечным секретом (яйцеклеткой) во избежание попадания АСА.

Все пациенты проходили клиническое обследование, включающее сбор анамнеза (данных о длительности бесплодия, первичного или вторичного, ранее перенесенных заболеваний, операциях, травмах, возрасте супруги, половой партнерши, состоянии ее репродуктивной системы, профессиональных и других вредностях), общий осмотр, физикальное обследование. Проводили общий анализ мочи, клинический и биохимический анализ крови (с определением уровня холестерина, глюкозы, половых и гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, общего тестостерона, пролактина, эстрадиола, тироксина), простатического специфического антигена. Эякулят исследовали с помощью счетной камеры Маклера в соответствии с руководством ВОЗ 2010 г., включая определение макро- и микроскопических показателей до, в процессе и после лечения: объема, концентрации, подвижности, морфологии сперматозоидов, наличия их агглютинации, количества лейкоцитов. Определяли содержание сперматозоидов, покрытых АСА класса IgG, в эякуляте с помощью MAR-теста (норма 0,0–50,0 %), а также содержание АСА классов IgG/IgM (обладающих более высокой агглютинирующей способностью по сравнению с АСА класса IgA) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (норма 0,0–150,0 МЕ/мл).

Перед лечением у всех пациентов исключены ИППП, патогенная и условно-патогенная микрофлора в клиническом материале, полученном из уретры, в бактериологических посевах средней порции мочи после массажа ПЖ, в секрете ПЖ, эякуляте методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Выполняли пальцевое ректальное исследование ПЖ, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ с доплерографией и ультразвуковое исследование органов мошонки. Микроскопическое исследование секрета ПЖ, эякулята проводили с помощью бинокулярного микроскопа при увеличении в 400 раз. У некоторых жен, сексуальных партнерш пациентов для определения пенетрационной совместимости брали пробу Шуварского—Симса—Хунера (посткоитальный тест): исследовали секрет шейки матки через 2–4 ч после коитуса в дни, предшествующие овуляции. Результат пробы считали положительным, если микроскопически определяли до 20–25 слабоподвижных сперматозоидов, отрицательным — если сперматозоиды присутствовали, но были неподвижными. Пробу Курцрока—Миллера выполняли в овуляторный период (каплю спермы мужа и каплю секрета шейки матки покрывали покровным стеклом так, чтобы они только соприкасались, и проводили микроскопию). Результат пробы считали положительным, если сперматозоиды проникали через границу биологических жидкостей, но слабо двигались, отрицательным — если сперматозоиды проникали в секрет шейки матки, но в течение 2 ч были неподвижными. У некоторых пациентов 1-й и 2-й групп исследовали клеточный и гуморальный иммунитет, интерфероновый статус. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Для математической обработки данных использовалась программа Microsoft Excel 2013. Результаты были обработаны общепринятыми статистическими методами с вычислением среднего значения и его ошибки, доверительного интервала при доверительной вероятности $\alpha = 0,95$ (вероятность ошибки $p < 0,05$). В целях проверки статистической значимости различий между выборками вычисляли t-критерий Стьюдента.

Результаты

У всех пациентов до лечения уровень половых и гонадотропных гормонов находился в пределах нормы. В секрете ПЖ, эякуляте наблюдалось нормальное содержание лейкоцитов с незначительным уменьшением числа лецитиновых зерен. Уровень простатического специфического антигена у пациентов обеих групп был ниже 2 нг/мл.

На фоне проведенного лечения в группе пациентов, проходивших комбинированную терапию («Вобэнзим», «Флогэнзим» + «Спермстронг»), статистически

Таблица 1. Динамика сперматологических показателей мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией, $M \pm m$

Table 1. Dynamics of sperm characteristics in males with infertility receiving Spermstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy, $M \pm m$

Показатель Characteristic	Норма [4] Normal [4]	1-я группа (n = 32) Group 1 (n = 32)			2-я группа (n = 32) Group 2 (n = 32)		
		до лечения pre-treatment	через 4 нед after 4 weeks	через 8 нед after 8 weeks	до лечения pre-treatment	через 4 нед after 4 weeks	через 8 нед after 8 weeks
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	1,5	2,1 $\pm$ 1,1	2,5 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 1,2	2,2 $\pm$ 1,1	2,3 $\pm$ 1,1
Концентрация сперматозоидов, 10 ⁶ /мл Sperm count, 10 ⁶ /ml	15	36,8 $\pm$ 7,9	37,2 $\pm$ 7,7	57,2 $\pm$ 6,2*	35,9 $\pm$ 8,1	36,0 $\pm$ 8,0	38,1 $\pm$ 8,0
Доля сперматозоидов категорий А + В (с прогрессивной подвижностью), % Fraction of category A + B sperm (with progressive motility), %	≥ 32	21,8 $\pm$ 9,9	24,4 $\pm$ 9,7	50,1 $\pm$ 9,4*	20,9 $\pm$ 9,9	22,8 $\pm$ 9,9	26,9 $\pm$ 9,8
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Fraction of sperm with normal morphology	≥ 50 (58)	76,2 $\pm$ 10,1	66,9 $\pm$ 0,8	57,3 $\pm$ 8,4	75,1 $\pm$ 10,9	74,9 $\pm$ 10,9	70,2 $\pm$ 10,0

*Различия с показателями до лечения статистически значимы ($p < 0,05$).

*Significant difference compared to pre-treatment values ($p < 0.05$).

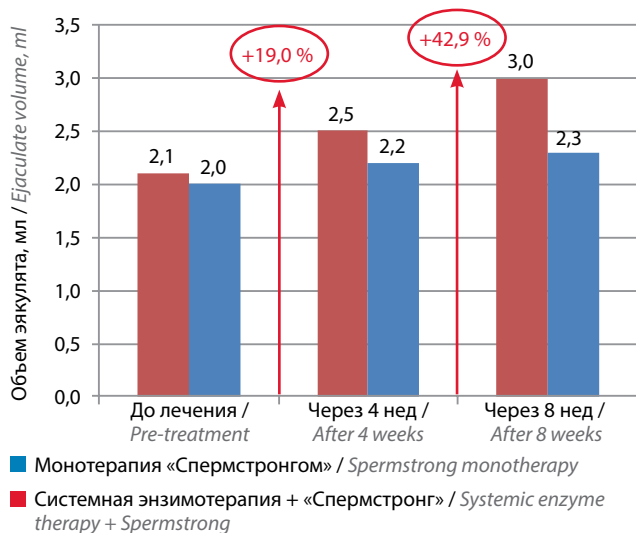


Рис. 1. Изменение объема эякулята на фоне лечения у мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией

Fig. 1. Changes in ejaculate volume during treatment in males with infertility receiving Spermstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy

значимо увеличился объем эякулята — с 2,1 до 2,5 мл (+19,0 %) через 4 нед лечения и до 3,0 мл (+42,9 %) через 8 нед. В группе пациентов, принимавших только «Спермстронг», объем эякулята увеличился в меньшей степени — с 2,0 до 2,2 мл (+10,0 %) через 4 нед и до 2,3 мл (+15,0 %) через 8 нед (табл. 1, рис. 1).

После комбинированной терапии («Вобэнзим», «Флогэнзим» + «Спермстронг») средняя концентра-

ция сперматозоидов увеличилась с 36,8 до 37,2 млн/мл (+1,1 %) через 4 нед и до 57,2 млн/мл (+55,4 %) через 8 нед. В группе пациентов, принимавших только «Спермстронг», значительного повышения этого показателя не наблюдалось: исходный уровень — 35,9 млн/мл, через 4 нед — 36,0 млн/мл (+0,3 %), через 8 нед — 38,1 млн/мл (+6,1 %). Статистически значимым было увеличение средней концентрации сперматозоидов только в 1-й группе пациентов после 8 нед лечения ($p < 0,05$) (рис. 2).

Улучшение подвижности сперматозоидов было более выраженным у пациентов 1-й группы: доля подвижных сперматозоидов составила до начала лечения 21,8 %, через 4 нед — 24,4 % (+11,9 %), через 8 нед — 50,1 % (+129,8 %), т.е. увеличилась в 2,5 раза (табл. 1, рис. 3).

В 1-й группе уменьшение доли патологически измененных форм сперматозоидов происходило несколько быстрее, чем во 2-й группе. Этот показатель до начала лечения превышал норму и составлял 76,2 %, через 4 нед он уменьшился до 66,9 % (–12,2 %), а через 8 нед снизился до допустимой нормы 57,3 % (–24,8 %); во 2-й группе исходно этот показатель составлял 75,1 %, через 4 нед — 74,9 % (–0,3 %), а через 8 нед он снизился только до 70,2 % (–6,5 %) (рис. 4).

Пробы Шуварского–Симса–Хунера и Курцрока–Миллера до лечения у 20 пациентов обеих групп давали слабopоложительный результат, т.е. при микроскопии в посткоитальной шеечной слизи обнаружено до 15 слабopодвижных сперматозоидов, и не все они проникали через границу спермы и секрета шейки

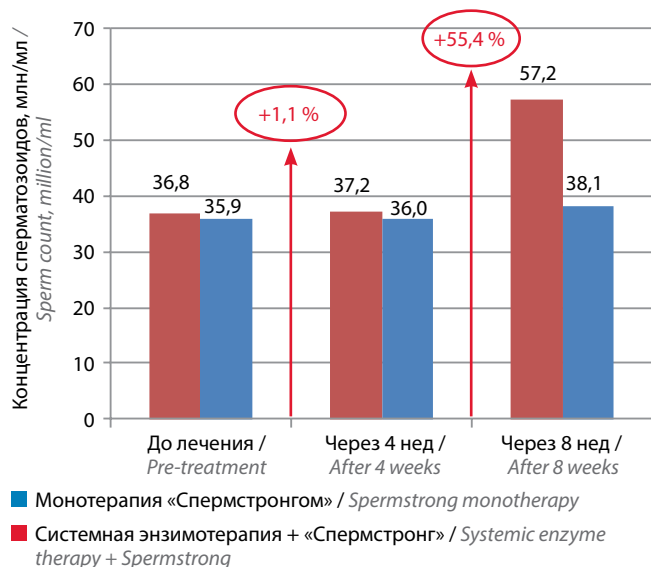


Рис. 2. Изменение концентрации сперматозоидов на фоне лечения у мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией

Fig. 2. Changes in sperm count during treatment in males with infertility receiving Spermsstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy

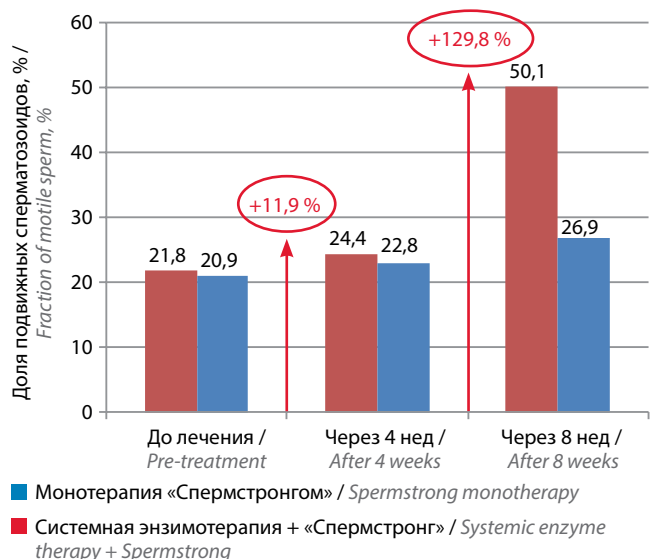


Рис. 3. Изменение доли подвижных сперматозоидов на фоне лечения у мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией

Fig. 3. Changes in fraction of motile sperm in males with infertility receiving Spermsstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy

матки. До начала лечения в эякуляте пациентов обеих групп выявлена агглютинация сперматозоидов.

Уровень АСА класса IgG у пациентов, проходивших комбинированную терапию («Вобэнзим», «Флогэнзим» + «Спермстронг»), до начала лечения состав-

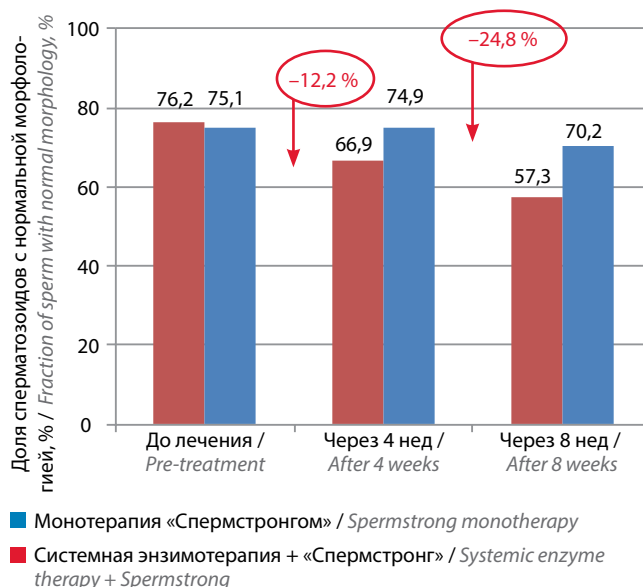


Рис. 4. Изменение доли сперматозоидов с нормальной морфологией на фоне лечения у мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией

Fig. 4. Changes in fraction of sperm with normal morphology in males with infertility receiving Spermsstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy

лял 25,1 %, а через 4 нед снизился до 18,5 % (-26,3 %), через 8 нед – до 10,3 % (-59,0 %), т.е. более чем в 2 раза. В группе пациентов, принимавших только «Спермстронг», средний уровень АСА класса IgG в эякуляте до начала лечения составлял 23,5 %, через 4 нед снизился незначительно – до 22,7 % (-3,4 %), через 8 нед – до 20,4 % (-13,2 %) (табл. 2, на рис. 5а).

Средний уровень АСА классов IgG/IgM в сыворотке крови в группе пациентов, проходивших комбинированную терапию («Вобэнзим», «Флогэнзим» + «Спермстронг»), до начала лечения составлял 13,2 МЕ/мл, через 4 нед снизился до 8,4 МЕ/мл (-36,4 %), через 8 нед – до 3,1 МЕ/мл (-76,5 %), т.е. в 4 раза. У пациентов, принимавших только «Спермстронг», уровень АСА классов IgG/IgM в сыворотке крови до начала лечения составлял 11,8 МЕ/мл, через 4 нед умеренно снизился до 10,6 МЕ/мл (-10,2 %), через 8 нед – до 9,7 (-17,8 %) МЕ/мл (табл. 2, рис. 5б). Статистически значимыми оказались различия уровня АСА в эякуляте и сыворотке крови до начала лечения, через 4 нед и через 8 нед лишь в группе пациентов, проходивших комбинированное лечение («Вобэнзим», «Флогэнзим» + «Спермстронг») ($p < 0,05$).

У пациентов, принимавших только «Спермстронг», высокое содержание АСА выявлено как в эякуляте, так и в сыворотке крови, т.е. у них сохранялось нарушение гематотестикулярного барьера, и поэтому им были рекомендованы ВРТ.

До лечения у части пациентов 1-й и 2-й групп в иммунограмме определено снижение уровня

Таблица 2. Динамика уровня антиспермальных антител в эякуляте и сыворотке крови мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией, $M \pm m$

Table 2. Dynamics of antisperm antibodies in the ejaculate and serum of males with infertility receiving Spermstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy, $M \pm m$

Показатель Characteristic	Норма Normal	1-я группа ($n = 32$) Group 1 ($n = 32$)			2-я группа ($n = 32$) Group 2 ($n = 32$)		
		до лечения pre-treatment	через 4 нед after 4 weeks	через 8 нед after 8 weeks	до лечения pre-treatment	через 4 нед after 4 weeks	через 8 нед after 8 weeks
Количество сперматозоидов, покрытых АСА класса IgG, %* IgG-bound spermatozoa, %*	0,0–50,0	25,1 $\pm$ 4,6	18,5 $\pm$ 3,9	10,3 $\pm$ 2,6**	23,5 $\pm$ 4,4	22,7 $\pm$ 4,0	20,4 $\pm$ 3,8
АСА классов IgG/IgM в сыворотке крови, МЕ/мл IgG/IgM ASA serum level, IU/ml	0,0–150,0	13,2 $\pm$ 3,1	8,4 $\pm$ 2,8	3,1 $\pm$ 1,5**	11,8 $\pm$ 2,9	10,6 $\pm$ 2,7	9,7 $\pm$ 2,4

*По результатам MAR-теста (реакции смешанной агглютинации). **Различия с показателями до лечения статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. АСА – антиспермальные антитела.

*Based on the results of the MAR test (mixed agglutination reaction). **Significant difference compared to pre-treatment values ($p < 0.05$).

Note. ASA – antisperm antibodies.

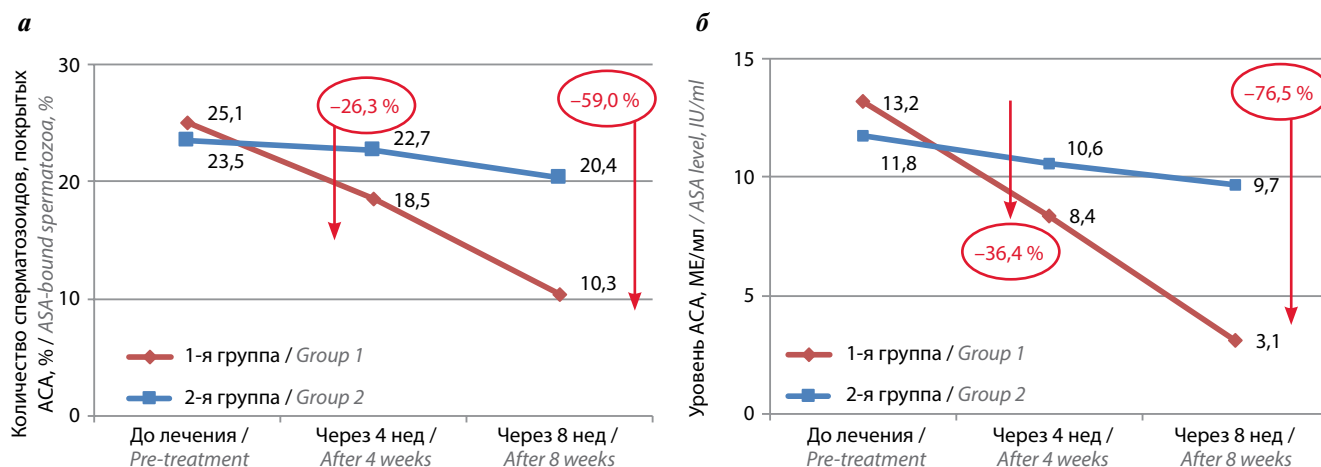


Рис. 5. Динамика уровня антиспермальных антител (АСА) в эякуляте (а) и сыворотке крови (б) у мужчин с бесплодием, принимавших биологически активную добавку «Спермстронг» в режиме монотерапии и в сочетании с системной энзимотерапией

Fig. 5. Dynamics of antisperm antibodies in the ejaculate (a) and serum (б) of males with infertility receiving Spermstrong dietary supplement as monotherapy or in combination with systemic enzyme therapy

Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов IgG. После окончания лечения у пациентов, получавших комбинацию препаратов «Вобэнзим», «Флогэнзим» и «Спермстронг», отмечено улучшение этих показателей.

При пальцевом ректальном исследовании у больных обеих групп ПЖ была безболезненной с участками рубцевания. По данным трансректального ультразвукового исследования и доплерографии до лечения ПЖ была диффузно-неоднородной консистенции с гипер- и гипоехогенными участками, несколько уменьшена в объеме (до 18–19 см³) с некоторым ослаблением кровотока в субкапсулярных и парауретральных артериях. Через 8 нед после комбинированного

лечения у всех пациентов 1-й группы наблюдалось увеличение участков ПЖ с однородной структурой, значительное (>50 %) уменьшение гиперэхогенных образований и улучшение кровотока в сосудах ПЖ. После лечения в обеих группах отмечено увеличение количества лецитиновых зерен в секрете ПЖ и эякуляте, что свидетельствовало об улучшении функциональной способности ПЖ. При осмотре и пальпации органов мошонки до лечения мы не обнаруживали признаков гипогонадизма и варикозно расширенных вен семенного канатика у пациентов обеих групп, но у отдельных пациентов отметили некоторое снижение тургора мошонки, пастозность яичек и придатков, что, вероятно, было связано с перенесенными ранее эпидидимитами, вызванными ИППП.

По результатам ультразвукового исследования яички и придатки были нормальных размеров (до 38–43 мм) с ровными контурами, мелкозернистой структурой, а у единичных пациентов выявлены небольшие кисты в головке придатка яичка диаметром <0,3 см, не требующие оперативного лечения. По данным доплерографии органов мошонки у некоторых пациентов обеих групп до лечения в тестикулярных артериях наблюдалось незначительное снижение скорости кровотока, что, видимо, связано с ранее перенесенными заболеваниями добавочных половых желез, вызванными ИППП. Через 8 нед после лечения, особенно у пациентов 1-й группы, увеличилась скорость кровотока в тестикулярных артериях.

Итак, в результате 8-недельного курса лечения произошло значительное улучшение сперматологических показателей у пациентов, прошедших комбинированное лечение («Вобэнзим», «Флогэнзим» + «Спермстронг»): увеличился объем эякулята, концентрация сперматозоидов, повысилась их подвижность, уменьшилось количество сперматозоидов с аномальной морфологией, снизился уровень АСА в эякуляте и сыворотке крови. Эти изменения были более выраженными, чем во 2-й группе. Пациентам 2-й группы рекомендовано применение ВРТ, эфферентных методов. После лечения у жен 5 пациентов 1-й группы наступила беременность. Ни у одного пациента в обеих группах не наблюдалось побочных реакций.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость, безопасность лекарственных препаратов для СЭТ «Вобэнзим», «Флогэнзим» в сочетании с биологически ак-

тивной добавкой к пище «Спермстронг» в лечении мужского иммунного бесплодия. Эффективность комбинированного лечения возрастала благодаря содержанию достаточного количества компонентов и их синергического действия, что восстанавливало нарушенный гематотестикулярный барьер, снижало уровень АСА в эякуляте, сыворотке крови, уменьшало количество морфологически измененных форм, увеличивало концентрацию сперматозоидов и повышало их подвижность, капацитацию, улучшало кровоснабжение в ПЖ, яичках, репродуктивные показатели супружеской пары. В группе пациентов, принимавших только «Спермстронг», были отмечены некоторые улучшения параметров эякулята, но они носили невыраженный характер. Эффективность комплекса «Спермстронг» в лечении мужского иммунного бесплодия не была подтверждена в нашем исследовании, его применение не снижало уровень АСА в эякуляте, сыворотке крови, что ухудшало иммунологический компонент нарушений мужской фертильности.

Заключение

В настоящем исследовании подтверждена эффективность протеолитических ферментов в лечении мужского иммунного бесплодия, вызванного образованием АСА. Ферменты обладают способностью снижать уровень АСА в эякуляте, сыворотке крови. Применение комбинированной терапии, содержащей протеолитические ферменты в сочетании с антиоксидантом, можно рекомендовать для лечения мужского иммунного бесплодия, вызванного образованием АСА и другими сперматологическими нарушениями. Продолжительность такой терапии должна составлять не менее 2 мес.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016–2021 гг.: на пути к ликвидации ИППП. Женева: ВОЗ, 2016. 60 с. Доступно по: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru>. [Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021. Geneva: WHO, 2016. 60 p. (In Russ.). Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru>].
2. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2018. 544 с. [Urology. Russian clinical guidelines. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2018. 544 p. (In Russ.).]
3. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 91 p.
4. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: WHO, 2010. 271 p.
5. Guidelines on male infertility. Ed. by A. Jungwirth. European Association of Urology, 2017. Pp. 65–69.
6. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag 3rd edn. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 629 p.
7. Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. Reproduction 2015;150(5):R159–74. DOI: 10.1530/REP-15-0261.
8. Андрология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Камалова. М.: Е-нот, 2017. 384 с. [Andrology. Pharmacotherapy without errors. A guide for physicians. Ed. by A.A. Kamalov. Moscow: E-Noto, 2017. 384 p. (In Russ.).]
9. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. Практическое руководство для урологов и гинекологов. М.: Эксмо, 2009. 240 с. [Sukhih G.T., Bozhedomov V.A. Male infertility. Guide for urologists and gynecologists. Moscow: Eksmo, 2009. 240 p. (In Russ.).]
10. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: МИА, 2010. 576 с. [Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N., Mikhaylichenko V.V. Andrology. Moscow: MIA, 2010. 576 p. (In Russ.).]

11. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака — пути решения проблемы. Урология 2016;(1-S1):28–34. [Bozhedomov V.A. The male factor in childless marriage — problem-solving strategies. Urologiya = Urology 2016;(1-S1):28–34. (In Russ.)].
12. Божедомов В.А., Семенов А.В., Конышев А.В. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. Урология 2015;(1):70–8. [Bozhedomov V.A., Semenov A.V., Konyshev A.V. et al. Reproductive function in men with chronic prostatitis: clinical, disease history and microbiological risk aspects. Urologiya = Urology 2015;(1):70–8. (In Russ.)].
13. Radonić A., Kovacević V., Markotić A. et al. The clinical significance of *Ureaplasma urealyticum* in chronic prostatitis. J Chemother 2009;21(4):465–6. DOI: 10.1179/joc.2009.21.4.465.
14. Haidl G., Allam J.P., Schuppe H.C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. Andrologia 2008;40(2):92–6. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00819.x.
15. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Лечение хронического простатита, обусловленного хламидийной и уреоплазменной инфекцией и осложненного мужским бесплодием. Урология 2010;(3):52–7. [Kalinina S.N., Tiktinskiy O.L. Treatment of chronic prostatitis caused by chlamydia and ureaplasma infection and complicated by male infertility. Urologiya = Urology 2010;(3):52–7. (In Russ.)].
16. Alshahrani S., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility. J Reprod Immunol 2013;100(1):30–6. DOI: 10.1016/j.jri.2013.05.004.
17. Huang C., Zhu H.L., Xu K.R. et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology 2015;3(5):809–16.
18. Alshahrani S., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility. J Reprod Immunol 2013;100(1):30–6.
19. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Александров В.П. Клинико-иммунологические нарушения у больных хроническим простатитом, обусловленным урогенитальной инфекцией. Урология 2006;(3):74–9. [Kalinina S.N., Tiktinskiy O.L., Aleksandrov V.P. Clinical and immunological disorders in patients with chronic prostatitis caused by urogenital infection. Urologiya = Urology 2006;(3):74–9. (In Russ.)].
20. Калинина С.Н. Воспалительные заболевания добавочных половых желез у мужчин, обусловленные урогенитальной скрытой инфекцией и осложненные бесплодием. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2003. 530 с. [Kalinina S.N. Inflammatory diseases of the accessory sex glands in men caused by urogenital latent infection and complicated by infertility. Dis. ... of doctor of med. sciences. Saint Petersburg, 2003. 530 p. (In Russ.)].
21. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 603 с. [Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. 603 p. (In Russ.)].
22. Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. J Reprod Immunol 2015;112:95–101. DOI: 10.1016/j.jri.2015.08.002.
23. Jarow J.P., Sanzone J.J. Risk factors for male partner antisperm antibodies. J Urol 1992;148(6):1805–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37034-9.
24. Божедомов В.А., Теодорович О.В. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия. Урология 2005;(1):35–44. [Bozhedomov V.A., Teodorovich O.V. Epidemiology and causes of autoimmune male infertility. Urologiya = Urology 2005;(1):35–44. (In Russ.)].
25. Кореньков Д.Г., Марусанов В.Е., Михайличенко В.В., Фесенко В.Н. Аутоиммунное бесплодие у мужчин (этиология, патогенез, диагностика). Учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 29 с. [Korenkov D.G., Marusanov V.E., Mikhaylichenko V.V., Fesenko V.N. Autoimmune infertility in men (etiology, pathogenesis, diagnostics). Textbook. Saint Petersburg: Publishing house of the NWSMU n. a. I.I. Mechnikov, 2015. 29 p. (In Russ.)].
26. Лоран О.Б., Божедомов В.А., Сухих Г.Т. Современная концепция лечения мужского иммунного бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2000;(1):48–50. [Loran O.B., Bozhedomov V.A., Sukhih G.T. Modern concept of treatment of male immune infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2000;(1):48–50. (In Russ.)].
27. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Применение Флогензима в комплексной терапии у больных бесплодием в браке. Журнал акушерства и женских болезней 2000;49:14–6. [Kalinina S.N., Tiktinsky O.L. Phlogenzyme in complex therapy of infertility in marriage. Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2000;49:14–6. (In Russ.)].
28. Носков Н.Ю. Применение вобэнзима в комплексной терапии больных хроническим простатитом. Нефрология 2004;8(3):84–6. [Noskov N.Yu. Use of vobenzyme in complex therapy of patients with chronic prostatitis. Nefrologiya = Nephrology (Saint Petersburg) 2004;8(3):84–6. (In Russ.)].
29. Системная энзимотерапия. Практическое руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, С.М. Гавалова. 5-е изд. СПб., 1998. 32 с. [Systemic enzyme therapy. Guide for physicians. Ed. by V.A. Nasonova, S.M. Gavalov. 5th edn. Saint Petersburg, 1998. 32 p. (In Russ.)].
30. Божедомов М.В., Торопцева И.В., Ушакова И.В. и др. Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2011;12(3):10–6. [Bozhedomov V.A., Toroptseva M.V., Ushakova I.V. et al. Reactive oxygen species and the reproductive function of men: basic and clinical aspects (review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2011;12(3):10–6. (In Russ.)].
31. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. Урология 2009;(2):51–6. [Bozhedomov V.A., Gromenko D.S., Ushakova I.V. et al. Oxidative stress of sperm in the pathogenesis of male infertility. Urologiya = Urology 2009;(2):51–6. (In Russ.)].
32. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2014;(12):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.
33. Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Кореньков Д.Г., Волкова М.В. Диагностика и лечение репродуктивных нарушений у мужчин после перенесенных заболеваний, передаваемых половым путем. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):87–98. [Kalinina S.N., Fesenko V.N., Korenkov D.G., Volkova M.V. Diagnosis and treatment of reproductive disorders in men after previous sexually transmitted diseases. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(1):87–98. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-87-98.
34. Наумов Н.П., Щеплев П.А., Полозов В.В. Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(1):22–9. [Naumov N.P., Scheplev P.A., Polozov V.V. The role of antioxidants in prevention of male infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(1):22–9. (In Russ.)].
35. Ebisch I.M., Tomas C.M., Peters W.H. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. Hum Reprod Update 2007;13(2):163–74. DOI: 10.1093/humupd/dml054.



Вклад авторов

С.Н. Калинина: разработка дизайна исследования, проведение исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Д.Г. Кореньков: проведение исследования, получение данных для анализа;

В.Н. Фесенко: получение данных для анализа;

Т.Н. Назаров: получение частичных данных для анализа.

Authors' contributions

S.N. Kalinina: developing the research design, conducting research, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

D.G. Korenkov: conducting research, obtaining data for analysis;

V.N. Fesenko: obtaining data for analysis;

T.N. Nazarov: obtaining some data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Н. Калинина/S.N. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0003-4280-3015>

Д.Г. Кореньков/D.G. Korenkov: <https://orcid.org/0000-0001-6215-8098>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Опыт применения комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин

С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Сергей Юрьевич Боровец sborovets@mail.ru

Цель исследования — оценить влияние комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» на параметры эякулята при мужской идиопатической инфертильности.

Материалы и методы. В исследование включены 45 мужчин в возрасте от 24 до 48 лет (медиана 31 год), страдающих бесплодием в браке. Все пациенты принимали по 2 капсулы «УльтраФертила Плюс» 1 раз в день утром во время завтрака в течение 3 мес. Никакой другой терапии в период исследования пациенты не получали. До и после курса проводили анализ гормонального статуса, параметров спермограммы, MAR-тест, определяли число сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом точной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител.

Результаты. После курса «УльтраФертила Плюс» у большинства пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение основных показателей спермограммы. Концентрация сперматозоидов увеличилась с 43,5 до 62,0 млн/мл ($p < 0,001$), доля прогрессивно-подвижных форм (категорий А и В) — с 29,3 до 44,4 % ($p < 0,001$), доля сперматозоидов с нормальной морфологией — с 3,0 до 4,0 % ($p < 0,001$). Прием «УльтраФертила Плюс» способствовал сокращению числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК с 14,7 до 10,1 % ($p = 0,001$) и оказался эффективен при значении этого показателя, не превышающем 22 %. Статистически значимого влияния «УльтраФертила Плюс» на показатели MAR-теста не выявлено. Обнаружено статистически значимое повышение содержания общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови под влиянием «УльтраФертила Плюс».

Заключение. Прием комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» способствует снижению степени фрагментации ДНК сперматозоидов, увеличению количества сперматозоидов, их доли прогрессивно-подвижных форм и сперматозоидов с нормальной морфологией, повышению уровня тестостерона.

Ключевые слова: «УльтраФертил Плюс», фрагментация ДНК сперматозоидов, спермограмма, мужское бесплодие

Для цитирования: Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Опыт применения комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1): 60–4.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-60-64



The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men

S.Kh. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, M.A. Rybalov

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

The study objective is to evaluate the effect of the UltraFertile Plus micronutrient complex on parameters of the ejaculate in men with idiopathic infertility.

Materials and methods. The study included 45 men aged between 24 and 48 years (median 31 years) suffering infertility in marriage. All patients took 2 capsules of UltraFertile Plus once a day in the morning at breakfast for 3 months. The patients didn't receive any other therapy during the study. Hormonal status, spermogram parameters, MAR test, number of sperm with fragmented DNA using flow cytometry with monoclonal antibodies were analyzed prior to treatment and after it.

Results. After a course of UltraFertile Plus therapy, significant improvement of spermogram parameters was observed in the majority of patients. Sperm count increased from 43.5 to 62.0 million/ml ($p < 0.001$), percent of progressive motile sperm (categories A and B) increased from 29.3 to 44.4 % ($p < 0.001$), normal morphology sperm count increased from 3.0 to 4.0 % ($p < 0.001$). Administration of UltraFertile Plus promoted a decrease in the number of sperm with fragmented DNA from 14.7 to 10.1 % ($p = 0.001$) and was effective for patients with this parameter below 22 %. No significant effect of UltraFertile Plus was observed in MAR test. Plasma total and free testosterone levels

significantly increased as a result of administration of UltraFertile Plus.

Conclusion. Administration of the UltraFertile Plus micronutrient complex promotes a decrease in sperm DNA fragmentation, an increase in sperm count, percentage of progressive motile sperm and normal morphology sperm, testosterone level.

Key words: UltraFertile Plus, DNA fragmentation, spermogram, male infertility

For citation: Al-Shukri S. Kh., Borovets S. Yu., Rybalov M. A. The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(1):60–4. (In Russ.).

Введение

В настоящее время нарушения структуры ДНК сперматозоидов относят к ключевым факторам, влияющим на развитие эмбриона [1]. Повышенная (патологическая) степень фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) в большинстве случаев возникает под действием оксидативного стресса и может приводить не только к бесплодию у мужчины, но и к замершей на ранних сроках беременности у его супруги или половой партнерши [2–5].

По данным многочисленных исследований, именно дефицит витаминов и микроэлементов (либо нарушение их обмена) в результате изменения среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни усугубляет оксидативный стресс, что отрицательно влияет на функционирование репродуктивной системы мужского организма [6–10].

В последние годы в терапии мужского бесплодия используют комплексы биологически активных веществ, обладающие антиоксидантными свойствами [11, 12]. Комплекс микронутриентов «УльтраФертил Плюс» является источником L-карнитина, коэнзима Q₁₀, витамина Е, цинка, селена, фолиевой кислоты и др.

L-карнитин увеличивает количество сперматозоидов и их подвижность, стимулирует их созревание, способствует элиминации их патологических форм [13, 14].

Цинк входит в состав супероксиддисмутазы (одного из важных антиоксидантных ферментов), участвует в биохимических процессах организма, повышает концентрацию сперматозоидов, увеличивает число сперматозоидов с нормальной морфологией и прогрессивно-подвижных сперматозоидов, а также является необходимым для синтеза тестостерона, играющего ключевую роль в обеспечении процессов спермато- и спермиогенеза [10].

Фолиевая кислота имеет большое значение для нормализации процессов сперматогенеза, способствует увеличению объема эякулята и улучшению его качества [10]. Прием фолиевой кислоты уменьшает количество дефектных форм сперматозоидов [15].

Селен — микроэлемент, способный сдерживать активность окислительного стресса. Он необходим для созревания сперматозоидов и нормального развития тканей яичек [16]. Прием селена способствует увеличению количества прогрессивно-подвижных

форм сперматозоидов и снижению частоты их повреждения активными формами кислорода [7].

Витамин Е — главный жирорастворимый антиоксидант, защищающий клеточные мембраны от окислительного повреждения. Витамин Е повышает жизнеспособность сперматозоидов, увеличивает их подвижность и концентрацию [10]. Прием витамина Е снижает интенсивность окислительного стресса в ткани яичек, улучшает способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку [16].

Коэнзим Q₁₀ — антиоксидант, играющий ключевую роль в переносе энергетических субстратов и образовании энергии в клетке. Он способен улучшать ключевые параметры спермограммы: концентрацию сперматозоидов, их подвижность и морфологию [17].

Важно отметить, что комбинация вышеуказанных компонентов обладает синергическими свойствами и повышает эффективность лечения в большей степени, чем использование каждого из компонентов по отдельности.

Цель исследования — оценить влияние комплекса «УльтраФертил Плюс» на динамику показателей эякулята при мужской идиопатической инфертильности.

Материалы и методы

В исследование включены 45 мужчин в возрасте от 24 до 48 лет (медиана 31 год), страдающих бесплодием в браке. Все пациенты принимали по 2 капсулы «УльтраФертила Плюс» 1 раз в день утром во время завтрака в течение 3 мес. Никакой другой терапии в период приема «УльтраФертила Плюс» пациенты не получали. У всех пациентов до и после курса оценивали гормональный статус, параметры спермограммы, результаты MAR-теста, определяли степень ФДС методом проточной цитофлюориметрии на аппарате FACSCantoll с использованием моноклональных антител (Roche). Нормальным уровнем сперматозоидов с фрагментированной ДНК считали ≤15 %.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха Me (Q₂₅–Q₇₅). Поскольку распределение значений отличалось от нормального (по результатам теста Колмогорова–Смирнова), все сравнения проведены с использованием непараметрического теста Вилкоксона для попарно связанных совокупностей данных.

Таблица 1. Показатели спермограммы пациентов с нарушениями репродуктивной функции до и после приема «УльтраФертила Плюс», Ме (Q_{25} – Q_{75})
Table 1. Spermogram parameters in patients with abnormal reproductive function before and after a course of UltraFertile Plus, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Parameter	До начала приема Before taking the complex	После окончания приема After the end of the course	Статистическая значимость различий Significance
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mil/ml	43,5 (27,0–88,0)	62,0 (33,0–113,0)	<0,001
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	3,5 (3,0–4,7)	4,1 (2,9–4,5)	0,89
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of sperm with normal morphological features, %	3,0 (2,0–4,0)	4,0 (3,0–5,0)	<0,001
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), % Percentage of progressive-motile sperm (categories A + B), %	29,3 (20,5–40,0)	44,4 (34,5–54,0)	<0,001
Доля покрытых антителами сперматозоидов, % Percentage of antibody-bound sperm, %	1,0 (0,0–4,0)	2,0 (0,0–5,0)	0,23
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % Sperm DNA fragmentation index, %	14,7 (8,8–21,0)	10,1 (5,5–12,1)	0,001

Коэффициент корреляции вычисляли при помощи непараметрического теста Спирмена. Для выявления ассоциации патологического уровня ФДС с изучаемыми показателями гормонального статуса и сперматогенеза использовали метод логистической регрессии в модуле нелинейного оценивания. С этой целью пациентам, имевшим уровень ФДС ≤ 15 %, присваивали ранг «0», >15 % – ранг «1».

Результаты

После курса «УльтраФертила Плюс» у больных улучшились основные параметры спермограммы (табл. 1). Концентрация сперматозоидов увеличилась с 43,5 до 62,0 млн/мл ($p < 0,001$), доля прогрессивно-подвижных форм (категорий А + В) – с 29,3 до 44,4 % ($p < 0,001$), доля сперматозоидов с нормальной морфологией (по данным тонкой морфометрии по Крюгеру) – с 3,0 до 4,0 % ($p < 0,001$). Прием «УльтраФертила Плюс» статистически значимо снижал уровень ФДС – с 14,7 до 10,1 % ($p = 0,001$), но эффективность наблюдалась при значении ФДС, не превышающем 22 %. Прием комплекса не оказывал статистически значимого влияния на динамику результатов MAR-теста.

При оценке гормонального статуса установлено статистически значимое положительное влияние комплекса «УльтраФертил Плюс» на уровень общей и свободной фракций тестостерона ($p < 0,001$, $p = 0,004$ соответственно), лютеинизирующего гормона ($p < 0,001$) и фолликулостимулирующего гормона ($p < 0,001$) в плазме крови

(табл. 2). Прием комплекса не оказывал статистически значимого влияния на уровень ингибина В и глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови.

Проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию возраста пациентов с уровнем тестостерона (общего и свободного) и пролактина и положительную корреляцию – с уровнем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона до начала исследования (табл. 3). Давность заболевания положительно коррелировала с уровнем тестостерона, как общего ($r = 0,53$; $p = 0,19$), так и свободного ($r = 0,90$; $p < 0,001$).

До начала приема «УльтраФертила Плюс» не было выявлено статистически значимой корреляции давности заболевания и параметров спермограммы. Возраст больных статистически значимо коррелировал с концентрацией сперматозоидов ($r = 0,44$; $p = 0,008$). Прием биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» не повлиял на изменение исходных корреляционных зависимостей.

Обсуждение

В ходе исследования были получены данные о способности «УльтраФертила Плюс» улучшать основные показатели спермограммы у мужчин с идиопатической формой infertility – повышать концентрацию сперматозоидов, улучшать их морфологию и подвижность.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что прием биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» способствует снижению уровня патологической

Таблица 2. Гормональный статус пациентов с нарушениями репродуктивной функции, Me (Q_{25} – Q_{75})

Table 2. Hormonal status of patients with abnormal reproductive function, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Parameter	До начала приема Before taking the complex	После окончания приема After the end of the course	Статистическая значимость различий Significance
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmole/l	172,0 (112,0–179,0)	132,1 (103,1–155,0)	0,002
Тестостерон общий, нмоль/л Total testosterone, nmole/l	12,0 (11,0–18,0)	15,2 (12,0–21,8)	<0,001
Тестостерон свободный, пг/мл Free testosterone, pg/ml	58,4 (21,4–68,0)	72,0 (50,2–89,2)	0,004
Пролактин, нг/мл Prolactin, ng/ml	160,0 (110,0–191,0)	172,0 (120,0–193,0)	0,014
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л Follicle-stimulating hormone, IU/l	4,5 (3,0–10,8)	4,9 (4,1–11,7)	<0,001
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/l	3,8 (3,1–4,2)	4,4 (3,6–4,6)	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л Sex hormone-binding globulin, nmole/l	30,9 (20,2–33,5)	30,8 (18,4–50,8)	0,83
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	174,3 (170,2–181,1)	172,7 (171,5–184,3)	0,75

Таблица 3. Корреляция уровня гормонов с возрастом пациентов с нарушениями репродуктивной функции до начала приема «УльтраФертила Плюс»

Table 3. Correlation between hormone levels and age in patients with abnormal reproductive function before a course of UltraFertile Plus

Гормон Hormone	Коэффициент корреляции r Correlation coefficient r	Статистическая значимость различий Significance
Тестостерон общий Total testosterone	–0,47	0,042
Тестостерон свободный Free testosterone	–0,67	0,024
Пролактин Prolactin	–0,53	0,028
Фолликулостимулирующий Follicle-stimulating	0,55	0,022
Лютеинизирующий Luteinizing	0,58	0,014

ФДС при ее исходном уровне <22 %, а также улучшает гормональный статус пациентов.

Заключение

Прием биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» способствует снижению степени ФДС, увели-

чению количества сперматозоидов, их нормальных форм и повышению их подвижности. Отмечено статистически значимое положительное влияние биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» на уровень общего и свободного тестостерона в плазме крови у пациентов с бесплодием.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология 2016;(1, прил. 1):28–34. [Bozhedomov V.A. The male factor in childless marriage – problem solving strategies. Urologiya = Urology 2016;(1 Suppl 1):28–34. (In Russ.)].
2. Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M. et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril 2002;77(5):873–82.
3. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 91 p.

4. Kashir J., Jones C., Lee H.C. et al. Loss of activity mutations in phospholipase C zeta (PLC ζ) abolishes calcium oscillatory ability of human recombinant protein in mouse oocytes. *Hum Reprod* 2011;26(12):3372–87. DOI: 10.1093/humrep/der336.
5. Брагина Е.Е., Замятина В.А., Гаврилов Ю.А. и др. Упаковка хроматина и фрагментация ДНК: два типа нарушений наследственного материала сперматозоидов. *Медицинская генетика* 2009;8(10):29–35. [Bragina E.E., Zamiatina V.A., Gavrilov Ju.A. et al. Chromatin packing and DNA fragmentation: two types of infringements of a sperm hereditary material. *Meditsinskaya genetika* = Medical Genetics 2009;8(10):29–35. (In Russ.)].
6. Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus J.M. et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000;73(3):435–42. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00551-8.
7. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(3):33–41. [Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2014;15(3):33–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
8. Kumar R., Gautam G., Gupta M.P. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1307–12. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.006.
9. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub2.
10. Трухан Д.И., Макушин Д.Г. Роль и место антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия. *Consilium Medicum* 2015;17(7):37–43. [Trukhan D.I., Makushin D.G. Role and position of antioxidants in complex therapy of male infertility. *Consilium Medicum* 2015;17(7):37–43. (In Russ.)].
11. Кореньков Д.Г., Павлов А.Л., Казимзаде Э.Д. Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(4):54–9. [Korenkov D.G., Pavlov A.L., Kazimzade E.D. The influence of BESTFertil towards male reproductive function in idiopathic fertility. *Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):54–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-54-59.
12. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака. *Урология* 2015;(3):71–4. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioxidant therapy for infertile couples. *Urologiya* = Urology 2015;(3):71–4. (In Russ.)].
13. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Катаев В.А. и др. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима Q и L-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(6):161–3. [Pavlov V.N., Galimova E.F., Kataev V.A. et al. The comparative analysis of coenzyme Q and L-carnitine antioxidant-effects in men with idiopathic pathospermia. *Meditsinsky vestnik Bashkortostana* = Bashkortostan Medical Journal 2013;8(6):161–3. (In Russ.)].
14. Виноградов И.В., Блохин А.В., Афанасьева Л.М. и др. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2009;10(2):19–22. [Vinogradov I.V., Blokhin A.V., Afanaseva L.M. Usage of L-carnitine in the treatment of the male infertility (a review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2009;10(2):19–22. (In Russ.)].
15. Ebisch I.M., Thomas C.M., Peters W.H. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):163–74. DOI: 10.1093/humupd/dml054.
16. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats. *Iran J Reproductive Med* 2012;10(3):249–56.
17. Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):689–700. DOI: 10.1007/s11255-011-0081-0.

Вклад авторов

С.Х. Аль-Шукри: разработка дизайна исследования;
С.Ю. Боровец: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
М.А. Рыбалов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.Kh. Al-Shukri: developing the research design;
S.Yu. Borovets: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
M.A. Rybalov: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Х. Аль-Шукри/S.Kh. Al-Shukri: <http://orcid.org/0000-0002-4857-0542>
С.Ю. Боровец/S.Yu. Borovets: <http://orcid.org/0000-0003-2162-6291>
М.А. Рыбалов/M.A. Rybalov: <http://orcid.org/0000-0001-8951-5315>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Пенткрофт Фарма».

Financing. The article was published with the financial support of Pentcroft Pharma.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.02.2020. Принята к публикации: 07.03.2020.

Article submitted: 20.02.2020. Accepted for publication: 07.03.2020.

Лапароскопическое удаление опухоли почки после суперселективной эмболизации сосудов почки

В.В. Землянский¹, О.Б. Жуков², Т.А. Курманов¹, Ж.Д. Жумагазин¹, А.М. Чиналиев¹

¹ТОО «Национальный научный онкологический центр»; Республика Казахстан, 010000 Нур-Султан, ул. ханов Керей и Жанибека, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Виктор Викторович Землянский victor_zem@mail.ru

Цель исследования — оценить эффективность применения суперселективной эмболизации артериального русла почки перед выполнением органосохраняющей лапароскопической резекции опухоли почки.

Материалы и методы. В центре урологии, трансплантации почек и нефрологии Национального научного онкологического центра (г. Нур-Султан, Казахстан) с 2015 по 2019 г. лапароскопическая резекция опухоли почки была выполнена у 45 пациентов, из них у 9 пациентов с опухолью почки в стадии T1 предварительно проведена суперселективная эмболизация. Средний возраст больных — 54 года, средний диаметр опухоли — 2,8 см. Локализация образования в области полюса почки, а также наличие артерии, изолированно питающей опухоль, были основными показаниями к суперселективной эмболизации питающей артерии перед резекцией почки.

Результаты. Средний объем кровопотери составил 280 мл. Осложнения, характерные для постэмболизационного периода (боль, лихорадка, артериальная гипертензия), а также утрата функции органа, по данным лабораторных и радиоизотопных исследований через 3, 6 и 12 мес, отсутствовали.

Заключение. Суперселективная эмболизация питающей опухоль артерии — эффективный метод, позволяющий минимизировать тепловую ишемию паренхимы почки и провести резекцию опухоли почки с минимальной кровопотерей.

Ключевые слова: опухоль почки, суперселективная эмболизация почечных сосудов, резекция почки

Для цитирования: Землянский В.В., Жуков О.Б., Курманов Т.А. и др. Лапароскопическое удаление опухоли почки после суперселективной эмболизации сосудов почки. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):65–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-65-69



Laparoscopic removal of a kidney tumor after superselective embolization of the kidney vessels

V.V. Zemlyansky¹, O.B. Zhukov², T.A. Kurmanov¹, Zh.D. Zhumagazin¹, A.M. Chinaliev¹

¹National Research Oncology Center; 3 Kerey and Zhanibek Khandar St., Nur-Sultan 010000, Kazakhstan;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The study objective is to evaluate the effectiveness of using superselective embolization of the renal arterial bed prior to organ-preserving laparoscopic kidney tumor resection.

Materials and methods. At the Center for Urology, Kidney Transplantation and Nephrology of the National Research Oncology Center (Nur-Sultan, Kazakhstan) between 2015 and 2019 laparoscopic kidney tumor resection was performed in 45 patients; in 9 patients with stage T1 kidney tumors, superselective embolization was also performed. Mean age of the patients was 54 years, mean tumor diameter was 2.8 cm. Localization near the kidney pole and presence of an artery isolatedly supplying the tumor were the main indications for superselective embolization of the feeding artery prior to kidney resection.

Results. Mean blood loss was 280 ml. Complications characteristic of post-embolization period (pain, fever, arterial hypertension), as well as loss of function of the organ, were absent 3, 6 and 12 months after the procedure per laboratory and radiological examinations.

Conclusion. Superselective embolization of the tumor feeding artery is an effective method allowing to minimize warm ischemia of the renal parenchyma and perform kidney resection with minimal blood loss.

Key words: kidney tumor, super selective embolization of the renal vessels, kidney resection

For citation: Zemlyansky V.V., Zhukov O.B., Kurmanov T.A. et al. Laparoscopic removal of a kidney tumor after superselective embolization of the kidney vessels. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(1):65–9. (In Russ.).



Введение

Статистические данные о заболеваемости раком почки свидетельствуют о том, что ежегодно число пациентов во всем мире растет, и Казахстан не является исключением. Если 5 лет назад доля рака почки в структуре онкологической патологии составляла 3,6 %, то в 2019 г. она достигла 4,1 %. В Республике Казахстан у впервые выявленных больных раком почки в 34,0 % случаев диагностируется I стадия, в 26,7 % — II стадия. Такое частое выявление локальных новообразований небольших размеров (T1–2) привело к тому, что на данный момент именно частичная резекция почки, а не нефрэктомия стала наиболее широко выполняемым и даже рекомендуемым хирургическим вмешательством при опухолях почки [1–7].

Доступность и высокая эффективность современных малоинвазивных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование с доплерографией сосудов, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) с возможностью трехмерного моделирования патологического процесса, магнитно-резонансная томография (МРТ), обуславливают выявление опухолей почек на более ранних стадиях [4, 7–11].

В целом в научной литературе органосохраняющая открытая частичная резекция почки рассматривается как приоритетный метод лечения опухолей I–II стадий, а в отдельных источниках — как стандарт органосохраняющего оперативного лечения опухолей почки размером <4 см. Лапароскопическая резекция при этом считается альтернативой [4].

Одно из многоцентровых исследований с участием 1799 пациентов продемонстрировало, что средний объем кровопотери при открытой и лапароскопической резекции почки сопоставим — 376 (10–3300) и 300 (25–6000) мл соответственно. Ввиду этого как при открытых, так и при лапароскопических резекциях почки основную проблему представляет интраоперационный контроль кровотока [10]. В ряде случаев при лапароскопической резекции прямая компрессия паренхимы не позволяет достичь адекватного гемостаза, и это осложняет осуществление полного гемостаза в зоне резекции. С учетом высокого интраоперационного риска увеличения объема кровопотери разработка и внедрение в клиническую практику наиболее эффективного и безопасного способа интраоперационного (временного или окончательного) гемостаза при частичной резекции почки на сегодняшний день не теряют актуальности [12–14]. Одним из таких способов может быть эмболизация питающих опухоль артерий.

Цель исследования — определить эффективность использования суперселективной эмболизации питающих опухоль почки артерий для уменьшения объема интраоперационной кровопотери при лапароскопическом удалении новообразования.

Материалы и методы

В центре урологии, трансплантации почек и нефрологии Национального научного онкологического центра (г. Нур-Султан, Казахстан) в 2015–2019 гг. лапароскопическая частичная резекция опухоли почки была выполнена у 45 пациентов, из них у 9 пациентов с опухолью почки в стадии T1 предварительно проведена суперселективная эмболизация питающих опухоль артерий. Возраст больных варьировал от 46 до 63 лет (в среднем 54 года).

Для объективной оценки показаний к частичной резекции почки в предоперационном периоде использовали нефрометрию с оценкой по Renal Nephrometry Score. Полученная оценка варьировала в диапазоне от 4 до 6 баллов. Эти значения свидетельствуют о низком и среднем уровне сложности проведения резекции почки.

В предоперационном периоде для оценки функции почек выполнены лабораторные исследования для измерения уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови, а также динамическая нефросцинтиграфия.

В рамках предоперационного обследования проведена мультиспиральная КТ в ангиорежиме с трехмерным моделированием путей артериального кровоснабжения новообразования. По результатам этого исследования определяли тактику временного гемостаза при резекции почки.

Локализация образования в области полюса почки, а также наличие артерии, изолированно питающей опухоль, были основными анатомическими показателями к суперселективной эмболизации питающей артерии перед резекцией почки.

В выборе материала для эмболизации мы учитывали объем кровотока, подлежащего редукции, и диаметр артерий, питающих опухоль. Как правило, были использованы эмболы из поливинилалкоголя. В ряде случаев для острой эмболизации дополнительно применяли металлические спирали с синтетическими волноками.

Результаты и обсуждение

Диаметр удаленной опухоли варьировал от 2,0 до 5,0 см (в среднем 2,8 см), средний объем кровопотери составил 280 мл.

Медиана наблюдения составила 12 мес (от 6 до 24 мес). Осложнения, характерные для постэмболизационного периода (боль, лихорадка, артериальная гипертензия), а также потеря функции органа, по данным лабораторных и радиоизотопных исследований через 3, 6 и 12 мес, в нашей серии случаев не зарегистрированы.

В условиях отделения урологии, трансплантации почки и нефрологии Национального научного онкологического центра (г. Нур-Султан, Казахстан) при

выполнении частичной резекции почки (как открытой, так и лапароскопической) временный интраоперационный гемостаз осуществляется с применением следующих методов: одновременного пережатия артерии и вены, наложения зажима на артерию. Помимо этих механических способов осуществления гемостаза в зоне резекции, при лапароскопическом и открытом иссечении новообразований почки мы применяем ряд физиологических методик в комбинации с гемостатическими средствами на основе фибриногена, тромбина и др. Выбор метода гемостаза зависит от особенностей кровоснабжения опухоли, ангиоархитектоники почки, опыта оперирующего хирурга.

По нашему мнению, предоперационная суперселективная эмболизация артерий, питающих опухоль почки, является альтернативным методом осуществления окончательного гемостаза при лапароскопической частичной резекции почки. Этот метод способствует снижению интраоперационного риска массивной кровопотери, что, в свою очередь, улучшает результаты лечения и сокращает длительность операции.

Для иллюстрации данного заключения приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 1963 года рождения. При КТ выявлена опухоль правой почки размерами 38 × 40 мм (рис. 1). Клинический диагноз: рак правой почки T1aN0M0, I стадия. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет II типа.

За 2 мес до запланированной лапароскопической частичной резекции новообразования правой почки пациентка госпитализирована для суперселективной эмболизации. Суперселективная эмболизация сосудов опухоли верхнего полюса правой почки проведена 08.08.2019. В условиях рентгенооперационной через трансфеморальный доступ катетер селективно установили в просвет почечной артерии, выполнили контрастирование. Визуализированы артерии, питающие опухоль. Далее катетер переместили в просвет питающей артерии. Для эмболизации использовали микросферы диаметром 500–700 мкм и микрочастицы из поливинилалкоголя диаметром 350–500 мкм. На контрольной ангиограмме видно основное артериальное русло почки, поступления контрастного препарата в артериальное русло опухоли не происходит (рис. 2).

Спустя 2 мес после суперселективной эмболизации выполнена лапароскопическая частичная резекция правой почки. По общепринятой методике была выделена почка и основные элементы почечной ножки (рис. 3). Резекция проведена без перекрытия магистрального кровотока, при этом активного кровотечения в зоне резекции не наблюдалось. Линия демаркации, по которой и осуществляли резекцию, визуализировалась нечетко. С целью окончательной остановки кровотечения рану почки ушили непрерывным двухрядным швом нитью «Викрил», нити фиксированы

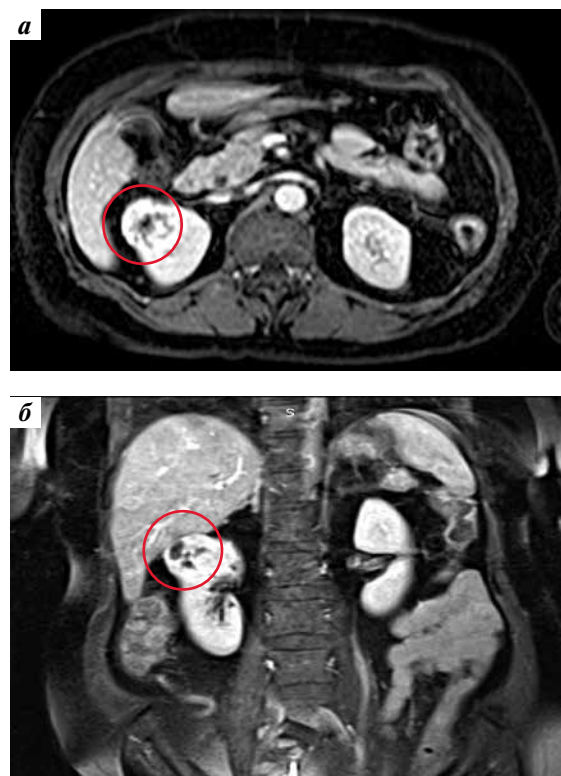


Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости в горизонтальной (а) и фронтальной (б) плоскостях. Признаки новообразования правой почки
Fig. 1. Computed tomography of the abdominal cavity in the horizontal (a) and frontal (b) planes. Signs of a tumor in the right kidney



Рис. 2. Ангиография. Суперселективная эмболизация сосудов, питающих опухоль правой почки
Fig. 2. Angiography. Superselective embolization of the vessels feeding the tumor in the right kidney

клипсами Absolock с прокладкой валика Surgicel, дополнительно зона резекции укрыта материалом «Тахокомб». Опухоль отправили на гистологическое исследование. Брюшную полость дренировали. Объем кровопотери составил 50 мл.

Гистологическое исследование удаленного образования: макропрепарат диаметром 3,5 см (рис. 4). Светлоклеточная карцинома 8310/3, G₁ по S.A. Fuhrman. В крае резекции признаков опухолевого роста не обнаружено.

Через 3 мес после оперативного вмешательства выполнена контрольная мультиспиральная КТ. Правая почка



Рис. 3. Лапароскопическое выделение почки

Fig. 3. Laparoscopic isolation of the kidney

размерами $5,2 \times 4,7 \times 12,5$ см. Накопление и выделение паренхимой контрастного препарата без особенностей. В результате резекции объем почечной паренхимы уменьшился на 9 %.

По результатам контрольных биохимических исследований, уровень креатинина ($1,02$ мг/л) и азота мочевины ($6,5$ ммоль/л) в пределах нормы.

Заключение

Суперселективная эмболизация артерий, питающих опухоль, перед выполнением частичной резекции почки с низкой и средней оценкой при нефрометрии позволяет отказаться от интраоперационного пережатия сосудов, т.е. предотвратить ишемию здоровой паренхимы почки. Этот метод создает условия для выполнения резекции почки в тех случаях, когда вследствие особенностей ангиоархитектоники мобилизация почечной артерии, а тем более сегментарных сосудов технически сложна или невозможна. Использование селективной эмболизации снижает объем интраопе-

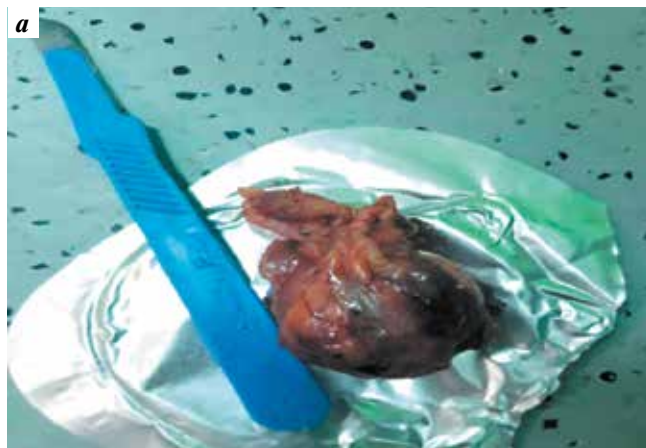


Рис. 4. Макропрепарат удаленной опухоли почки

Fig. 4. Gross specimen of the removed kidney tumor

рационной кровопотери, что улучшает общее течение послеоперационного периода, способствует расширению показаний к органосохраняющим резекциям, в том числе лапароскопическим. Методика позволяет сократить сроки послеоперационного пребывания пациента в стационаре и сроки реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haber G.P., Gill I.S. Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. *Eur Urol* 2006;49(4):660–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.02.001.
2. Wille A.H., Tüllmann M., Roigas J. et al. Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer – results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. *Eur Urol* 2006;49(2):337–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.016.
3. Nguyen M.M., Gill I.S., Ellison L.M. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2397–400. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.144.
4. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Freumeni J.F. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281(17):1628–31. DOI: 10.1001/jama.281.17.1628.
5. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В. Рак почки. Прошлое, настоящее и будущее. Фарматека 2010; 18–19:14–9. [Alyayev Yu.G., Shpot E.V. Renal cell carcinoma. Past, present and future. *Farmateca = Pharmateca* 2010; 18–19:14–9. (In Russ.)].
6. Raz O., Mendlovic S., Shilo Y. et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010;75(2):277–80. DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.110.
7. Renal cell carcinoma. EUA Guidelines. Available at: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
8. Marszalek M., Meixl H., Polajnar M. et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009;55(5):1171–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.042.
9. Peycelon M., Hupertan V., Comperat E. et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009;181(1):35–41. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.025.
10. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R. et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178(1):41–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.038.



11. Delakas D., Karyotis I., Daskalopoulos G. et al. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002;60(6):998–1002. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01993-3.
12. Van Dijk J.H., Pes P.L. Haemostasis in laparoscopic partial nephrectomy: current status. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16(1):31–44. DOI: 10.1080/13645700601181372.
13. Hassouna H.A., Manikandan R. Hemostasis in laparoscopic renal surgery. *Indian J Urol* 2012;28(1):3–8. DOI: 10.4103/0970-1591.94939.
14. Viprakasit D.P., Derweesh I., Wong C. et al. Selective renal parenchymal clamping in robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a multi-institutional experience. *J Endourol* 2011;25(9):1487–91. DOI: 10.1089/end.2010.0667.

Вклад авторов

В.В. Землянский: оперативное лечение больных, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.Б. Жуков, Ж.Д. Жумагазин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Т.А. Курманов, А.М. Чиналиев: оперативное лечение больных, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.V. Zemlyansky: surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
O.B. Zhukov, Zh.D. Zhumagazin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
T.A. Kurmanov, A.M. Chinaliev: surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.В. Землянский/V.V. Zemlyanskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>
О.Б. Жуков/O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>
А.М. Чиналиев/A.M. Chinaliev: <https://orcid.org/0000-0002-7142-6194>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and to the publication of their data.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т.д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.