

СТАТЬЯ

УДК 616.681-089

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У МУЖЧИН
С ТЕСТИКУЛЯРНЫМ МИКРОЛИТИАЗОМ****¹Рыскулбеков Н.Р., ¹Иманкулова А.С., ²Абдикаликов Т.Ж.,
¹Садырбеков Н.Ж., ¹Суранов Д.А.**¹*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: kgnur-22@mail.ru;*²*Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Бишкек,
e-mail: aselimankul@gmail.com*

Частота встречаемости тестикулярного микролитиаза составляет от 6 до 7% случаев и может сопровождать состояния, предрасполагающие к развитию рака яичек, что характеризует актуальность проблемы. Цель нашей работы – определить распространенность тестикулярного микролитиаза и факторы риска при мужском бесплодии. Проведено кросс-секционное исследование распространенности тестикулярного микролитиаза у 1652 мужчин с бесплодием в возрасте от 22 до 58 лет (38,3±3,8 года) с 2020 по 2022 г. в Кыргызской Республике. Среди обратившихся по поводу бесплодия тестикулярный микролитиаз выявлен у 2,1% мужчин, из них двусторонний микролитиаз встречался чаще в 1,3 раза (57,1%). В группе мужчин с тестикулярным микролитиазом варикоцеле выявлено в 3,7 раза чаще (48,6±8,5%), $p < 0,001$; кисты придатка яичка в 5 раз чаще (34,3±8,0%), $p < 0,001$, а средний объем яичек составил 7,5±3,9 мл, что в 1,5 раза меньше сравнительно с группой мужчин с бесплодием без тестикулярного микролитиаза. Азооспермия и олигозооспермия у мужчин с тестикулярным микролитиазом статистически достоверно ($p < 0,001$) встречались в 4,5 и в 1,6 раз чаще, составив соответственно 54,3±8,4, 42,9±8,4%, чем у пациентов с бесплодием без тестикулярного микролитиаза. В нашем исследовании опухолей ткани яичек выявлено не было, необходимо учитывать онкологическую настороженность на основании литературных данных.

Ключевые слова: микролитиаз яичек, мужское бесплодие, тестикулярный микролитиаз, биопсия яичек**MODERN APPROACH TO THE PROBLEM OF REPRODUCTIVE HEALTH
IN MEN WITH TESTICULAR MICROLITHIASIS****¹Ryskulbekov N.R., ¹Imankulova A.S., ²Abdikhalikov T.Zh.,
¹Sadyrbekov N.Zh., ¹Suranov D.A.**¹*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: kgnur-22@mail.ru;*²*Kyrgyz-Russian Slavic University named B.N. Yeltsin, Bishkek, e-mail: aselimankul@gmail.com*

The incidence of testicular microlithiasis ranges from 6 to 7% of cases and may accompany conditions predisposing to testicular cancer, which characterizes its relevance. The aim of our work was to determine the prevalence of testicular microlithiasis and risk factors in male infertility. A cross-sectional study of the prevalence of testicular microlithiasis was conducted in 1652 men with infertility aged 22 to 58 years (38.3±3.8 years) from 2020 to 2022 in the Kyrgyz Republic. Testicular microlithiasis was detected in 2.1% of the men who applied for infertility, of which bilateral microlithiasis was 1.3 times more frequent (57.1%). In the group of men with testicular microlithiasis, varicocele was detected 3.7 times more frequently (48.6±8.5%), $p < 0.001$; testicular appendage cysts 5 times more frequently (34.3±8.0%), $p < 0.001$; and the mean testicular volume was 7.5±3.9ml, which was 1.5 times less compared to the group of men with infertility without testicular microlithiasis. Azoospermia and oligozoospermia in men with testicular microlithiasis were statistically significantly ($p < 0.001$) 4.5-fold and 1.6-fold more frequent, amounting to 54.3±8.4%, 42.9±8.4% than in infertile patients without testicular microlithiasis. No testicular tissue tumors were detected in our study, it is necessary to consider oncological alertness on the basis of the literature data.

Keywords: testicular microlithiasis, infertility, testicular microlithiasis, testicular biopsy

Тестикулярный микролитиаз относится к редко встречающимся заболеваниям с частотой от 1,2 до 8,0% по данным различных авторов и характеризуется образованием микролитов в семявыносящих канальцах [1–3]. В основе развития микролитиаза яичек имеет место нарушение фагоцитарной активности клеток Сертоли, которые образуют кальцинаты слушечных в просвет семенных канальцев. Подобное свойство клеток Сертоли связано с проявлением синдрома тестикулярной дисгенезии [4].

Сведения о распространенности микролитиаза яичек противоречивы, сравнительный анализ данных исследований показал вариабельность и различия полученных результатов [3–6]. В исследованиях А.К. Носова и соавт. выявлено, что в подгруппе мужчин с жалобами на состояние органов мошонки микролитиаз яичек наблюдался чаще, чем у тех, кто не имел каких-либо симптомов [7]. При этом, по данным I.B. Tan et al., микролитиаз яичек выявлен у 2–3% молодых пациентов без клинических симптомов [8].

Тестикулярный микролитиаз обнаруживается чаще при таких состояниях, как крипторхизм, мужское бесплодие, перекут и атрофия яичка, синдром Клайнфельтера, гипогонадизм, мужской псевдогермафродитизм, варикоцеле, кисты придатка, которые в настоящее время рассматриваются как проявления синдрома тестикулярной дисгенезии [1-3, 5].

Тестикулярный микролитиаз может также сопровождать состояния, предрасполагающие к развитию рака яичек (герминогенная опухоль) и составляет от 6 до 7% случаев, вопрос о риске рака яичка остается спорным [4, 5, 7, 8]. В литературе описано большое количество случаев рака яичек у мужчин с тестикулярным микролитиазом. Так, M.R. Pedersen et al., S. D'Andrea et al. описали случаи развития рака яичек у пациентов с тестикулярным микролитиазом, но их взаимосвязь статистически недостоверна [2, 3].

Стандартом диагностики микролитиаза яичек является эхопозитивное образование яичек размерами от 1 до 3 мм [2]. В 2001 г. предложено H.F. Bennett et al. выделение следующих категорий тестикулярного микролитиаза: классического, с наличием 5 или более микролитов, и ограниченно, при визуализации менее 5 микролитов. Существует гипотеза о том, что скопление более 5 микролитов является участком дисгенезии, что является неблагоприятным признаком развития опухолей яичка [6].

Следовательно, в настоящее время нет четких рекомендаций по ведению пациентов как с бессимптомным микролитиазом яичек, так и обратившихся по причине бесплодия или ухудшения репродуктивного здоровья.

Цель исследования – определить распространенность и клиничко-лабораторные особенности тестикулярного микролитиаза при мужском бесплодии.

Материалы и методы исследования

Проведено кросс-секционное исследование распространенности тестикулярного микролитиаза у 1652 мужчин с бесплодием в возрасте от 22 до 58 лет с 2020 по 2022 г. Исследование проведено в Нарынской, Иссык-Кульской, Чуйской области и г. Бишкеке Кыргызской Республики. Критериями включения явились мужчины от 22 до 58 лет, обратившиеся по поводу бесплодия в период проведения исследования. Критериями исключения явились мужчины до 22 лет или старше 58 лет с бесплодием. Средний возраст мужчин, вошедших в исследование, составил $38,3 \pm 3,8$ года. Опрос, сбор

анамнеза, осмотр осуществлялся в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2018 г. [9]. Ультразвуковое исследование органов мошонки осуществляли на аппарате CGISON QBIT-10, с линейными датчиками с частотой сканирования 4–12 МГц в серошкальном режиме и в режиме цветного доплеровского исследования. При исследовании визуализировали размер яичек в трех плоскостях и их объем, после чего получали изображение оболочек, придатков яичек и элементов семенного канатика. Оценка степени васкуляризации определялась с помощью цветной доплерографии. Клиничко-лабораторные обследования проведены в соответствии с международными клиническими рекомендациями. Биопсия яичек после получения разрешения локального биоэтического комитета выполнена после письменного согласия пациентов с двусторонним тестикулярным микролитиазом на основании рекомендаций Европейской ассоциации урологов 2018 г. [9] с последующим морфологическим исследованием.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета компьютерной программы Excell 2010. Средние значения указывали со средним квадратическим отклонением ($m \pm SD$), а относительные величины с частотой и ошибкой репрезентативности ($P \pm m$). Статистическую достоверность различий по количественным переменным определяли путем вычисления t-критерия Стьюдента. Изменения считались статистически значимыми (достоверными) при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При сборе анамнеза безуспешные попытки получить беременность в браке в среднем составляли $3,2 \pm 3,6$ лет.

Из 1652 обратившихся с мужским бесплодием, 429 (65,8%) пациентов жалоб не предъявляли, 118 (18,1%) в анамнезе за последние 5 лет получали консервативное лечение, а 105 (16,1%) перенесли оперативные вмешательства по поводу заболеваний мочевыделительной системы (рис. 1).

При распределении по регионам 537 (32,5%) обратившихся мужчин являлись жителями Бишкека, 446 (27,0%) – Чуйской, 367 (22,2%) – Иссык-Кульской, 302 (18,3%) – Нарынской области.

Из 105 мужчин 45 (42,9%) ранее были оперированы по поводу крипторхизма, 34 (32,4%) – варикоцеле, 11 (10,5%) – гидроцеле, а 15 (14,3%) пациентам проведена биопсия яичка.



Рис. 1. Распределение мужчин с бесплодием в зависимости от перенесенных заболеваний мочеполовой системы, $n = 1652$, 2020–2022 гг.

Тестикулярный микролитиаз при ультразвуковом исследовании выявлен у 35 (2,1%) мужчин. Двусторонний микролитиаз тестикул выявлен у каждого третьего муж-

чины (31,4%), а односторонний в 2 раза чаще (68,6% пациентов). Полученные данные коррелируют с результатами авторов ближнего и дальнего зарубежья [1, 2, 5]. При обследовании 1652 пациентов с бесплодием герминогенных опухолей ткани яичек не было выявлено.

В распределении пациентов с тестикулярным микролитиазом по регионам выявлено незначительное преимущество выявленных жителей Бишкека ($2,4 \pm 0,7\%$). Среди обратившихся по поводу бесплодия жителей Ыссык-Кульской области мужчины с тестикулярным микролитиазом составили $2,2 \pm 0,7\%$, меньше в Чуйской области $2,0 \pm 0,7\%$ и минимальный показатель в Нарынской области $2,0 \pm 0,7\%$ (табл. 1).

В группе пациентов с тестикулярным микролитиазом ($62,9 \pm 8,8\%$) гипоплазия яичек развивалась в 1,2 раза чаще сравнительно с пациентами с бесплодием без микролитиаза яичек ($53,6 \pm 1,2\%$), $p > 0,05$ (табл. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов с тестикулярным микролитиазом по регионам, $n = 1652$, 2020–2022 гг.

| № | Регион | ТМ (-), $n = 1617$ | | ТМ (+), $n = 35$ | | Всего, $n = 1652$ | |
|----|------------------------|--------------------|----------------|------------------|---------------|-------------------|----------------|
| | | n | $P \pm m$ | n | $P \pm m$ | n | $P \pm m$ |
| 1. | Г. Бишкек | 524 | $97,6 \pm 0,7$ | 13 | $2,4 \pm 0,7$ | 537 | $32,5 \pm 1,2$ |
| 2. | Чуйская область | 437 | $98,0 \pm 0,7$ | 9 | $2,0 \pm 0,7$ | 446 | $27,0 \pm 1,1$ |
| 3. | Ыссык-Кульская область | 360 | $98,1 \pm 0,7$ | 8 | $2,2 \pm 0,7$ | 367 | $22,2 \pm 1,0$ |
| 4. | Нарынская область | 296 | $98,0 \pm 0,7$ | 5 | $2,0 \pm 0,7$ | 302 | $18,3 \pm 1,0$ |
| 5. | Всего | 1617 | $97,9 \pm 0,4$ | 35 | $2,1 \pm 0,4$ | 1652 | 100,0 |

Примечание. ТМ (-) – группа пациентов без тестикулярного микролитиаза; ТМ (+) – группа пациентов с тестикулярным микролитиазом; n – абсолютное число, $P \pm m$ – частота и ошибка репрезентативности.

Таблица 2

Результаты обследования мужчин с мужским бесплодием в зависимости от наличия тестикулярного микролитиаза, $n = 1652$, 2020–2022 гг.

| № | Показатель | ТМ (-), $n = 1617$ | | ТМ (+), $n = 35$ | | Всего, $n = 1652$ | |
|----|----------------------|--------------------|----------------|------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| | | n | $P \pm m$ | n | $P \pm m$ | n | $P \pm m$ |
| 1. | Гипоплазия яичек | 867 | $53,6 \pm 1,2$ | 22 | $62,9 \pm 8,8^*$ | 871 | $52,7 \pm 1,2$ |
| 2. | Варикоцеле | 213 | $13,2 \pm 0,8$ | 17 | $48,6 \pm 8,5^{***}$ | 230 | $13,9 \pm 0,9$ |
| 3. | Гидроцеле | 21 | $1,3 \pm 0,3$ | 2 | $5,7 \pm 3,9^*$ | 23 | $1,4 \pm 0,3$ |
| 4. | Кисты придатка яичка | 112 | $6,9 \pm 0,6$ | 12 | $34,3 \pm 8,0^{***}$ | 124 | $7,5 \pm 0,7$ |
| 5. | Средний объем яичек | $11,3 \pm 4,5$ | | $7,5 \pm 3,9$ | | $10,9 \pm 4,2$ | |

Примечание. ТМ (-) – группа пациентов без тестикулярного микролитиаза; ТМ (+) – группа пациентов с тестикулярным микролитиазом; n – абсолютное число, $P \pm m$ – частота и ошибка репрезентативности; * – $p > 0,05$ (вероятность безошибочного прогноза более 95,0%); ** < 0,05 (вероятность безошибочного прогноза 95,0%); *** – $p < 0,001$ (вероятность безошибочного прогноза 99,9%).

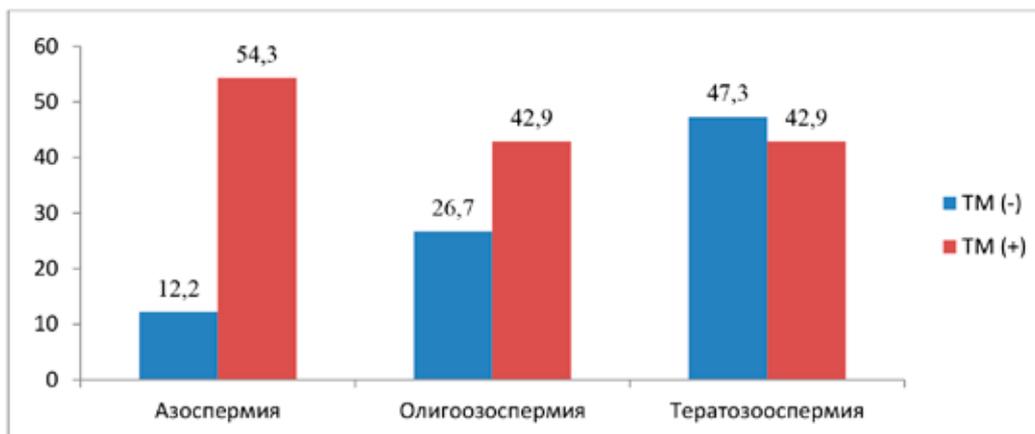


Рис. 2. Частота встречаемости тестикулярной дисгенезии у пациентов с бесплодием в зависимости от наличия тестикулярного микролитиаза, $n = 1652$, 2020–2022 гг., %

Варикоцеле при ультразвуковом исследовании выявлено в целом у 230 (13,9%), из них у пациентов с микролитиазом яичек в 3,7 раз чаще ($48,6 \pm 8,5\%$), сравнительно с группой без микролитиаза ($13,2 \pm 0,8\%$), $p < 0,001$. Полученные нами результаты схожи с опубликованными данными J. Damsgaard et al. [9]. Кисты придатка у обратившихся по поводу бесплодия мужчин выявлены в 7,5% случаях, при этом у пациентов с тестикулярным микролитиазом в 5 раз чаще ($34,3 \pm 8,0\%$), $p < 0,001$.

Средний объем яичек у пациентов обеих групп составил $10,9 \pm 4,2$ мл, при этом у пациентов с тестикулярным микролитиазом в 1,5 раз меньше ($7,5 \pm 3,9$ мл) сравнительно с группой без микролитиаза (был меньшим сравнительно с группой пациентов без тестикулярного микролитиаза ($11,3 \pm 4,5$ мл).

По результатам клинико-лабораторных исследований у мужчин с тестикулярным микролитиазом азооспермия была выявлена в 4,5 раза чаще ($54,3 \pm 8,4\%$), $p < 0,001$; олигозооспермия в 1,6 раз ($42,9 \pm 8,4\%$), $p > 0,05$ сравнительно с группой пациентов без тестикулярного микролитиаза ($12,2 \pm 0,8\%$) и ($26,7 \pm 1,1\%$) соответственно (рис. 2).

Преобладание олигозооспермии и азооспермии у пациентов с микролитиазом яичек описана также в работах И.А. Корнеева и M.R. Pedersen et al. [2, 3]. Тератозооспермия наблюдалась чаще ($47,3 \pm 1,2\%$) у пациентов без микролитиаза яичек, чем в группе с тестикулярным микролитиазом ($42,9 \pm 8,4\%$), без статистически значимой разницы, $p > 0,05$. Полученные лабораторные данные в нашем исследовании подтверждают связь тестикулярной дисгенезии с синдромом тестикулярной дисгенезии с развитием азооспермии и меньшим объемом яичек.

Биопсия яичек проведена 6 из 24 пациентов с двусторонним микролитиазом тестикул, что составило 25%. Процедура проведена согласно разрешению комитета по биоэтике и с письменного согласия пациента под внутривенной анестезией по стандартной методике. Морфологическими особенностями ткани яичка явились признаки нарушения сперматогенеза: деформация семенных канальцев с неравномерным утолщением и коллагенизацией базальной, уменьшение или дистрофия клеток Лейдиго. Кроме того, выявлены признаки склероза стромы с утолщением стенок артериол, что является признаком нарушения микроциркуляции. По морфологическим признакам формирование ядра микролита вследствие десквамации сперматогенного эпителия. Вышеуказанные морфологические характеристики являются основной морфологической характеристикой и причиной развития репродуктивных нарушений у пациентов с микролитиазом тестикул.

Заключение

Таким образом, среди обратившихся по поводу бесплодия тестикулярный микролитиаз выявлен у 2,1% мужчин, из них двусторонний микролитиаз встречался в 1,3 раза чаще ($57,1\%$). В группе мужчин с тестикулярным микролитиазом варикоцеле выявлено в 3,7 раза чаще ($48,6 \pm 8,5\%$), $p < 0,001$; кисты придатка яичка в 5 раз чаще ($34,3 \pm 8,0\%$), $p < 0,001$, а средний объем яичек составил $7,5 \pm 3,9$ мл, что в 1,5 раза меньше сравнительно с группой мужчин с бесплодием без тестикулярного микролитиаза.

Азооспермия и олигозооспермия у мужчин с тестикулярным микролитиазом статистически достоверно ($p < 0,001$) встре-

чалась в 4,5 и в 1,6 раз чаще, составив $54,3 \pm 8,4\%$, $42,9 \pm 8,4\%$ соответственно, чем у пациентов с бесплодием без тестикулярного микролитиаза.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании пациентов с тестикулярным микролитиазом герминогенных опухолей ткани яичек не было выявлено, однако, учитывая литературные данные, мы не должны забывать об онкологической настороженности.

Список литературы

1. Корнеев И.А., Зассев Р.Д., Алоян А.А., Гринина А.А., Кондрашкин П.С., Макеев В.А., Фурич В.Е. Тестикулярный микролитиаз при мужском бесплодии: распространенность, алгоритм диагностики и лечения // Урологические ведомости. 2020. № 1. С. 11–18.
2. Pedersen M.R., Møller H., Rafaelsen S.R., Jørgensen M.M., Osther P.J., Vedsted P. Characteristics of symptomatic men with testicular microlithiasis. A Danish cross-sectional questionnaire study. *Andrology*. 2017. № 5 (3). P. 556–561. DOI: 10.1111/andr.12326.
3. D'Andrea S., Martorella A., Castellini C., Cordeschi G., Totaro M., Parisi A., Francavilla F., Necozone S., Francavilla S., Barbonetti A. Clinical and seminal parameters associated with testicular microlithiasis and its severity in males from infertile couples. *Hum Reprod*. 2021 Mar 18. No. 36 (4). P. 891–898. DOI: 10.1093/humrep/deaa354.
4. Lotti F., Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reprod Update*. 2015. № 21 (1). С. 56–83.
5. Skakkebaek N.E., Rajpert De Meyts E., Buck Louis G.M., Toppari J., Andersson A.M., Eisenberg M.L., Jensen T.K., Jørgensen N., Swan S.H., Sapiro K.J., Ziebe S., Priskorn L., Juul A. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016. Vol. 96. No. 1. P. 55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015.
6. Wang T., Liu L.H., Luo J.T., Liu T., Wei A. A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J*. 2015. Vol. 12. No. 2. P. 2057–2064. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25923148/> (дата обращения: 21.03.2023).
7. Bennett H.F., Middleton W.D., Bullock A.O., Teefey S.A. Testicular microlithiasis: US follow-up. *Radiology*. 2001. Vol. 218. No. 2. P. 359–363. DOI: 10.1148/radiology.218.2.r01fe25359.
8. Носов А.К., Мамижев Э.М., Воробьев А.В., Жуков О.Б., Новиков А.И., Зассев Р.Д., Корнеев И.А., Петров С.Б. Инциденталомы яичка и тестикулярный микролитиаз: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы, случаи из практики) // Андрология и генитальная хирургия. 2017. № 18 (1). С. 28–38.
9. Tan I.B., Ang K.K., Ching B.C. et al. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer*. 2010. No. 116 (19). P. 4520–32. DOI: 10.1002/cncr.25231.
10. Damsgaard J., Joensena U.N., Carlsen E., Blomberg Jensen M., Matulevicius V., Zilaitiene B., Olesen I.A., Perheentupa A., Punab M., Salzbrunn A., Toppari J., Virtanen H.E., Juul A., Skakkebaek N.E., Jørgensen N. Varicocele associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: a study of 7035 healthy young men from six European countries. *Eur Urol*. 2016. Vol. 70. No. 6. P. 1019–1029. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.044.