

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

ХОЛБОБОЗОДА РУСТАМ ФАЙЗУЛЛО
ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧЕК ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Костин Андрей Александрович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Эпидемиология, классификация и диагностика новообразований яичек.....	8
1.1.1. Гистологическая классификация	9
1.1.2. Диагностика и стадирования.....	9
1.1.3. Прогностическая классификация герминогенных опухолей яичка	11
1.2. Стандартные подходы к лечению новообразований яичек.....	13
1.2.1. Орхифуникулэктомия	13
1.2.2. Лечение в зависимости от клинико-патоморфологической характеристики....	13
1.3. Влияние лечения на гормональный статус и половую функцию	16
1.3.1. Нарушение гормонального статуса	16
1.3.2. Дефицит тестостерона	17
1.3.3. Эректильная дисфункция	19
1.3.4. Эякуляторная и оргазмическая функция.....	21
1.3.5. Либида	23
1.4. Психологические аспекты	25
1.4.1. Тревога и депрессия	25
1.4.2. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).....	27
1.5. Методы измерения уровня тестостерона и гормонального статуса.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Характеристика методов предоперационного обследования больных	31
2.1.1. Гормональный анализ	31
2.1.2. Оценка половой функции	33
2.2. Техника орхифуникулэктомии и забрюшинной лимфаденэктомией.....	34
2.2.1. Орхифуникулэктомия	34
2.2.2. Забрюшинная лимфаденэктомия	35
2.3. Послеоперационный период и наблюдение.....	36
2.4. Дизайн исследования	37
2.5. Общая характеристика больных	40
2.5.1. Характеристика контрольной группы	43
2.6. Методы статистической обработки данных	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Отдаленные онкологические результаты в общей группе больных	45
3.2. Предоперационная оценка уровней половых гормонов и состояния половой функции	46
3.2.1. Анализ уровней половых гормонов у пациентов основной и контрольной группы, разработка прогностических моделей	46
3.2.2. Факторы прогноза при подавлении активности ГГС.....	48
3.2.3. Факторы прогноза при повышении активности ГГС.....	50
3.2.5. Факторы прогноза дефицита тестостерона.....	55
3.2.6. Анализ половой функции у пациентов основной и контрольной группы до лечения	57

3.3. Анализ гормональных нарушений на разных этапах лечения	65
3.3.1. Анализ гормональных наращений после ОФЭ и ПХТ	66
3.4. Анализ долгосрочных эффектов проведенного лечения на гормональный статус и половую функцию	72
3.4.1. Гормональный статус через 3–6 месяцев после лечения	72
3.4.2. Половая функция через 3–6 месяцев после лечения.....	75
3.4.3. Гормональный статус через 12 месяцев после лечения	84
3.4.4. Половая функция через 12 месяцев после лечения.....	90
3.5. Анализ факторов, влияющих на гормональный статус и половую функцию, и разработка прогностических моделей	103
3.5.1. Факторный анализ потенциальных предикторов эректильной дисфункции ..	103
3.5.2. Факторный анализ потенциальных предикторов дефицита тестостерона	105
3.5.3. Факторный анализ потенциальных предикторов активности ГГГ оси.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
Выводы	116
Практические рекомендации	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
Приложение А (справочное). Международный индекс эректильной функции (МИЭФ).....	128
Приложение Б (справочное). Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ)	131
Приложение В (справочное). Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Новообразования яичек (НЯ) представляют собой наиболее часто встречающуюся онкологическую заболеваемость среди мужчин в возрастной категории 15–40 лет и являются ведущей причиной смертности от злокачественных опухолей в данной возрастной группе [1, 27]. На долю НЯ приходится около 2% от всех злокачественных новообразований и приблизительно 1% от всех солидных опухолей у мужчин, с частотой встречаемости от 3 до 11 случаев на 100 000 мужчин в год [120, 142].

Согласно современным данным, наблюдается глобальная тенденция роста заболеваемости новообразованиями яичка (НЯ), особенно в странах Африки и Северной Европы. Лидирующие позиции по частоте заболеваемости приходятся на Норвегия, Словению и Данию [64]. В 2022 году зарегистрировано около 72 031 новых случаев НЯ в мире [27]. В России, а также на территории стран бывшего СССР, уровень заболеваемости НЯ ниже, чем в Европе. В 2023 году в России было выявлено 1 401 новый случай НЯ среди мужчин [1].

В зависимости от гистологического типа и стадии НЯ, современные методы лечения варьируются от исключительной орхифуникулэктомии (ОФЭ) до её сочетания с адъювантной химиотерапией (ХТ), первичной забрюшинной лимфаденэктомией (ЗЛАЭ) и/или лучевой терапией (ЛТ). Несмотря на то, что эти подходы значительно улучшили показатели выживаемости пациентов по сравнению с предыдущими десятилетиями, они также признаны факторами риска развития дефицита тестостерона (ДТ) и сексуальных дисфункций (СД) у мужчин данной группы

В свою очередь ДТ может приводить к возникновению метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, оказывая негативное влияние на общее состояние здоровья. Согласно данным продольных исследований, у пациентов, перенесших лечение НЯ с применением ЛТ и/или ХТ, сохраняется долгосрочный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, молодые пациенты, перенёвшие лечение НЯ, имеют повышенный риск развития СД по сравнению с мужчинами соответствующего возраста в популяции. К числу таких дисфункций относится снижение сексуального интереса, активности и удовлетворения, эректильная дисфункция (ЭД), проблемы с эякуляцией, усиление сексуального дискомфорта и изменение восприятия собственного тела [18, 126]. Они также могут сталкиваться с психосоциальными вызовами, включая тревожные расстройства, опасения относительно рецидива онкологического заболевания, а также с другими проблемами, характерными для НЯ [137].

Таким образом, представленные данные подчёркивают необходимость комплексного и индивидуализированного подхода к восстановлению сексуального здоровья в рамках общей стратегии лечения и реабилитации пациентов, перенёвших терапию по поводу новообразований яичек.

Цель исследования: улучшить результаты лечения и показатели половой функции у пациентов с новообразованиями яичек после комплексного лечения посредством разработки и внедрения оптимизированного алгоритма диагностики и диспансерного наблюдения.

Задачи исследования

1. Оценить состояние половой функции у пациентов с новообразованиями яичек на момент постановки диагноза, с помощью стандартизированных опросников и уровня половых гормонов.
2. Определить динамику изменений половой функции пациентов в процессе лечения, проводя последовательные оценки в зависимости от применяемых методов лечения.
3. Выявить клинико-патологические факторы заболевания и особенности проводимого лечения, способные оказать неблагоприятное воздействие на половую функцию пациента.
4. Оценить характер и продолжительность нарушений половой функции после завершения лечения.
5. Разработать и внедрить алгоритм диагностики и диспансерного наблюдения со стратификацией риска.

Научная новизна исследования

Впервые выявлено, что нарушения половой функции и гормонального статуса присутствуют уже на этапе постановки диагноза НЯ, что связано с опухолью, её распространённостью и уровнем онкомаркеров.

Впервые определены клинико-патологические факторы, влияющие на риск длительных нарушений половой функции и гормонального статуса, что позволяет прогнозировать исходы лечения и разрабатывать индивидуальные стратегии наблюдения. Показано, что большинство нарушений временные, что даёт возможность более точно информировать пациентов о перспективах восстановления.

Впервые проведена детализированная оценка динамики гормонов после лечения, выявлены предикторы устойчивой активности гипоталамо-гипофизарной системы, что помогает прогнозировать и корректировать гормональные нарушения.

Практическая ценность

В нашем исследовании установлено, что на момент постановки диагноза НЯ, а также в процессе лечения и в раннем посттерапевтическом периоде наблюдаются нарушения половой функции и гормонального баланса различной степени тяжести. Эти изменения до лечения обусловлены наличием НЯ, его степенью распространённости, а также высокими значениями онкомаркеров, в частности, бета-ХГЧ.

Нарушения половой функции и гормонального баланса в процессе лечения и в ходе последующего наблюдения связаны с хирургическим и химиотерапевтическим лечением. Эти изменения у большинства пациентов носят временный характер, и в течение года наблюдается нормализация показателей.

Предоперационные клинические данные и объем проведенного лечения позволяют идентифицировать неблагоприятные факторы, на основании которых можно прогнозировать риск длительных нарушений половой функции и гормонального баланса после лечения. Это позволяет разработать стратегии дальнейшего наблюдения за такими пациентами.

Психологическое сопровождение пациентов с НЯ способствует улучшению физического и психоэмоционального состояния, снижая уровень тревожности и облегчая адаптацию к болезни и лечению.

Личный вклад автора в получение результатов, изложенных в диссертации

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, сформулировал его цели и задачи, провел аналитический обзор литературы, систематизировал клинические наблюдения и провел их анализ. Также автором были выбраны методы исследования и интерпретированы полученные данные. Работа проведена на кафедре урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Автор лично провел хирургические операции у ряда пациентов, осуществлял послеоперационный контроль и сопровождение пациентов в стационаре, а также оформлял медицинскую документацию. Сбор отдаленных результатов и составление базы данных также выполнялись автором лично. Кроме того, автор самостоятельно провел статистический анализ данных и принимал активное участие в подготовке научных материалов для публикаций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. До начала лечения у пациентов с новообразованиями яичек выявляются нарушения половой функции и гормонального статуса, обусловленные влиянием опухолевого процесса.
2. Хирургическое и, особенно, комплексное лечение вызывает временные изменения гормонального фона и половой функции; их выраженность зависит от объёма и интенсивности терапии, возраста пациента и исходного функционального состояния.
3. Информирование до начала лечения должно включать обсуждение вероятных, преимущественно обратимых, нарушений половой и гормональной функции, с акцентом на молодых пациентов с благоприятным прогнозом и ограниченным объёмом лечения.
4. Для прогнозирования отдалённых последствий лечения половой и гормональной функции обосновано использование разработанных прогностических моделей, обеспечивающих персонализированный подход к последующему наблюдению и реабилитации.

5. Разработан и внедрён алгоритм диагностики и диспансерного наблюдения со стратификацией риска, обеспечивающий персонализированную маршрутизацию и стандартизированный график контрольных обследований.

Апробация работы и реализация полученных результатов

Промежуточные и окончательные результаты, а также основные положения научного труда были представлены и доложены в рамках работы конференций, съездов и конгрессов на:

– XIV Съезде и XXII Конгрессе Российского общества урологов, г. Москва, 4–17 сентября 2022 г.,

– V Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», г. Москва, 1–3 декабря 2022 г.;

– XIX конгрессе «Мужское здоровье», г. Сочи, 26–28 апреля 2023 г.;

– Форуме онкологов ЦФО, г. Одинцово, 24–25 марта 2023 г.;

– IV Конференции онкологов Московской области, г. Москва, 9 июня 2023 г.;

– XXIII Конгрессе Российского общества урологов, г. Казань, 14–16 сентября 2023 г.;

– XVIII Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов, г. Москва, 28–29 сентября 2023 г.

– II научно-практической конференции Молодежного совета «Актуальные вопросы современной онкологии», г. Москва, 27 октября 2023 г.;

– Форуме онкологов ЦФО, г. Калуга, 21–22 марта 2024 г.

Опубликовано 4 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из которых две входят в Scopus и рекомендованы для представления результатов научных исследований.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных данных основана на репрезентативном объеме исследуемой выборки, использовании адекватных и информативных методических подходов, а также статистической обработки полученных результатов. Определение объема выборочных совокупностей проводилось по соответствующим формулам, обеспечивающим репрезентативность полученных сведений на уровне не менее 95%. Общий объем наблюдений составил 86 единиц. При обработке материала применялись современные статистические методики, использовалась программа IBM SPSS Statistics 27 и StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 135 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы, в котором представлено 171 публикация, в том числе отечественные, списка сокращений. В диссертации представлено 59 таблицы и 62 рисунок.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, классификация и диагностика новообразований яичек

Новообразования яичек – наиболее распространенная онкологическая патология среди мужчин в возрасте 15–40 лет. Данная патология является основной причиной смерти от злокачественных новообразований в этой возрастной группе [1, 27]. Она составляет около 2% от всех злокачественных новообразований и лишь приблизительно 1% от всех солидных опухолей у мужчин с частотой встречаемости от 3 до 11 случаев на 100 000 в год [120, 142].

В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости новообразованиями яичек во всем мире, особенно в Западной и Северной Европе, где Норвегия, Словения и Дания занимают первые три позиции [64].

В 2022 году зарегистрировано около 72 031 новых случаев НЯ в мире, причем самые высокие показатели зарегистрированы в Европе, Северной Америке и Австралии [27]. Напротив, показатели заболеваемости очень низкие в странах Азии и Африки.

В России, а также на территории стран бывшего СССР, уровень заболеваемости НЯ ниже, чем в Европе.

В 2023 году в России было выявлено 1 401 новый случай НЯ среди мужчин [1]. Пик СПВП приходится на мужчин в возрасте от 30 до 34 лет (1,86 на 100 000 мужчин с 2013 по 2023 год соответственно) с более низкими показателями в старшей и младшей возрастных группах (Рисунок 1) [1].



Рисунок 1 – Динамика заболеваемости РЯ в России в 2013–2023 гг.

Таким образом, НЯ являются одной из наиболее важных и актуальных проблем в онкоурологии из-за продолжающегося роста заболеваемости и смертности от этой патологии среди пациентов репродуктивного возраста.

1.1.1. Гистологическая классификация

Гистологическая классификация НЯ включает в себя широкий спектр типов, отражающих их сложность и гетерогенность. Она основывается на стандартизированные системы классификации и стадирования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые помогают в планировании лечения и оценке прогноза для этих опухолей [105, 141].

Герминогенные опухоли делятся на два основных типа: типичная семинома и несеминозные опухоли.

Несеминозные опухоли представляют собой группу опухолей с различными гистологическими типами, включая эмбриональную карциному, опухоль желточного мешка, хориокарциному и тератому. Эти опухоли могут проявляться как в изолированной форме, так и в виде смешанных новообразований, содержащих несколько гистологических типов. В смешанных опухолях могут присутствовать как семинозные, так и несеминозные компоненты.

В дополнение к герминогенным опухолям, встречаются опухоли стромы яичка, такие как опухоли из клеток Лейдига и клеток Сертоли, а также сперматоцитарные опухоли. Эти типы опухолей обычно характеризуются доброкачественным течением. Другие редкие типы, такие как лимфомы и метастатические опухоли, также могут проявляться в яичках, особенно у пожилых пациентов [105].

Следовательно, определение типа гистологической структуры опухоли яичка является важным этапом для выбора дальнейшего ведения пациента. Помимо гистологической диагностики, первоначально обязательными являются определение уровня онкомаркеров и выполнение инструментальных диагностики для оценки распространенности и стадирования заболевания.

1.1.2. Диагностика и стадирования

НЯ на ранних стадиях имеет бессимптомное течение, либо проявляется в виде опухолевого образования, обнаруживаемого пациентом или его половым партнером. Приблизительно у 27% пациентов отмечается болевой синдром. Все это является причиной поздней диагностики в 10% случаев [61]. Также НЯ может быть случайной находкой при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки является одним из вариантов диагностики новообразований яичка, которое позволяет детально изучить состояние данного органа, оценить его придаток и семенной канатик.

По данным литературы УЗИ имеет чувствительность от 92% до 98% и специфичность от 95% до 99,8% [69, 170]. В ряде небольших когортных исследований применялись различные режимы УЗИ (В-режим, динамическое контрастное усиление, эластография в реальном времени

и эластография сдвиговой волны) с целью выявления эхографических критериев, позволяющих дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования яичка [123, 129]. Однако полученные данные не обладают достаточной диагностической достоверностью и не могут рассматриваться в качестве полноценной альтернативы гистологического подтверждения.

УЗИ органов мошонки с использованием высокочастотного датчика (> 10 МГц), является предпочтительным начальным методом визуализации для оценки новообразования яичек и широко используется урологами и онкологами.

Сывороточные опухолевые маркеры

При подозрении на НЯ до начала лечения в обязательном порядке проводится определение сывороточных опухолевых маркеров. Исследование альфа-фетопroteина (АФП), бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) играет ключевую роль в диагностике, прогнозировании и оценке течения заболевания [106].

Они впервые были внедрены в клиническую практику в 1970-х годах и с тех пор стали международными стандартными инструментами [168, 96]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями сывороточные онкомаркеры используются для первоначальной диагностики НЯ, прогнозирования, стадирования, мониторинга ответа на лечение и наблюдения после лечения [95, 114, 2].

Тем не менее, сывороточные онкомаркеры имеют ограничения из-за их низкой чувствительности, поскольку нормальные уровни не исключают наличия заболевания [16]. На сегодняшний день для более точной диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса, кроме исследования сывороточных опухолевых маркеров, обязательным является применение инструментальных методов диагностики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

При несоответствии данных клинического и ультразвукового исследований для диагностики злокачественных опухолей органов мошонки рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) [95, 159]. МРТ имеет более широкое поле зрения и большую контрастность тканей, что позволяет хорошо дифференцировать анатомию органов мошонки, структурных изменений в яичках и придатках.

МРТ обычно не применяется для стадирования НЯ и мониторинга лечения из-за высокой стоимости, длительности и необходимости опытного радиолога [94, 95, 114, 150]. Однако МРТ полезна для пациентов с аллергией на КТ-контраст, опасениями по поводу облучения (молодые пациенты) или при сомнительных результатах КТ [76, 94, 52]. МРТ предпочтительна при подозрении на метастазы в головном мозге, которые выявляются в 2–3% случаев, чаще у пациентов с несеминомными опухолями, высоким уровнем бета-ХГЧ и множественными метастазами в легкие [4, 53, 166].

Высокая диагностическая точность и отсутствие ионизирующего излучения, позволяют считать МРТ наиболее надежным альтернативным методом диагностики ГОЯ и оценки ее распространенности.

Компьютерная томография (КТ)

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов таза с внутривенным болюсным контрастированием является методом выбора при оценке распространенности НЯ и определении стадии заболевания после установления диагноза [71].

В своем систематическом обзоре Р. М. Pierorazio и соавторы изучали диагностическую эффективность КТ при метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов. При анализе полученных результатов средняя чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (ППЦ), отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) и точность КТ составили 67% (37–100%), 92% (58–100%), 87% (60–100%), 73% (67–100%) и 83% (71–100%) соответственно [124].

С другой стороны, диагностическая ценность КТ колеблется в зависимости от установки порогового размера для разграничения злокачественных и доброкачественных лимфатических узлов, так как размер нормальных лимфатических узлов варьирует в забрюшинном пространстве у здоровых молодых пациентов [74, 82, 98, 127, 154].

S. Hilton и соавт. сообщили о снижении специфичности (37%) и увеличении чувствительности (100%) КТ, при маркировке узлов больше или равных 10 мм, как положительными. Напротив, при маркировке узлов больше или равных 4 мм, отмечается увеличение специфичность (93%), но при этом снижается чувствительность (58%)[74].

Несмотря на отсутствие единого мнения, обычно рекомендуется считать лимфатические узлы размером 8–10 мм и более подозрительными, особенно у пациентов с высоким риском [94, 150]. Однако даже при соответствующей визуализации есть данные, позволяющие предположить, что около 25–30% пациентов имеют положительные узлы или метастазы, которые не определяются на КТ (микрометастазы) [111, 158].

1.1.3. Прогностическая классификация герминогенных опухолей яичка

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ), как и другие злокачественные новообразования, стадияруются с использованием классификации TNM, а также с использованием показателей сывороточных опухолевых маркеров (S-стадия).

Система классификации опухолей TNM разработана в 50-х годах XX века по инициативе ВОЗ. В настоящее время Международным Союзом по борьбе с раком (UICC) разработана вось-

мая по счету редакция первичной классификации, которая включает определение анатомического распространения болезни, оценку сывороточных опухолевых маркеров, включая минимальный уровень ХГЧ, АФП и ЛДГ после орхифуникулэктомии (категория S), точное определение регионарных лимфатических узлов, некоторые изменения в категории N, связанные с размером лимфатических узлов.

В 1997 году Международная объединенная группа по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG) разработала прогностическую классификацию метастатических опухолей яичка, основанную на выявлении некоторых независимых клинических факторов неблагоприятного прогноза (Таблица 1) [104].

Таблица 1 – Классификация IGCCCG (для опухолей IS, II и III стадий по TNM, первичных опухолей забрюшинного пространства и средостения)

<i>Прогностическая группа</i>	<i>Клинико-лабораторная характеристика пациентов</i>	
	<i>Несеминома</i>	<i>Семинома</i>
Благоприятный прогноз 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 92%	– локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве; – отсутствие нелегочных висцеральных метастазов; – АФП < 1000 нг/мл; – ХГЧ < 5000 мМЕ/мл; – ЛДГ < 1,5 ВГН	– любая локализация первичной опухоли; – отсутствие нелегочных висцеральных метастазов; – нормальный уровень АФП, любые уровни ХГЧ и ЛДГ
Промежуточный прогноз 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 80%	– локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве; – отсутствие нелегочных висцеральных метастазов; – АФП 1000–10000 нг/мл* и/или – ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл и/или – ЛДГ 1,5–10 ВГН	– любая локализация первичной опухоли; – наличие нелегочных висцеральных метастазов
Неблагоприятный прогноз 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 48%	– локализация первичной опухоли в средостении и/или – наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или – АФП > 10000 нг/мл и/или – ХГЧ > 50000 мМЕ/мл и/или – ЛДГ > 10 ВГН	– варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено
<i>Примечание</i> – АФП – альфа-фетопроtein; ВГН – верхняя граница нормы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека		

Данная прогностическая классификация обновлена в 2021 г. Данная работа была проведена на основе анализа объединённой базы данных, в которой были собраны данные 12 179 пациентов с метастатическими ГОЯ со всего мира. Эта работа привела к улучшению прогноза по сравнению с исходными классификациями IGCCCG [23, 62].

Таким образом, классификация и стратификация ГОЯ по группам риска необходима для оценки прогноза заболевания, риска прогрессирования и смерти от ГОЯ, а также выработки оптимального плана лечения у каждого пациента.

1.2. Стандартные подходы к лечению новообразований яичек

1.2.1. Орхифуникулэктомия

При подозрении на НЯ по данным клинико-лабораторных исследований и результатам методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) пациентам показано полное удаление яичка с придатком и семенным канатиком на уровне внутреннего пахового кольца (орхифуникулэктомия) с последующей гистологической верификацией диагноза.

Орхифуникулэктомия (ОФЭ) имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение. Она позволяет установить стадию заболевания и тип опухоли, что имеет важное значение для последующего лечения, а также обеспечивает локальный контроль над опухолью.

Органосохраняющая операция показана при синхронных билатеральных опухолях яичка, метасинхронных билатеральных опухолях или при опухоли единственного яичка, с вовлечением менее 30% объема яичка и технической возможностью ее радикального удаления [107].

В таких случаях часто (у 85% пациентов) встречается тестикулярная интраэпителиальная неоплазия (ТИН) и всем этим пациентам на том или ином этапе лечения требуется проведение адъювантной лучевой терапии [44].

Таким образом, ОФЭ должна быть выполнена для проведения гистологической оценки первичной опухоли и обеспечения местного контроля над опухолью. Органосохраняющие операции допустимы лишь у тщательно отобранных пациентов, для которых сохранение фертильности имеет ключевое значение.

1.2.2. Лечение в зависимости от стадии и клинико-патоморфологической характеристики

Лечение НЯ зависит от стадии, гистологического типа (типичная семинома или несеминозные опухоли) и факторов риска.

Прогноз благоприятен, так как большинство опухолей при диагностике ограничены яичком и высокочувствительны к химио- и лучевой терапии, кроме тератом, которые устойчивы к таким методам и требуют хирургического лечения [117].

Клиническая стадия I

На I стадии заболевания отсутствуют признаки распространения опухоли, и уровни опухолевых маркеров после хирургического вмешательства находятся в нормальном диапазоне. Однако возможны микрометастазы в забрюшинных лимфатических узлах (скрытые метастазы), частота которых составляет 0–22% для сеиномы и 12–37% для несеинозных опухолей [135].

Основной риск для типичной семиномы – опухоль более 4 см, для несеминозных – лимфоваскулярная инвазия [6, 171].

В последние годы адъювантная терапия назначается с учетом риска. Так, при типичной семиноме первичные опухоли более 4 см ранее подвергались профилактическому облучению (20 Гр), но сейчас предпочитают 1-2 цикла карбоплатина, чтобы снизить долгосрочные осложнения [115].

Учитывая высокую вероятность излечения (> 99%) даже в случае рецидива и риск чрезмерного лечения у 80% пациентов, в настоящее время для I стадии типичной семиномы, независимо от наличия факторов риска, предпочтение отдается активному наблюдению [3, 63, 99]. Адъювантное лечение оправдано, если пациент стремится минимизировать риск рецидива.

Пациенты с несеминозными опухолями без лимфоваскулярной инвазии после орхифунгулэктомии (ОФЭ) подлежат активному наблюдению. При наличии фактора риска показан курс химиотерапии ВЕР, что снижает риск рецидива с 50% до 4–5% [6].

В качестве альтернативы для несеминозных опухолей I стадии применяется диагностическая забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) с сохранением нервов [47]. ЗЛАЭ рекомендована при отрицательных онкомаркерах и пограничных размерах лимфоузлов для уточнения стадии. При выявлении жизнеспособных опухолевых клеток назначают два цикла химиотерапии ЕР или ВЕР, чтобы снизить риск рецидива до менее 2% (по сравнению с 10–40% для pN1 и до 50% для pN2 при одной только ЗЛАЭ) [3, 63, 99].

Клиническая стадия IIА/В

Лечение типичной семиномы стадии IIА/В остаётся сложной задачей. Для IIА стадии рекомендована лучевая терапия на парааортальные, паракавальные и ипсилатеральные подвздошные узлы (доза 30 Гр) или, альтернативно, три цикла ВЕР или четыре цикла ЕР (если блеомицин противопоказан). На стадии IIВ предпочтителен курс ХТ – три цикла ВЕР или четыре ЕР; альтернативой может быть лучевая терапия (36 Гр) [3, 63, 99].

Клиническая стадия IIС–III

При отдалённых метастазах герминогенных опухолей яичка лечение строится на классификации риска по IGCCCG (1997), которая разделяет прогноз на «благоприятный» и «промежуточный» для семиномы и на «благоприятный», «промежуточный» или «неблагоприятный» для несеминозных опухолей [104].

Стандартная терапия для пациентов с благоприятным прогнозом по IGCCCG включает три цикла химиотерапии ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин) с интервалом в три недели. При противопоказаниях к блеомицину назначают четыре цикла ЕР (цисплатин, этопозид), что показало сопоставимые результаты по выживаемости (3×ВЕР – 96%, 4×ЕР – 92%) [34].

Для пациентов с промежуточным и неблагоприятным риском показаны четыре цикла ВЕР; при непереносимости блеомицина возможна терапия VIP (цисплатин, этопозид, ифосфамид) с поддержкой ГМ-КСФ [110].

Пациенты с неблагоприятным прогнозом, особенно при высоких уровнях АФП и β -ХГЧ, после 1-2 циклов ВЕР, первичной опухоли в средостении или метастазах в головном мозге, могут нуждаться в высокодозной ХТ с трансплантацией гемопоэтических клеток [3, 63, 99]. Однако, важно отметить, что такое интенсивное лечение не рекомендуется для всех пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG, поскольку рандомизированное исследование не продемонстрировало значительного улучшения выживаемости при сравнении режима высокодозированной терапии VIP с четырьмя циклами ВЕР у пациентов с плохим прогнозом без дополнительного отбора [40].

Лечение остаточных опухолей после химиотерапии

Подходы к лечению остаточных опухолей после ХТ при герминогенных опухолях яичка зависят от гистологического типа опухоли. Для типичной семиномы остаточные массы менее 3 см по завершении системного лечения состоят из некротических или фиброзных тканей и требуют лишь наблюдения. Остаточные массы размером 3 см и более можно оценить с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ), обладающей высокой отрицательной прогностической ценностью [10]. Однако из-за риска ложноположительных результатов, связанных с реактивными изменениями, ПЭТ/КТ рекомендуется проводить не ранее чем через 6–8 недель после завершения ХТ [3, 63, 99]. В случае ПЭТ-положительных находок тактика дальнейшего лечения определяется в междисциплинарном консилиуме, поскольку стандарты ведения таких случаев ещё не установлены.

Для несеминомных опухолей показано хирургическое удаление всех резидуальных масс более 1 см после нормализации опухолевых маркеров. Около 50% этих масс – некротическая ткань, 35–40% – тератомы, и 10–15% содержат жизнеспособные клетки, которые нужно удалить для предотвращения рецидива [38]. В настоящее время отсутствует надежный неинвазивный метод диагностики, позволяющий различить эти состояния до хирургического вмешательства. Рекомендуется удаление забрюшинных лимфоузлов по модифицированной методике, а при множественных остаточных опухолях, например в легких, – их резекция, так как возможны различия в гистологии в 35% случаев [21]. Приоритетом является резекция самой крупной остаточной массы в течение 6 недель после ХТ при нормализованных или стабильных на низком уровне маркерах. Хирургическое вмешательство при высоких уровнях маркеров не проводится из-за риска прогрессирования; в таких случаях приоритет – системная спасательная ХТ [3, 63, 99, 72].

1.3. Влияние лечения на гормональный статус и половую функцию

В долгосрочной перспективе молодые пациенты после лечения по поводу НЯ, могут страдать из-за его последствий, таких как нарушение гормонального баланса, половая дисфункция, а также тревожно-депрессивные расстройства.

1.3.1. Нарушение гормонального статуса

В рамках современных научных исследований проведена серия продольных анализов, направленных на оценку функциональной активности клеток Лейдига у пациентов с НЯ, получивших комплексное онкологическое лечение [13, 15, 84, 116]. Результаты этих работ свидетельствуют о повышенной чувствительности клеток Лейдига к воздействию ХТ на основе препаратов платины и ЛТ.

Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что цисплатин индуцирует апоптоз не только в клетках Лейдига, но также в клетках Сертоли и эпителии семенных канальцев, включая сперматозоиды, как при однократном, так и при кумулятивном введении [78, 81, 101].

Следует отметить, что у пациентов, получивших облучение яичек в дозе свыше 20 Грей, через 15 лет после лечения возникает необходимость в назначении заместительной терапии тестостероном. Аналогичная потребность отмечается у 50 % пациентов, подвергшихся облучению в дозе 16 Грей [15]. В то же время парааортальная ЛТ в дозе 30 Грей, эквивалентной облучению яичек в пределах 0,09–0,32 Грей, также ассоциируется с повышенным риском развития гипогонадизма, согласно данным метаанализа [13, 84].

Полученные результаты позволяют предположить, что клетки Лейдига демонстрируют высокую чувствительность даже к низким дозам ионизирующего излучения [13, 116].

Другие исследования, сравнивающие токсичность, обусловленную исключительно ХТ, ЛТ и ОФЭ, подчёркивают важность длительности периода наблюдения. Данные, полученные у пациентов с длительным сроком динамического наблюдения, позволяют делать более обоснованные выводы о функциональном резерве клеток Лейдига и их способности к восстановлению после воздействия онкологического лечения. В исследованиях Р. Wiechno и соавт., а также М. Bandak и соавт. установлено, что дисфункция клеток Лейдига, проявляющаяся повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) при сниженной концентрации тестостерона или его дефиците, наблюдается более чем у 20 % пациентов с НЯ после лечения [14, 165]. Данный гормональный дисбаланс может возникать после любого вида терапии, однако риск его развития выше при проведении ЛТ и ХТ на основе цисплатина по сравнению с одной лишь ОФЭ [13].

В другом исследовании, выполненном М. Vandakan и соавт., в которое включены 69 пациентов, получавших лечение по схеме ВЕР, зафиксировано частичное восстановление функции клеток Лейдига в контралатеральном яичке в течение 5 лет. Это подтверждается статистически значимым снижением уровня ЛГ с 6,9 до 5,3 мМЕ/мл ($p = 0,001$) [11].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Sprauten M. и соавторы, в котором приняли участие 307 пациентов, пролеченным по поводу рака яичка. Авторам зафиксировано ухудшение функционального состояния клеток Лейдига через 9 и 17 лет после завершения комплексного лечения. Спустя 17 лет после лечения повышенный уровень ЛГ наблюдался у 9% пациентов, прошедших одностороннюю ОЭФ, у 21% пациентов, подвергшихся ЛТ, и у 19% пациентов после курса ХТ на основе цисплатина [153].

1.3.2. Дефицит тестостерона

В рамках проспективного многоцентрового исследования, в котором участвовали 1235 пациентов, перенесших лечение по поводу рака яичка, проведен анализ на предмет риска развития гипогонадизма спустя 11 лет после лечения. Исследование не выявило статистически значимых различий в уровнях тестостерона в сыворотке крови между исследуемой и контрольной группой ($n = 200$). Однако, зафиксировано, что уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), скорректированные на возраст, были выше у пациентов, прошедших лечение. Возраст-корректированное отношение шансов (ОШ) развития гипогонадизма составило 3,8 у лиц, перенёсших онкологическую терапию. При этом риск варьировал в зависимости от типа и интенсивности лечения: ОШ составило 3,5 для ЛТ, 4,8 — для ХТ в низких дозах и 7,9 — для ХТ в высоких дозах [112]. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение рака яичка, особенно с применением ХТ, ассоциировано с повышенным риском нарушения функции клеток Лейдига и развитием гипогонадизма. Указанный эффект более выражен при ХТ по сравнению с ЛТ и усиливается с возрастом пациентов.

Продольное когортное исследование с участием 307 пациентов, перенёсших лечение по поводу рака яичка, показало стойкое снижение уровней тестостерона на протяжении всего периода наблюдения: через 9 лет (диапазон: 5–21 год) и через 18 лет (диапазон: 13–28 лет) после завершения терапии [153]. На начальных этапах наблюдения риск развития гипогонадизма был наивысшим у пациентов после ОФЭ (ОШ = 4,7), по сравнению с пациентами, получившими ЛТ (ОШ = 2,6) и ХТ (ОШ = 1,9). Однако спустя 18 лет риск гипогонадизма оказался значительно выше у пациентов, перенесших ХТ (ОШ = 5,2), чем у получивших ЛТ (ОШ = 3,3) и ОФЭ (ОШ = 2,0). Также отмечено повышение уровня ЛГ, что указывает на компенсаторную гиперстимуляцию гонадотропной функции гипофиза вследствие снижения активности клеток Лейдига.

Установлено, что кумулятивная доза препаратов платины достоверно ассоциирована с риском повышения уровня ЛГ, что может свидетельствовать о долговременном цитотоксическом воздействии платины на ткань яичка и прогрессирующем снижении функции клеток Лейдига [153].

Согласно данным проспективного исследования длительностью более пяти лет, включавшего 680 пациентов, сниженный уровень тестостерона выявлен у 11 % пациентов, перенёсших ОФЭ ($n = 169$). Среди пациентов, прошедших ЛТ или ХТ, данное нарушение наблюдалось значительно чаще — у 37 % ($n = 81$). Аномально высокие уровни ЛГ наблюдались у 11% пациентов, подвергшихся ЛТ ($n = 158$), и у 10% пациентов, получавших ХТ ($n = 272$). Результаты этого исследования подтверждают, что гипогонадизм является частым явлением среди пациентов с НЯ после комплексного лечения, включая пациентов, прошедших только ОФЭ. Кроме того, ХТ, как предполагается, увеличивает риск развития дефицита тестостерона [80].

Согласно данным метаанализа когортных исследований, пациенты с НЯ, получавшие стандартную ХТ (менее четырёх курсов на основе препаратов платины; ОШ = 1,8), интенсивную ХТ (удвоенная доза цисплатина, более четырёх курсов платиносодержащих схем или комплексное химио-лучевое лечение; ОШ = 3,1), а также ЛТ (ОШ = 1,6), имели более высокий риск развития ДТ по сравнению с пациентами, перенёсшими только ОФЭ [13]. Продолжительность наблюдения в проанализированных исследованиях варьировала от 2 месяцев до 12 лет. В ряде случаев зафиксировано восстановление функции клеток Лейдига через несколько лет после завершения терапии. При этом частота ДТ была ниже в исследованиях с длительностью наблюдения менее 5 лет.

В одном из проспективных исследований, включавшем 143 пациента с НЯ, более высокий риск развития ДТ через 6 и 12 месяцев после лечения зафиксирован у пациентов, получивших ЛТ или ≥ 3 курсов ХТ, по сравнению с пациентами, получившими ≤ 2 курсов адъювантной ХТ. Эти данные свидетельствуют о том, что высокодозная ХТ и ЛТ оказывают более выраженное негативное влияние на функцию клеток Лейдига в течение первого года после лечения [49]. Исследование также позволило выявить потенциальные предикторы ДТ у пациентов с НЯ после лечения. Такие параметры, как объем и консистенция яичка, возраст, стадия заболевания и полиморфизм гена андрогенного рецептора, не продемонстрировали достоверной связи с риском развития ДТ. Напротив, наличие тестикулярного микролитиаза и сниженные уровни тестостерона после ОФЭ ассоциировались с более высокой вероятностью его последующего развития

Микролитиаз яичка, по-видимому, отражает предсуществующее нарушение структуры и функции яичка, обусловленное опухолезависимыми механизмами. Это состояние рассматривается как проявление синдрома тестикулярной дисгенезии, который, в свою очередь, ассоциирован с патогенезом герминогенных опухолей яичка [39, 163].

В двух последовательных скандинавских исследованиях, охвативших 2260 и 1235 пациентов соответственно, заместительная терапия тестостероном применялась у 4–5 % пациентов после лечения НЯ в течение периодов наблюдения продолжительностью 9 и 17 лет, независимо от проведенной противоопухолевой терапии [12, 112]. В аналогичном североамериканском исследовании с участием 952 пациентов установлено, что заместительная терапия тестостероном назначалась в 10 % случаев среди пациентов, наблюдаемых в течение 4 лет после ХТ на основе цисплатина [60].

Назначение заместительной терапии тестостероном рекомендуется пациентам с устойчиво низким уровнем тестостерона в сочетании с клиническими проявлениями ДТ, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, применяемыми для мужчин без онкологического анамнеза [25].

В рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 120 пациентов после лечения НЯ с погранично низкими уровнями тестостерона (7–12 нмоль/л), применение трансдермальной заместительной терапии в течение шести месяцев сопровождалось достоверным снижением жировой массы и увеличением мышечной массы по сравнению с группой плацебо. Однако улучшений в качестве жизни и сексуальной функции зафиксировано не было [164].

Таким образом, химио- и лучевая терапия негативно влияют на функцию клеток Лейдига в первый год, но через пять лет наблюдается частичное восстановление. Нарушение может начинаться с субклинического гипогонадизма (повышенный ЛГ при нормальном уровне тестостерона) и прогрессировать до явного дефицита тестостерона. У пожилых пациентов риск дисфункции выше из-за возрастных изменений.

1.3.3. Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция (ЭД) классифицируется как состояние, при котором мужчины испытывают невозможность достижения или поддержания эрекции, адекватной для совершения полового акта. Эта проблема может быть вызвана различными факторами, включая болевые ощущения, гипогонадизм, а также тревожные и депрессивные расстройства пациента [8].

Различают органическую и психогенную ЭД. Органическая ЭД может развиваться в результате ОФЭ, а также под влиянием ЛТ и ХТ. Психогенная ЭД, в свою очередь, ассоциируется с изменением восприятия собственного тела, утратой ощущения маскулинности после ОФЭ, снижением самооценки и другими психосоциальными аспектами, связанными с НЯ [156].

Следует отметить, что исследования, посвященные изучению эпидемиологии ЭД среди мужчин с НЯ, в России отсутствуют. В зарубежных странах по некоторым данным ЭД является одним из частых осложнений НЯ с распространенностью от 11,3% до 84% [45, 156].

Согласно результатам исследований, проведенных в Великобритании, Китае и Нидерландах, встречаемость ЭД среди пролеченных пациентов от НЯ составляет 8%, 16,9% и 11,5% соответственно [89, 91, 100]. Такое несоответствие полученных данных, связано с разницей в возрасте исследуемых групп пациентов, времени их обследования, дизайне исследования, гистологической характеристике и распространённости опухоли (одностороннее или двустороннее поражения яичек), а также методами лечения (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия).

В многочисленных работах подчеркивается, что методы лечения, эмоциональное состояние, межличностные отношения, восприятие собственного тела, гистология НЯ, возраст пациента и степень ЭД до начала лечения являются некоторыми из факторов, влияющих на эректильную функцию пациентов после лечения НЯ [8, 14, 85, 93, 119, 133].

Современная тенденция к увеличению распространенности ЭД обусловлена ростом численности пациентов, после успешного лечения и снижением смертности от данной патологии [155]. Успехи в первичном лечении НЯ приводят к появлению специфических осложнений, которые продолжают оказывать негативное воздействие в ходе динамического наблюдения [125, 137].

Многоцентровое исследование с участием более 1200 пациентов после лечения НЯ показало, что риск ЭД у них в 4,2 раза выше, чем в контрольной группе, с распространённостью 30–40%, в основном обусловленной трудностью поддержания эрекции по данным МИЭФ [92, 93, 125, 157, 169].

Метаанализ контролируемых исследований обнаружил, что риск развития ЭД возрастает примерно в 2,5 раза в течение двух лет после окончания лечения [108]. Продольное исследование, охватывающее 143 пациента европеоидной расы, переживших НЯ, показало, что средние сроки восстановления эректильной функции составляют 60 месяцев после ЛТ и ХТ и 70 месяцев после ЗЛАЭ, основываясь на примерно 7,5-летнем периоде наблюдения [31]. Исключительно адъювантная ЛТ была идентифицирована как независимый предиктор отсутствия восстановления эректильной функции.

Исследование, посвященное детям, пережившим онкологические заболевания, выявило, что ЛТ с облучением яичек дозой ≥ 10 Гр коррелирует с повышенным риском ЭД (отношение шансов, ОР = 3,55) среди 1622 мужчин среднего возраста 37,2 года [128]. Кроме того, ХТ также может негативно сказываться на сексуальной функции, как показали данные контролируемого исследования, где у пациентов после ХТ были зафиксированы худшие показатели по шкале ПЕФ-15 и опроснику Бека по тревожности по сравнению с контрольной группой того же возраста, не проходившей ХТ. Отсутствие значимых различий в уровнях гонадотропинов и тестостерона между группами указывает на то, что повышенный риск ЭД не связан с гипогонадизмом, хотя небольшой размер выборки ($n = 27$) ограничивает достоверность данных [157].

В исследовании, проведенном среди 202 сербских пациентов с НЯ, находящихся под наблюдением не менее года после ХТ на основе платины, ЭД была зафиксирована в 20,8% случаев (с использованием опросника SF). Ни один из участников исследования не прошел процедуру имплантации протеза яичка ввиду их социально-экономического положения. Влияние протезирования яичка на сексуальную функцию не было установлено, однако отмечены жалобы на его консистенцию [32].

Однако длительное динамическое наблюдение позволяет выявить отдалённые эффекты противоопухолевой терапии. Так, в недавнем проспективном исследовании с участием 2260 пациентов, перенёвших НЯ, зафиксировано повышение риска развития ЭД спустя 17 лет после завершения лечения. В исследование были включены следующие подгруппы: 1098 пациентов после ОФЭ, 788 — после ХТ по схеме ВЕР или ЗЛАЭ, 300 — после ЛТ, и 74 пациента — после комплексного лечения. Оценка эректильной функции проводилась с использованием расширенного Международного индекса эректильной функции (IIEF-15). По сравнению с монотерапией ОФЭ, значительно выше риск ЭД у пациентов, прошедших ХТ (ОШ = 1,5), комплексное лечение (ХТ с последующим удалением остаточной опухоли) (ОШ = 2,1), ЛТ (ОШ = 1,7) или подвергшихся нескольким видам лечения (ОШ = 3,2) [14]. Эти данные подтверждают, что дополнительные методы лечения оказывают кумулятивное отрицательное влияние на эректильную функцию, включая потенцирующее воздействие ЗЛАЭ после ХТ [118, 134]. В то же время, в ряде других исследований не было выявлено статистически значимого увеличения частоты ЭД после абдоминальной лучевой терапии или химиотерапии на основе цисплатина по сравнению с группой динамического наблюдения [36, 80, 133].

1.3.4. Эякуляторная и оргазмическая функция

Эякуляторная дисфункция представляет собой клиническое состояние, характеризующееся уменьшением объема эякулята или его отсутствием, что может существенно снижать качество жизни пациентов.

Согласно существующим данным, методы лечения НЯ, включая ХТ, ЛТ и ЗЛАЭ, могут негативно сказываться на эякуляторной функции. В частности, отмечается, что ХТ ассоциируется с повышенным риском задержки эякуляции по сравнению с другими методами лечения [45, 93, 125, 157].

Полный двусторонний ЗЛАЭ без сохранения симпатических нервных волокон метод может привести к нарушениям эякуляции, вероятно, вследствие повреждения симпатических нервных волокон, ответственных за антеградную эякуляцию. По некоторым данным при таком расширенном ЗЛАЭ частота ретроградной эякуляции наблюдается в 50% случаев [97, 136]. Ав-

торам, также было выявлено значительное снижение оргазмической функции и уровня удовлетворенности половым актом, после проведения ХТ и ЗЛАЭ, несмотря на отсутствие заметных изменений в эректильной функции. Это наблюдение указывает на то, что хирургическое вмешательство возможно оказывает негативное воздействие на оргазмическую функцию и удовлетворенность пациентов, независимо от сохранения эректильной функции.

В настоящее время для снижения частоты ретроградной эякуляции используются модифицированные односторонние шаблоны, применяемые у отобранных групп пациентов. J. P. Donohue и соавторы в своем исследовании оценили применение модифицированных шаблонов у большой когорты пациентов с НЯ. Установлено, что частота эякуляции у пациентов, перенесших одностороннюю ЗЛАЭ по модифицированному шаблону с потенциальным сохранением нерва, была очень высокой, приближаясь к 98% [46].

Применение современных нервосберегающих модификаций ЗЛАЭ, при условии онкологической целесообразности, позволяет существенно снизить риск развития анэякуляции у мужчин. Показано, что как модифицированный односторонний шаблон, так и техники с сохранением симпатических нервных волокон способствуют поддержанию антероградной эякуляции у значительного числа пациентов. Частота сохранения эякуляторной функции при первичной ЗЛАЭ составляет от 75 % до 100 %, тогда как после ХТ — от 25 % до 100 % [102]. К преимуществам применения шаблонной ЗЛАЭ относят снижение травматичности вмешательства и высокую вероятность сохранения антероградной эякуляции. Основным недостатком метода является потенциальная недостаточность лимфодиссекции, что может увеличить риск рецидива заболевания.

В поперечном исследовании, включавшем 1084 пациента, переживших НЯ, при медиане наблюдения 11 лет A. Dahl и соавт. выявили повышенный риск развития эякуляторной дисфункции у мужчин, перенёсших ЗЛАЭ. Также установлена возможная ассоциация между применением ХТ на основе цисплатина и эякуляторной дисфункцией, вероятно, обусловленная нейротоксическим действием препарата [36]. В аналогичном исследовании P. Rossen и соавт. подтвердили связь между ретроперитонеальной лимфодиссекцией и эякуляторной дисфункцией, однако не выявили достоверной ассоциации между различными методами лечения и общей сексуальной дисфункцией [133].

В литературе представлены данные, свидетельствующие о повышенной частоте оргазмической дисфункции у пациентов, перенесших лечение по поводу НЯ, по сравнению с мужчинами соответствующего возраста, независимо от применённого метода терапии. В двух исследованиях отмечено увеличение риска оргазмической дисфункции (ОШ = 2,3), тогда как одно исследование не подтвердило данной ассоциации [36, 93, 119]. Кроме того, в трех отдельных работах выявлена ассоциация между ЗЛАЭ, выполненной после ХТ, и оргазмической дисфункцией (ОШ: 1,4 до 6,8) [12, 36, 133].

Современные подходы к лечению НЯ предусматривают применение нервосберегающих технологий и модифицированных хирургических шаблонов, направленных на сохранение эякуляторной и оргазмической функций. Несмотря на наличие потенциальных рисков, связанных с отдельными методами терапии, рациональный выбор лечебной тактики позволяет существенно снизить неблагоприятное влияние на сексуальное здоровье пациентов. В перспективе необходимы дополнительные исследования, направленные на дальнейшую оптимизацию лечебных стратегий и повышение качества жизни пациентов, перенесших лечение по поводу НЯ.

1.3.5. Либи́до

Либи́до (половое влечение) представляет собой выраженное стремление и желание к сексуальной близости. Снижение либи́до относится к одной из форм сексуальной дисфункции, обусловленной множеством факторов как органического, так и психогенного характера. Подобные нарушения могут возникать у пациентов с онкологическими заболеваниями вне зависимости от возраста, однако наиболее выраженные последствия наблюдаются у молодых мужчин, поскольку до начала заболевания у них, как правило, отмечается более высокая сексуальная активность и уровень полового влечения.

В исследовании Eberhard J. и соавт. была проведена оценка половой функции у 129 мужчин, перенёсших лечение по поводу НЯ, в среднем через 3–5 лет после терапии, с использованием стандартизированных опросников. Полученные данные были сопоставлены с результатами, полученными в контрольной группе из 916 мужчин того же возраста. Анализ показал, что пациенты с перенесённым раком яичка статистически значимо чаще сообщали о снижении полового влечения (либи́до) по сравнению с контрольной группой (ОШ = 6,7; 95% ДИ: 2,1–21) [50].

В проспективном исследовании Wortel R. C. и соавт. была проведена оценка сексуальной функции и восприятия собственного тела у пациентов с типичной семиномой яичка стадий I–II. Оценка проводилась с использованием валидизированного голландского опросника до начала ЛТ (после ОФЭ), а также через 3 и 6 месяцев после ее завершения. Согласно результатам, 23% пациентов отметили снижение сексуального интереса, что они связывали с изменением восприятия собственного тела после удаления яичка. У 13% мужчин это вызывало беспокойство в отношении сексуальных контактов с партнёром [169].

В исследовании, проведённом Bogefors C. и соавт., была осуществлена оценка и сопоставление показателей сексуального влечения и общей удовлетворённости сексуальной жизнью между пациентами, перенесшими лечение по поводу НЯ, и контрольной группой, подобранной по возрасту. Результаты показали, что в целом уровни сексуального влечения и удовлетворённости сексуальной жизнью были сопоставимы в обеих группах. При этом в возрастной категории

20–39 лет мужчины, перенесшие лечение НЯ, продемонстрировали более высокий уровень удовлетворённости сексуальной жизнью по сравнению с участниками контрольной группы [26].

Считается, что ДТ играет ключевую роль в этиологии нарушений полового влечения. Тестостерон напрямую связан с либидо, и его уровень может снижаться в результате системных заболеваний, ХТ или ЛТ, ведущих к ДТ [55]. Однако низкое либидо является многофакторным явлением, особенно среди онкологических пациентов. Исследование J. Eberhard и соавторов показало, что уровень ЛГ выше 10 МЕ/л или тестостерона ниже 10 нмоль/л (288 нг/дл) не был ассоциирован с низким либидо у пациентов с НЯ (ОШ = 1,2; 95% ДИ: 0,11–14) [48]. В отдельном исследовании мужчины, перенесшие двустороннюю ОФЭ и получавшие заместительную терапию в виде внутримышечных инъекций тестостерона каждые три недели, были опрошены с целью оценки уровня либидо по 10-балльной шкале (где 1 — полное отсутствие полового влечения, 10 — очень сильное влечение). Из семи участников трое сообщили о снижении либидо перед очередной инъекцией. При этом уровни тестостерона у них не отличались от показателей у мужчин, не предъявлявших жалоб на снижение полового влечения [161].

Это подчеркивает многофакторный характер либидо и необходимость комплексного подхода к оценке и лечению сексуальных дисфункций у онкологических пациентов, с учетом как медицинских, так и психосоциальных аспектов

Фертильность - представляет значимый аспект для мужчин, перенесших новообразования яичек (НЯ). Снижение фертильности обусловлено как последствиями лечения, так и проявлениями синдрома дисгенезии яичек, включающего крипторхизм и гипоспадию [143, 167]. Популяционные исследования показывают умеренное снижение общей фертильности у данной группы пациентов и более частое использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с эффективностью около 50% [68]. Данные показывают, что до начала ХТ от 66% до 91% пациентов с НЯ удалось стать отцами, в то время как после ХТ этот показатель снижается до 43–71% [28, 83, 151]. Использование комплексных методов лечения или высоких доз цисплатина (> 850 мг) дополнительно уменьшает фертильность [28, 80]. Также в нескольких других исследованиях подчеркивается, что после лечения НЯ фертильность снижается примерно на 30% [58, 83].

Противоопухолевые методы лечения оказывают мутагенное воздействие на соматические и половые клетки на различных стадиях их созревания. Однако проспективные исследования, изучающие связь между повреждением ДНК сперматозоидов при НЯ и репродуктивными исходами, отсутствуют. Известно, что риск пороков развития у детей отцов с историей НЯ выше, чем у контрольной группы (ОШ = 1,28; 95% ДИ 1,19–1,38; $P = 0,001$; 4,4% против 3,5%), при этом онкологическое лечение не оказывает дополнительного влияния на данный риск [7].

Снижение фертильности после лечения негативно сказывается на мужской идентичности, чувстве мужественности и психологическом благополучии [160]. В связи с этим рекомендуется сохранение репродуктивных клеток и тканей для профилактики бесплодия в будущем.

В России процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для пациентов с НЯ регулируется Приказом Минздрава от 30 августа 2012 года № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

1.4. Психологические аспекты

В значительной степени выжившие после НЯ представлены подростками и молодыми людьми в возрастной категории от 15 до 39 лет [148]. Указанный возрастной диапазон отмечен как исключительно сложный период психосоциального развития, на протяжении которого молодые люди сталкиваются с множеством вызовов, свойственных этому возрасту, включая вопросы идентичности, образования, занятости, восприятия собственного тела и семейных отношений [17]. Онкологическое заболевание и связанное с ним лечение ставят под угрозу способность подростков и молодых людей справляться с этими развивающимися проблемами [17]. Исследование, основанное на данных SEER, которое охватывало 523 выживших после онкологических заболеваний подростков и молодых людей через 6–14 месяцев после диагностики, включая 204 выживших после НЯ, показало, что наиболее существенно затронутыми аспектами жизни, испытывавшими негативное воздействие, являются финансовое положение, восприятие собственного тела, планы касательно работы, контроль над жизнью, межличностные отношения и планирование семьи [19]. Данные той же когорты свидетельствуют о том, что подростки и молодые люди с онкологическими заболеваниями испытывают значительные ухудшения в нескольких доменах качества жизни, связанных с физическим и психическим здоровьем (HRQoL) [147]. Эти данные контрастируют с информацией о выживших после НЯ, у которых при длительном периоде наблюдения общий HRQoL, как правило, не отличается от такового у мужчин того же возраста из общей популяции [73, 132].

1.4.1. Тревога и депрессия

Систематический обзор, охватывающий 66 публикаций из 36 исследований, посвящённых тревожным расстройствам, депрессии, страху рецидива и общему психологическому дистрессу у пациентов, перенесших лечение НЯ, показал, что тревожность и страх рецидива значительно чаще встречаются у данной категории пациентов по сравнению с общей популяцией, в отличие от депрессии [145]. Наиболее часто применяемыми инструментами для оценки тревожных и депрессивных состояний в этой группе были Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D), а также Опросник депрессии Бека (BDI, BDI-II). Согласно данным, уровень умеренной

и выраженной тревожности, оценённый с использованием шкалы HADS-A, варьировался от 17% до 38% в разных странах, включая Скандинавию, Австралазию, Великобританию и Польшу [48, 59, 88, 113, 144, 165].

В крупных популяционных исследованиях, проведённых в странах Скандинавии и включивших от 791 до 1173 пациенты после лечения НЯ, распространённость тревожных расстройств достигала 17–19%, что существенно превышает показатели в общей популяции Норвегии (13,5%) [37, 57, 144].

Распространённость клинически значимой депрессии среди пациентов, перенесших лечение НЯ, варьировала от 5% до 12% в странах Скандинавии, Австралии, Сербии, Великобритании и Польши, что сопоставимо с показателями в общей популяции аналогичного возраста, определёнными с использованием шкалы HADS-D в скандинавских странах [29, 37, 48, 59, 57, 88, 113, 122, 144, 165]. Вместе с тем, данные менее масштабных исследований, проведённых в Австралии и Греции, свидетельствуют о более высокой распространённости депрессивных расстройств среди лиц, перенесших лечение НЯ, по сравнению с контрольными группами здорового населения (20% против 13% и 12% против 0% соответственно), что подчёркивает возможные межкультурные особенности [140, 146, 145].

Разнообразие используемых диагностических шкал для оценки тревожности и депрессии, а также вариабельность самооценок пациентов и различия в характеристиках выборок затрудняют прямое сопоставление результатов и формирование обобщённых выводов.

Примечательно, что факторы, непосредственно связанные с заболеванием, такие как время, прошедшее с момента постановки диагноза, используемые методы лечения и наличие рецидивов, не продемонстрировали убедимого влияния на распространённость тревожных и депрессивных расстройств. В то же время негативные психологические исходы чаще отмечались у пациентов, перенесших лечение НЯ, которые находились в социально уязвимом положении — были одиноки, безработны, имели низкий уровень социально-экономического статуса, страдали от сопутствующих заболеваний, испытывали побочные эффекты лечения и прибегали к пассивным копинг-стратегиям, таким как избегающее поведение [145]. Дополнительно в исследованиях выявлены ассоциации между молодым возрастом, хронической усталостью, периферической нейропатией, сексуальной дисфункцией и тревожными расстройствами, а также между пожилым возрастом, хронической усталостью, чувством одиночества и низким уровнем образования — с депрессивными проявлениями [145].

В настоящее время отсутствуют стандартизированные руководящие принципы, регламентирующие, какие категории пациентов и на каком этапе следует подвергать оценке на наличие психологических расстройств, а также относительно выбора оптимальных диагностических инструментов. Вместе с тем разработка и внедрение таких руководств в будущем представляется

необходимой мерой, способствующей как повышению сопоставимости результатов различных исследований, так и обеспечению использования валидизированных инструментов и эффективных стратегий психосоциального вмешательства. Это, в свою очередь, позволит достичь более высокой степени стандартизации в оценке психологического состояния пациентов, улучшив тем самым качество и результативность психоэмоциональной поддержки и комплексной терапии.

1.4.2. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)

Психосоциальные последствия онкологических заболеваний могут быть как негативными, так и позитивными, в том числе в контексте посттравматического стресса и личностного роста [33]. Симптоматика посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у онкологических пациентов, как правило, включает навязчивые воспоминания о болезни, избегание ситуаций, ассоциирующихся с ней, и повышенную настороженность. Несмотря на это, клинически выраженное ПТСР диагностируется относительно редко [87].

Согласно исследованию, проведённому в Германии среди 1847 молодых людей, включая 820 человек, перенёвших онкологическое заболевание, риск развития симптомов ПТСР был в три раза выше у лиц, перенесших рак в подростковом возрасте по сравнению с контрольной группой [138]. Аналогичные данные получены в масштабном норвежском исследовании, в котором приняли участие 1418 мужчин, после лечения НЯ: 11% участников сообщили о наличии симптомов ПТСР спустя 11 лет после постановки диагноза. При этом выраженность симптомов ПТСР положительно коррелировала с такими факторами, как хроническая нейротоксичность после цитотоксической терапии, отсутствие партнёрских отношений, безработица и низкий уровень образования. ПТСР также ассоциировалось с более высокой частотой тревожных и депрессивных расстройств, хронической усталостью, отрицательной субъективной оценкой состояния здоровья и сохранялось даже спустя 19 лет после лечения [35].

Сходные выводы были сделаны в нидерландском исследовании, охватившем 354 выживших после лечения НЯ, где 13% респондентов демонстрировали симптомы онкологически ассоциированного стресса [56]. Также установлена связь между низким образовательным уровнем, отсутствием занятости и развитием стрессовых симптомов.

Таким образом, стрессовые расстройства, ассоциированные с онкологическим диагнозом, являются нередким явлением среди пациентов, после лечения НЯ. При этом ограниченность имеющихся данных подчеркивает актуальность дальнейших исследований, направленных на всестороннюю оценку ПТСР и разработку специализированных психосоциальных вмешательств для данной категории пациентов.

1.5. Методы измерения уровня тестостерона и гормонального статуса

Тестостерон (Т) является ключевым гормоном, играющим важную роль в репродуктивной функции. Измерение Т необходимо для диагностики гипогонадизма, гиперандрогении и других состояний. Существует несколько методов измерения Т, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения (Таблица 2).

Измерение общего Т

Общий Т включает как свободный тестостерон, так и тестостерон, связанный с белками плазмы (ГСПГ и альбумином). Для его измерения используют иммуноанализы и жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией (ЖХ-МС-МС). Иммуноанализы удобны для рутинной диагностики, но ограничены точностью из-за перекрёстных реакций со стероидами. ЖХ-МС-МС, как золотой стандарт, обеспечивает высокую точность и надёжно отличает тестостерон от других стероидов [9, 77, 90].

Расчётный свободный Т

Расчётный свободный Т определяется на основе концентраций общего тестостерона, ГСПГ и альбумина с использованием математических формул, таких как уравнение Вермеулена [162].

Этот метод характеризуется простотой и низкой стоимостью, что делает его удобным для клинического использования. Он полезен для оценки активного тестостерона, особенно в случаях изменений уровня ГСПГ. Однако метод зависит от точности измерений общего Т и ГСПГ, что может снижать его надёжность. Кроме того, точность расчётов ограничена при крайних значениях ГСПГ, что требует осторожности в интерпретации результатов. Основное применение расчетного свободного Т связано с диагностикой гипогонадизма у мужчин и гиперандрогении у женщин [24, 66, 90].

Биоактивный Т

Биоактивный тестостерон включает свободный тестостерон и тестостерон, слабо связанный с альбумином, что делает его важным показателем биологически активного гормона в организме. Для его определения применяется методика осаждения ГСПГ, при которой ГСПГ удаляется из образца, а оставшийся тестостерон измеряется. Этот метод считается полезным маркером биологически активного тестостерона, поскольку он отражает фракции гормона, доступные для взаимодействия с тканями. Однако методика имеет свои ограничения: она технически сложна, что ограничивает её использование в рутинной практике, и подвержена межлабораторным вариациям, которые могут влиять на воспроизводимость результатов [65, 131, 162].

Равновесный диализ

Метод измерения свободного тестостерона, основанный на отделении свободной фракции через мембрану, является золотым стандартом для определения свободного тестостерона в крови. Этот подход обеспечивает высокую точность и надёжность, что делает его незаменимым

для исследований и оценки гормонального статуса в сложных клинических случаях. Однако метод имеет существенные ограничения. Он отличается трудоёмкостью, высокой стоимостью и требует наличия специализированного оборудования, что делает его малодоступным для рутинного клинического использования. В связи с этим его применение ограничено высокоспециализированными лабораториями и исследовательскими проектами, где требуется максимальная точность измерений [66, 162].

Анализ Т в слюне

Данный анализ представляет собой измерения свободного Т, который диффундирует в слюну, отражая его биологически активную фракцию. Для определения уровня слюнного тестостерона используются два основных подхода. Высокочувствительные методы, такие как жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ЖХ-МС-МС), обеспечивают высокую точность и надёжность измерений, в то время как иммуноанализы менее предпочтительны из-за их низкой чувствительности и возможных перекрёстных реакций [54, 67, 90]. Метод неинвазивен и удобен для пациента, что делает его подходящим для многократных измерений, например, при изучении циркадной динамики. Однако низкая концентрация тестостерона в слюне требует точных методов, а связывание с белками может искажать результаты, что ограничивает использование в рутинной клинической практики.

Индекс свободного андрогена (ИСА)

Индекс свободного андрогена (ИСА) – это соотношение общего Т к ГСПГ, используемое для оценки доступного Т. Метод прост в расчёте и широко применяется для диагностики гиперандрогении у женщин. Основным преимуществом является доступность, однако при низком уровне ГСПГ ИСА может давать завышенные значения, снижая точность. Это ограничивает его использование при ожирении или других состояниях, влияющих на ГСПГ. ИСА подходит для предварительной оценки андрогенного статуса, но менее точен в сложных клинических случаях, где требуются другие методы [75, 90, 103].

Таким образом, несмотря на свою простоту, ИСА имеет ограниченное применение, требующее высокой точности, и рекомендуется в первую очередь для получения максимальной оценки андрогенного воздействия.

Измерение уровня Т играет ключевую роль в диагностике нарушения гормонального статуса, включая гипогонадизм и гиперандрогению. Анализ методов показал, что выбор подхода зависит от клинических задач, доступности оборудования и требуемой точности. Наиболее надёжным методом для рутинной практики остаётся измерение общего тестостерона (Т) с использованием современных иммуноанализов, которые обеспечивают достаточную точность и доступность. В сложных клинических случаях предпочтительно применять жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией (ЖХ-МС-МС) как золотой стандарт. Экономичным, удобным

и применимым в условиях ограниченных ресурсов подходом является расчётный свободный тестостерон, который основан на измерении общего Т, ГСПГ и альбумина с последующим использованием математических формул. Этот метод обеспечивает доступную и надёжную оценку активного тестостерона, что делает его практичным для клинического использования.

Таблица 2 – Методы измерения уровня тестостерона и гормонального статуса

<i>Метод</i>	<i>Точность</i>	<i>Удобство</i>	<i>Область применения</i>
ЖХ-МС-МС	Очень высокая	Средняя	Точный анализ общего тестостерона
Расчётный свободный Т	Высокая	Высокая	Рутинная диагностика
Биоактивный Т	Средняя	Низкая	Особые клинические ситуации
Равновесный диализ	Очень высокая	Низкая	Научные исследования
Анализ Т в слюне	Высокая (ЖХ-МС-МС)	Средняя	Неинвазивный мониторинг
ИСА	Низкая/Средняя	Очень высокая	Первичный скрининг у женщин

Таким образом выбор метода измерения тестостерона должен базироваться на клинической ситуации, доступности оборудования и необходимости высокой точности. Применение высокоточных методов, таких как ЖХ-МС-МС и равновесный диализ, оправдано для сложных случаев, в то время как расчётные и простые методы, такие как ИСА, подходят для скрининга и рутинной практики.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика методов предоперационного обследования больных

Всем пациентам, включенным в исследование, перед операцией выполняли стандартные общеклинические исследования, включающие сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмму. Всем пациентам определяли уровень опухолевых маркеров (АФП, бета-ХГЧ и ЛДГ) в сыворотке крови и выполняли УЗИ (при противоречивых данных УЗИ – МРТ) органов мошонки и паховых областей. УЗИ нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей выполняли первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами > 3 см и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG.

Для исключения наличия регионарных и отдаленных метастазов выполняли КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с внутривенным контрастированием всем пациентам. Больным с высоким уровнем β -ХГЧ (свыше 50,000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в легких (также пациентам с суммарным размером метастатических очагов в легких ≥ 3 см и общемозговой симптоматикой) выполняли МРТ (или КТ) головного мозга с в/в контрастированием для исключения/подтверждения метастазов. Остесцинтиграфия выполнялась лишь при наличии соответствующих клинических симптомов.

Биопсия здорового контралатерального яичка выполнялась при его атрофии (объем < 12 мл) у пациентов молодого возраста (до 30 лет), крипторхизме с данной стороны в анамнезе.

Клиническая стадия заболевания определялась согласно классификации TNM 2017 (8-е издание) [120].

Перед ОФЭ с пациентами проведена беседа об одномоментной тестикулярной имплантации силиконовым протезом, которой несет эстетическую функцию. При планировании ХТ со всеми пациентами обсужден риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы до начала ХТ. Однако в рамках данного исследования оценка фертильности (включая спермограмму и наступление беременности у партнёрш) не проводилась, так как международные рекомендации (ESMO, ASCO) не рекомендуют реализацию репродуктивной функции в течение 1,5–2 лет после ХТ из-за риска временных нарушений сперматогенеза. Этот аспект требует отдельного наблюдения на более поздних этапах.

2.1.1. Гормональный анализ

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин, был проведен забор крови для анализа уровня стероидных гормонов. Забор крови осуществлялся утром натощак из локтевой вены

в вакуумные пробирки «вакутейнер» LAB-VAC с активатором свертывания и гелем. Анализы включали определение общего уровня тестостерона, эстрадиола, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и проводились между 8 и 10 часами утра для повышения точности результатов.

Дополнительно, с целью дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма и выявления субклинического гипогонадизма, были определены уровни гонадотропных гормонов, включая лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и пролактин (ПРЛ).

Анализы уровней гормонов в сыворотке крови осуществлялись с использованием оборудования Beckman Coulter UniCel DxI 800 и Immulite 2000XPI. Нормальные значения гормонов представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Референсные значения гормонов по данным ISA, EAU, AUA для мужчин в возрасте от 18 лет

<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Ед. изм.</i>
ЛГ	1,24–7,8	мЕд/мл
ФСГ	1,42–11,2	мМЕд/мл
ПРЛ	74–339,2	мЕд/л
Т общий	12,1–28,29	нмоль/л
Е2	8–182	пмоль/л
ГСПГ	10–57	нмоль/л

Пороговое значение общего тестостерона в сыворотке крови, разграничивающее норму и потенциальный дефицит тестостерона (ДТ), было установлено на уровне 8 нмоль/л. При уровне тестостерона от 8 до 12 нмоль/л (серая зона) дополнительно оценивали уровень ГСПГ, и использовали уравнение A. Vermeulen (1) для расчета свободного Т, где нижняя граница нормы свободного тестостерона принята 0,225 нмоль/л.

$$FT \left(\frac{mol}{L} \right) = -b + \frac{\sqrt{b^2 + 4a[T]}}{2a}, \quad (1)$$

$$a = k_{at} + k_t + (k_{at} \times k_t)([ГСПГ] + [Альбумин] - [T]),$$

$$b = 1 + k_t[ГСПГ] + k_{at}[Альбумин] - (k_{at} + k_t)[T],$$

где **K** и **K₂** – константы ассоциации связывания тестостерона с ГСПГ (10×10 л/моль) и альбумином (3,6×10⁴ л/моль), соответственно;

[Т] = общая концентрация тестостерона (нмоль/л);

[SHBG] = глобулин, связывающие половые гормоны (нмоль/л);

[Альбумин] = концентрация альбумина (мг/дл);

FT – конвертируется в пг/мл путем умножения результата на 2,88×10⁻¹³, а затем умножения на 1,6.

Таким образом, на основании анализа лабораторных показателей у пациентов с НЯ была проведена условная группировка в соответствии с гормональной активностью, выраженной в следующих категориях:

- 1) тестикулярная активность – при нормальном/высоком значении половых гормонов и низким значениями гонадотропных гормонов;
- 2) гипоталамо-гипофизарная активность – при высоком значении гонадотропных гормонов и низким значениями половых гормонов;
- 3) гормональная нейтральность – при нормальных значениях половых и гонадотропных гормонов.

2.1.2. Оценка половой функции

При первичном обращении пациента изучался его сексуальный анамнез (наличие постоянной половой партнёрши, наличие и выраженных спонтанных и адекватных эрекций, количество половых актов в неделю, длительность эрекции, качество оргазма), а также некоторые социальные аспекты, которые могли иметь влияние на результаты исследования (семейное положение и отцовство).

Для оценки состояния эректильной функции мы использовали валидированный опросник Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function, ИИЭФ, МИЭФ) [130]. Преимуществом самостоятельного анкетирования является его восприятие пациентами как менее инвазивного и навязчивого метода по сравнению с личным интервью. МИЭФ состоит из 15 вопросов, которые разделяются на пять категорий (Приложение А, Таблица А. 1):

- эректильная функция (ЭФ) – вопросы 1–5 и 15;
- оргазмическая функция (ОФ) – вопросы 9, 10;
- либидо – вопросы 11, 12;
- удовлетворенность половым актом (УПА) – вопросы 6–8;
- общая удовлетворенность (ОУ) – вопросы 13, 14.

Нормальное состояние ЭФ было определено при получении от 26 до 30 баллов. Легкая степень эректильной дисфункции (ЭД) классифицировалась при общем количестве баллов между 21 и 25, в то время как для средней степени ЭД характерна сумма от 11 до 20 баллов. Тяжелая степень ЭД диагностировалась, если общее количество баллов составляло 10 или меньше. В отличие от этого, нормальные значения для других доменов МИЭФ (а именно, сексуальное желание [МИЭФ-СЖ], удовлетворение от полового акта [МИЭФ-УПА], оргазмическая функция [МИЭФ-ОФ] и общее удовлетворение [МИЭФ-ОУ]) произвольно определялись по значениям в их верхних тертилях.

Для оценки копулятивной функции использовали опросник мужской копулятивной функции (МКФ). МКФ состоит из 13 вопросов, ответы на которые оцениваются по 5 бальной шкале и включает в себе такие составляющие копулятивные циклы, как (Приложение Б, Таблица Б.1):

- нейрогуморальная составляющая (НС) – вопросы 1–3;
- эрекционная составляющая (ЭС) – вопросы 2, 3 и 6;
- психическая составляющая (ПС) – вопросы 4, 5;
- эякуляторная составляющая (ЭС) – вопросы 7–9;
- копулятивная функция в целом (КФ) – вопросы 10–12.

Для оценки психологического статуса пациента использовалась госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). HADS включает в себя 2 подшкалы (HADS-A для оценки тревоги и HADS-D для оценки депрессии), каждая из которых состоит из 7 вопросов с 4 вариантами ответов, оцениваемыми от 0 до 3 баллов (Приложение В, Таблица В.1):

- 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога / депрессия»;
- 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога / депрессия».

2.2. Техника орхифуникулэктомии и забрюшинной лимфаденэктомией

2.2.1. Орхифуникулэктомия

Хирургическое вмешательство выполнялось под спинальной анестезией. После укладки пациента на операционный стол в положении на спине и обработки операционного поля антисептическим раствором, осуществляли косой разрез длиной 5–7 см в паховой области по ходу паховой связки.

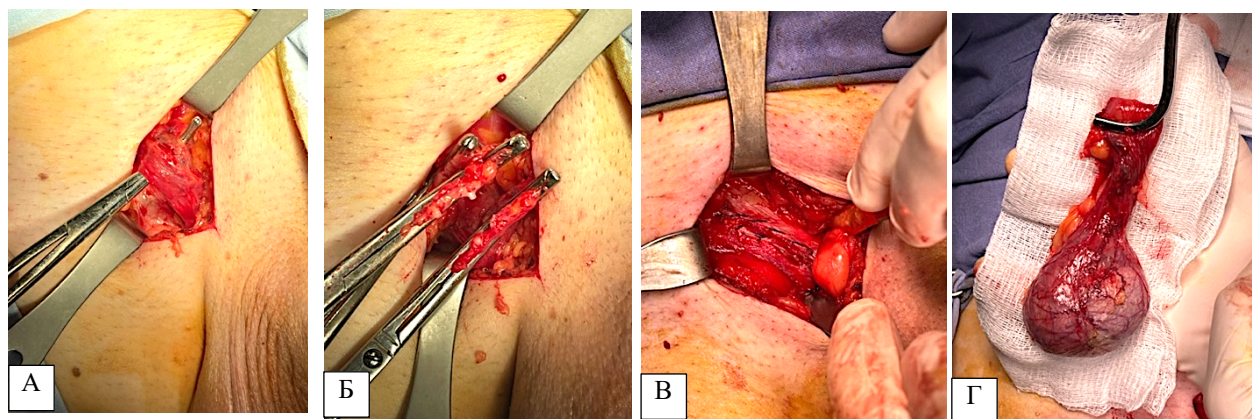


Рисунок 2 – Этапы выполнения ОФЭ. **А** – выделение семенного канатика. **Б** – пересечение семенного канатика между двумя зажимами. **В** – ушивание апоневроза наружной косой мышцы живота отдельными швами с формированием дубликатуры. **Г** – яичка с опухолью и дистальным фрагментом семенного канатика после удаления

Поэтапно рассекали подкожную жировую клетчатку, фасции Кампера и Скарпы, визуализировали наружное паховое кольцо и вскрывали апоневроз наружной косой мышцы живота, избегая повреждения подвздошно-пахового нерва. Семенной канатик выделяли до внутреннего пахового кольца. В случае повреждения сосудов, питающих мышцу, поднимающую яичко, выполняли их коагуляцию или перевязку. Яичко выводили из мошонки, выполняли его осмотр и ревизию паховых лимфатических узлов. При подтверждении злокачественного характера новообразования выполняли орхифуникулэктомию. Семявыносящий проток и сопровождающие его сосуды пересекали между двумя зажимами, культю канатика перевязывали. После гемостаза культю ретрогировали в забрюшинное пространство. При необходимости имплантировали силиконовый протез. Завершали операцию послойным ушиванием тканей и наложением асептической повязки.

2.2.2. Забрюшинная лимфаденэктомия

Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) чаще проводилась лапаротомным доступом, реже лапароскопическим (в трёх случаях). При расположении опухолевых узлов выше почечных ворот, за ножками диафрагмы и в медиастинальной области предпочитали торакоабдоминальный доступ для удаления всех резидуальных опухолей после ПХТ либо выполняли на первом этапе открытую ЗЛАЭ с последующим удалением лимфоузлов выше диафрагмы торакоскопическим доступом на втором этапе.

Границы ЗЛАЭ определялись по размерам и локализации метастазов до хирургического вмешательства и/или ПХТ. Пациентам после ПХТ выполняли двустороннюю ЗЛАЭ с границами: ворота почек сверху, мочеточники латерально и бифуркация подвздошных сосудов снизу. На стороне поражённого яичка удаляли яичковую вену. При поражении только ипсилатеральных узлов проводили одностороннюю лимфаденэктомию, поскольку её эффективность сопоставима с двусторонней.

Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) проводилась под комплексным эндотрахеальным наркозом с продлённой эпидуральной анестезией при отсутствии противопоказаний. Больной лежал на спине, живот обрабатывали антисептиком и отграничивали стерильным материалом. Мочевой пузырь катетеризировали катетером Фолея (20 Ch, с баллоном ёмкостью 10 мл).

При чрезбрюшинном доступе выполняли срединную лапаротомию от мечевидного отростка до лобкового сочленения. Края раны изолировали и разводили ретрактором Томпсона. Для подъема печени рассекали серповидную связку. После ревизии органов брюшной полости иссекали сальник, отводили кишки на грудную клетку, рассекали париетальный листок брюшины над аортой и нижней полой веной, продлевая разрез вдоль брыжейки тонкой кишки к слепой и пра-

вому латеральному каналу. Сальник и поперечную кишку выводили из брюшной полости, мобилизовали тонкую и двенадцатиперстную кишки. Идентифицировали мочеточники, почечные сосуды и поджелудочную железу для безопасного иссечения лимфоузлов (Рисунок 3).

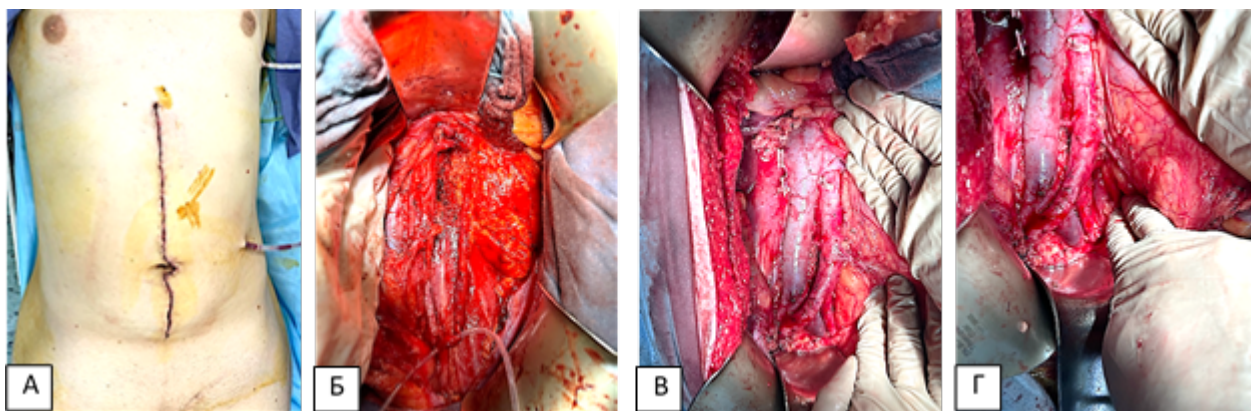


Рисунок 3 – Этапы выполнения 3/1АЭ. А – чрезбрюшинный доступ. Б – Парааортальная ЛАЭ. В – Паракавальная и межаортокавальная ЛАЭ. Г – Тазовая ЛАЭ

Сохранение вегетативной иннервации половых органов выполнялось по показаниям. При ЗЛАЭ вегетативные нервы забрюшинного пространства брали на держалки и отделяли от жировой клетчатки с лимфоузлами над аортой и вокруг поясничных вен.

Лимфодиссекцию обычно начинали с передней поверхности нижней полой вены на уровне левой почечной вены. При плотном слиянии лимфоузлов с сосудами выделяли здоровые участки для безопасного удаления.

При правосторонних опухолях удаляли узлы на поражённой стороне, включая подвздошные и паракаральные справа, а также над аортой, контролируя стенку нижней полой вены. Поясничные вены пересекали между лигатурами. Левосторонние опухоли иссекали аналогично, включая узлы вдоль подвздошных сосудов и левые парааортальные.

При двусторонней ЛАЭ рассекали брюшину вдоль подвздошных сосудов, мобилизовали её слева от аорты. При повреждениях сосудов накладывали швы. По завершении дренировали пространство с двух сторон и ушивали рану послойно.

2.3. Послеоперационный период и наблюдение

В послеоперационном периоде пациентов активизировали вечером в день операции или на 1–2-е сутки после операции. Питание начинали с первых суток. Контролировали лабораторные показатели крови, проводили антибактериальную, инфузионную, симптоматическую терапию, лечение сопутствующих заболеваний, а также профилактику тромбоза и тромбоэмболических осложнений. В случае значительного количества отделяемого по дренажам выполняли биохимический контроль отделяемого с определением амилазы, мочевины и креатинина с целью исключения острого послеоперационного панкреатита (ОПП) и повреждения верхних мочевыводящих

путей. Контрольное УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также УЗИ вен нижних конечностей, как правило, выполняли всем пациентам после ЗЛАЭ в послеоперационном периоде на 3–4-е и 7–8-е сутки по необходимости. Дренажи удаляли при уменьшении лимфорей до количества 30–50 мл за сутки. В случае выявления лимфоцеле (ЛЦ) по данным УЗИ, а также наличия симптоматики (лихорадка, боль, отек нижней конечности), выполняли пункцию или дренирование ЛЦ. Уретральный катетер удаляли на 1–2-е сутки после хирургического вмешательства.

На 4–7-е сутки после хирургического лечения повторили контроль гормональных анализов в условиях стационара.

В постоперационный период после орхифуникулэктомии (ОФЭ) пациентам рекомендовались динамическое наблюдение, адъювантная химиотерапия (ПХТ) или первичная забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ), основываясь на результатах гистологического исследования и прогностических факторах, с целью предотвращения рецидива заболевания.

Для динамического наблюдения за состоянием пациента предусмотрено регулярное определение уровня онкомаркеров в крови и проведение лучевых методов диагностики, включая компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с использованием контрастного вещества, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки. Мониторинг проводится каждые 3 месяца в течение первых двух лет, последующие 3 года – каждые 6 месяцев, и затем – ежегодно.

В случаях, когда после ОФЭ требовался проведение ПХТ, по завершении химиотерапевтического курса выполнялись контрольные обследования для оценки эффективности проведенной ПХТ. На основании результатов этих обследований на онкологическом консилиуме принимались решение о дальнейшей тактике ведения пациента, включая возможность хирургического удаления остаточных опухолевых образований или продолжения динамического наблюдения. Аналогичным образом, после выполнения первичной ЗЛАЭ, на основе гистологического исследования опухоли, на онкологическом консилиуме обсуждается и определяется стратегия дальнейшего ведения пациента.

Для оценки состояния сексуальной функции у пациентов проводилось последовательное наблюдение через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Этот процесс включал телефонное интервью с пациентами, сбор данных сексуального анамнеза, повторные анкетирования для оценки сексуальной функции (МИЭФ, МКФ, HADS) и лабораторное исследование крови на уровень половых гормонов.

2.4. Дизайн исследования

Работа проведена на кафедре урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского Института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса

Лумумбы» и в урологическом отделении с химиотерапией Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для достижения поставленных задач и с целью проведения соответствующих анализов, исследование проводилось в нескольких этапах.

Этап I – Непосредственно перед ОФЭ

На данном этапе была проведена первоначальная оценка гормонального статуса и половой функции общей когорты пациентов с НЯ ($n = 86$) до начала специализированных методов лечения. Полученные результаты сравнивались с контрольной группы ($n = 44$), состоящие из здоровых мужчинах соответствующей возрастной категории, для оценки и выявления клинически значимых отклонений в гормональной и половой функциях у пациентов основной группы.

Также проведен однофакторный анализ с целью выявления факторов, оказывающих влияние на гормональный статус и функциональность половой системы. В рамках анализа рассматривались следующие переменные: возраст испытуемых, уровень дистресса, индекс массы тела (ИМТ), наличие вредных привычек (включая курение и употребление алкоголя), стадия заболевания, концентрация онкомаркеров, размер опухоли, объем яичек, история крипторхизма и наличие микролитиаза яичка. Результаты проведенного анализа демонстрируются в таблицах и графиках, размещенных в главе 3.

Этап II – после ОФЭ

Всем пациентам выполнена ОФЭ ($n = 86$). Следует отметить, что 3 пациента, прошедших двустороннюю ОФЭ были исключены из дальнейшего анализа. В соответствии с рекомендованной терапевтической стратегией, оставшиеся пациенты были распределены на следующие группы:

- 1) группа I: наблюдение ($n = 35$);
- 2) группа II: адъювантная полихимиотерапия (АПХТ) ($n = 48$).

В свою очередь Группы II, на основе схемы применяемой полихимиотерапии, были дополнительно подразделены на подгруппы: карбоплатин (AUC7) ($n = 14$); ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) ($n = 30$); R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид доксорубицин) ($n = 4$).

Этот подход позволил оценить влияние каждого метода лечения на гормональный фон и половую функцию индивидуально.

Также на II этапе проведен однофакторный анализ, включающий в себя факторы, определенные на I этапе исследования, с расширением списка переменных за счет добавления объема хирургического вмешательства и применения полихимиотерапии (ПХТ). Результаты проведенного анализа демонстрируются в таблицах и графиках, размещенных в главе 3.

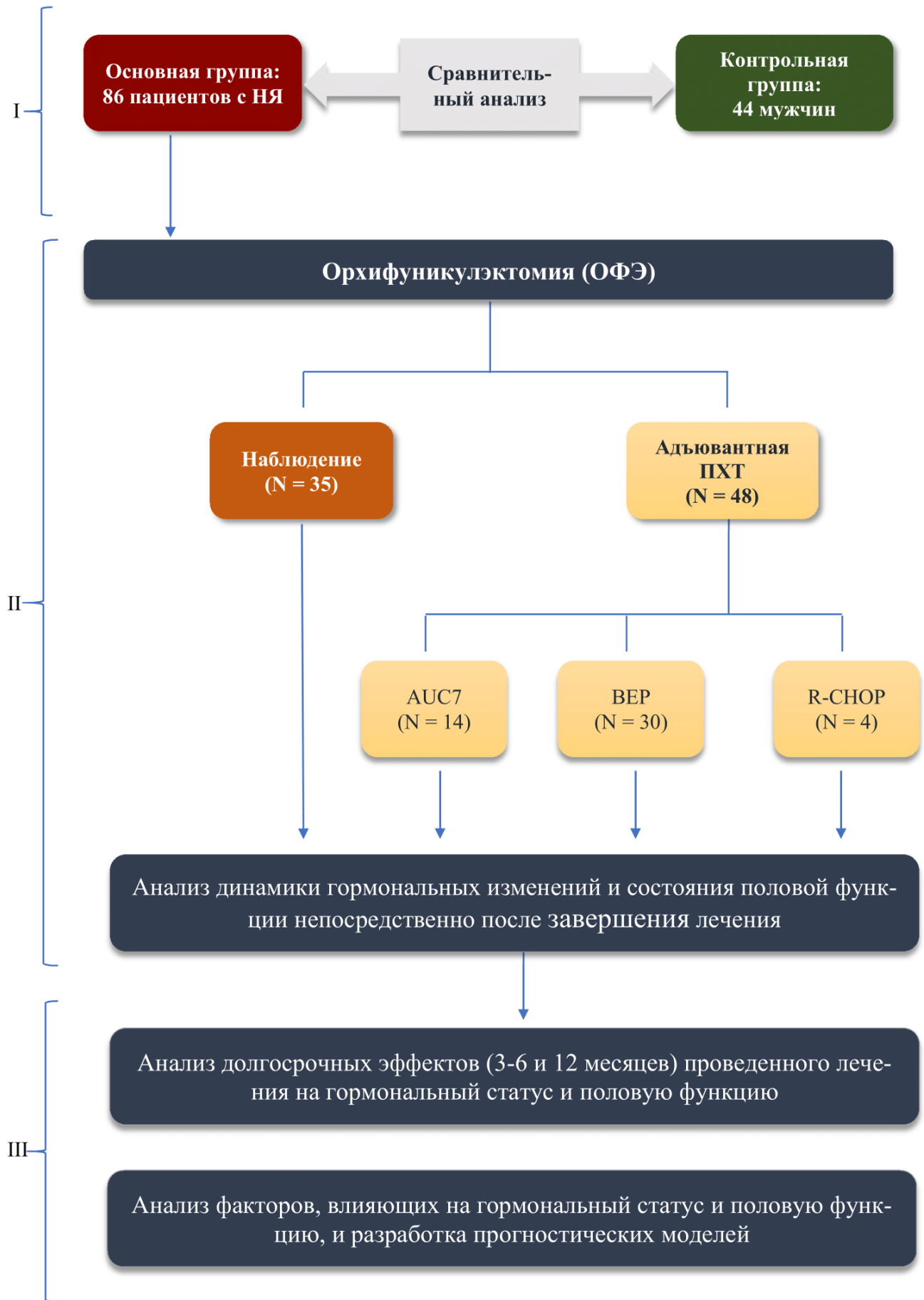


Рисунок 4 – Дизайн исследования

Этапы III и IV – Через 3–6 месяцев и 12 месяцев соответственно после лечения:

В указанные временные промежутки проводились телефонные интервью с участниками исследования, в ходе которых осуществлялся сбор анамнестических данных о сексуальной функции. Дополнительно, пациенты проходили анкетирование, направленное на оценку сексуальной функции. Параллельно выполнялись лабораторные исследования крови для определения уровней половых гормонов.

Собранные данные подвергались комплексному анализу с целью оценки динамики изменений гормонального статуса и половой функции в сравнении с результатами, полученными на предыдущих контрольных этапах исследования. Таким образом, была обеспечена возможность комплексной оценки влияния проведенного лечения на долгосрочные изменения в гормональном фоне и состоянии сексуальной функции пациентов.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Заседания Комитета по Этике Медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН) постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики, протокол № 10. Конфликт интересов отсутствует.

2.5. Общая характеристика больных

В проспективное исследование были включены 86 пациентов с опухолевыми новообразованиями яичка, которые проходили комплексное лечение в период с сентября 2021 по январь 2024 года.

Средний возраст пациентов составил $35,3 \pm 10,8$ года (95% ДИ 33–38), что указывает на преимущественное поражение молодой возрастной группы (18–44 лет), составляющей 80,2% ($n = 69$) от общего числа исследуемых, затем в порядке убывания больные средней 15,1% ($n = 13$; 45–59 лет) и пожилой 4,7% ($n = 4$; 60–74 лет) возрастной группы (Рисунок 5).

Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $25,7 \pm 4$ кг/м² (95% ДИ 25–26), что свидетельствует о разнообразии состояний массы тела среди пациентов. Таким образом, в соответствии с классификацией ВОЗ нормальная масса тела наблюдалась у 47,7% ($n = 41$) пациентов, избыточная масса тела – у 37,2% ($n = 32$), ожирение I степени – у 10,5% ($n = 9$), и ожирение II степени – у 4,7% ($n = 4$).

В контексте семейного положения и наличия детей, 54,7% пациентов ($n = 47$) состояли в браке (женаты) и реализовавших репродуктивную функцию (имели детей). Криоконсервация была проведена в 39 (45,2%) случаях, преимущественно для молодых пациентов, не состоявших в браке и не реализовавших репродуктивную функцию.

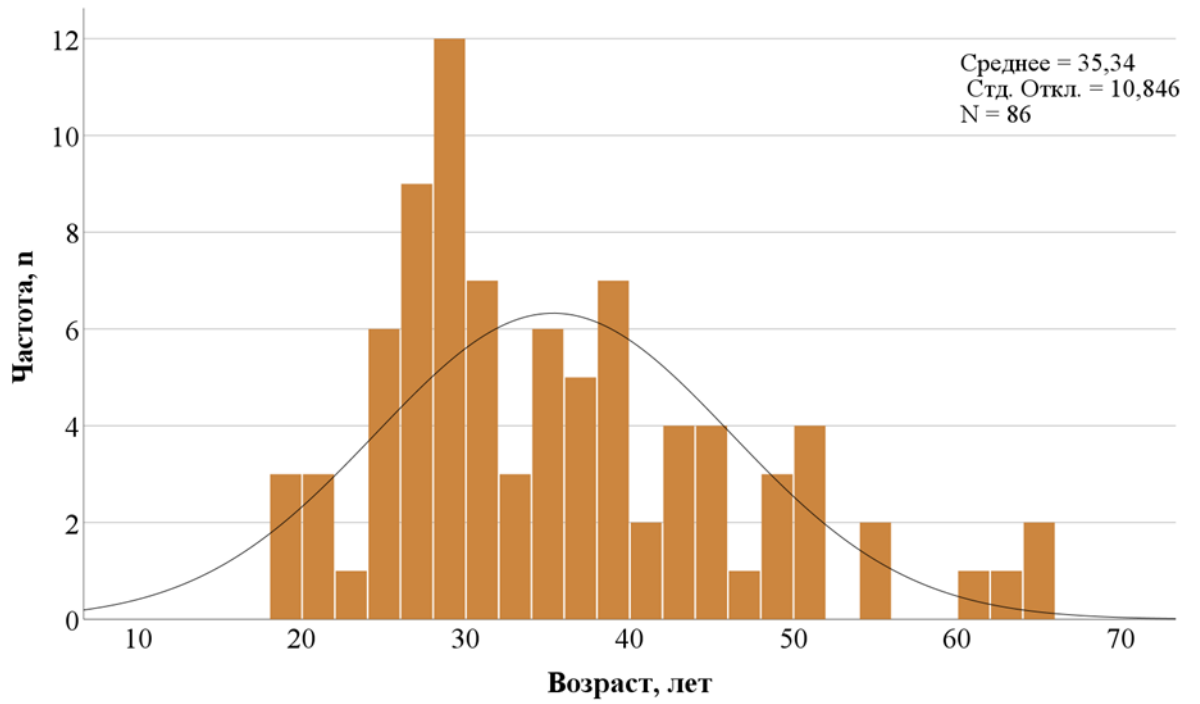


Рисунок 5 – Распределение возрастов пациентов с НЯ с указанием средней величины и стандартного отклонения

Крипторхизм с последующем низведением яичка в анамнезе наблюдался у 12,8% (n = 11) пациентов. Среди пациентов активных курильщиков составляли 68,6% (n = 59) пациентов.

Клиническая стадия новообразования яичка распределялась следующим образом: 50,6% (n = 43) пациентов на стадии IA и IB, 17,6% (n = 15) пациентов на стадии IS, и 9,4% (n = 8) пациентов на более поздних стадиях (IIIA, IIIB, IIIC) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с НЯ по стадиям (TNM)

Показатели	Категории	Абс.	%
T	pT1	33	38,8
	pT2	34	40,0
	pT3	4	4,7
N	N0	73	85,9
	N1	3	3,5
	N2	5	5,9
	N3	4	4,7
M	M0	83	96,5
	M1	3	3,5

Уровень альфа-фетопротеина (АФП) в среднем составил 3,66 МЕ/мл (1,78–14,1 МЕ/мл). Средний уровень бета-хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ) составил 3,2 мЕД/мл (1,2 до 10,0 мЕД/мл). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в среднем достигал 198,00 Ед/л (173,00 до 271,00 Ед/л).

ОФЭ выполнялась в 60,5% (n = 52) случаев справа, в 36,0% (n = 31) – слева и в 3,5% (n = 3) – двусторонне. В 6 (6,9%) случаев по желанию пациентов было проведено одномоментное протезирование яичка.

При анализе гистологических типов опухолей яичка выявлено следующее распределение: типичная семинома у 35 (40,7%) пациентов и несеминозные опухоли у 36 (41,8%) пациентов. В категории несеминозных опухолей подробное распределение следующее: эмбриональная карцинома диагностирована у 8 пациентов (9,3%), тератома у 5 (5,8%), опухоль желточного мешка также у 5 (5,8%) и комбинированные опухоли у 18 пациентов (20,9%). Опухоль Сертоли – Лейдига – у 5 пациентов (5,8%). Кроме того, В-крупноклеточная лимфома была выявлена у 4 пациентов (4,7%), доброкачественные новообразования у 3 (3,5%), воспалительные процессы у 2 пациентов (2,3%) (Рисунок 6). Лимфоваскулярная инвазия присутствовала у 37 (44,0%) пациентов и врастание опухоли в сеть яичка наблюдалось у 53 (63,1%) пациентов от всей исследуемой выборки (Таблица 5).

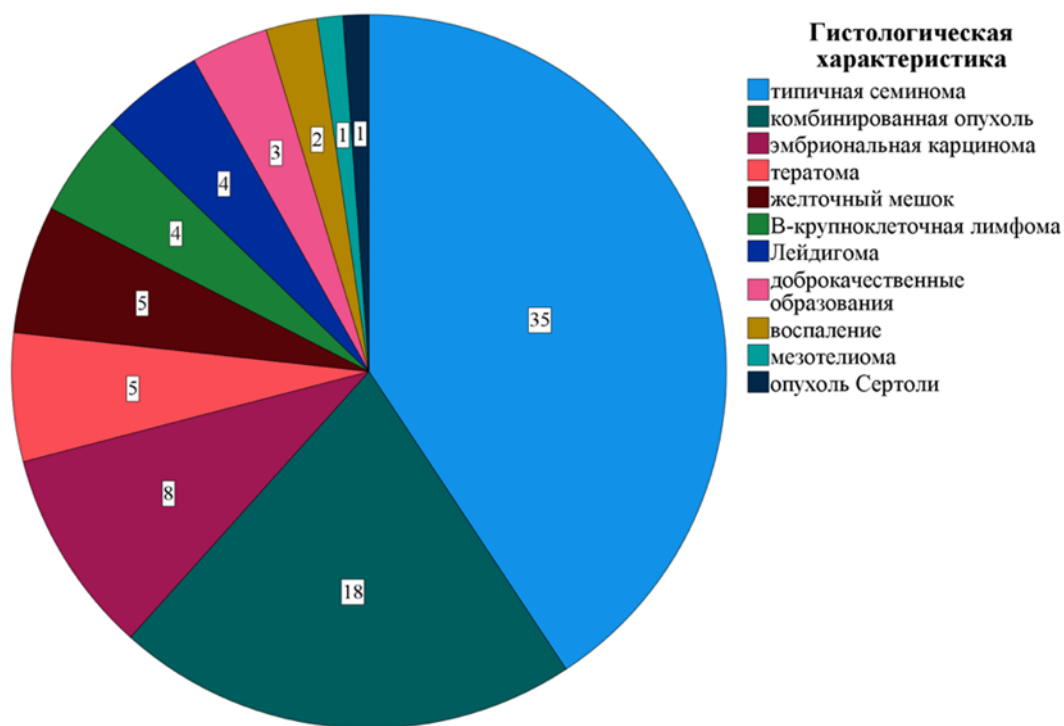


Рисунок 6 – Гистологическая характеристика послеоперационного материала

Таблица 5

Показатели	Категория	Абс. / Ме	% / min – max
LVI	Наличие	37	43
	Отсутствие	49	57
RTI	Наличие	53	61,6
	Отсутствие	33	38,4
Размер опухоли, см		3	0,30–11,00

На основании результатов гистологического анализа, выполненного после орхифуникулэктомии (ОФЭ), оценки степени распространённости опухолевого процесса и анализа прогностических показателей, было принято решение оставить под активным наблюдением 35 (40,7%) пациента от общего числа исследуемых. В остальных случаях было решено применить адъювантное химиотерапевтическое лечение: 14 (16,3%) пациентам был назначен карбоплатин, 30 (34,9%) пациентам – протокол ВЕР (блеомицин, этопозид и цисплатин), 4 (4,6%) пациентам – протокол R-СНОР (ритуксимаб в комбинации с циклофосфамидом, гидроксидаунорубицином, винкристином и преднизолоном) и 1 (1,2%) пациенту две линии ХТ – протокол ВЕР и ТІР (паклитакселом, ифосфамидом, цисплатином).

Удаление остаточной опухоли было проведено у 9 пациентов, из которых 6 пациентам была выполнена ЗЛАЭ, а 3 пациентам – медиастинальная лимфаденэктомия (МЛАЭ).

2.5.1. Характеристика контрольной группы

Контрольная группа состояла из 44 здоровых мужчин-добровольцев, преимущественно медицинских работников медицинских учреждений. Средний возраст и индекс массы тела (ИМТ) представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Средних значений возраста и ИМТ участников исследования

Показатели	Группы				p
	Основная (n = 86)		Контрольная (n = 44)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Возраст, лет	33	27–41	31	26–38	0,071
ИМТ, кг/м ²	25	22–28	23	20–25	0,067

2.6. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных был проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 27 и StatTech версии 4.2.6 (разработчик: ООО "Статтех", Россия). Для построения графиков и иллюстрации полученных результатов использовалась программа Microsoft Office Excel 2019.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% -го доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Отдаленные онкологические результаты в общей группе больных

Отдалённые показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования оценивались с использованием метода Каплана – Мейера. Медиана периода наблюдения составила 27 месяцев (Q1 – Q3: 19,2–32,8). Проведённый анализ продемонстрировал, что медиана срока общей выживаемости не была достигнута в течение периода наблюдения. В общей группе пациентов смертность, связанная как с основным заболеванием, так и с другими причинами, не регистрировалась (Рисунки 7, 8).

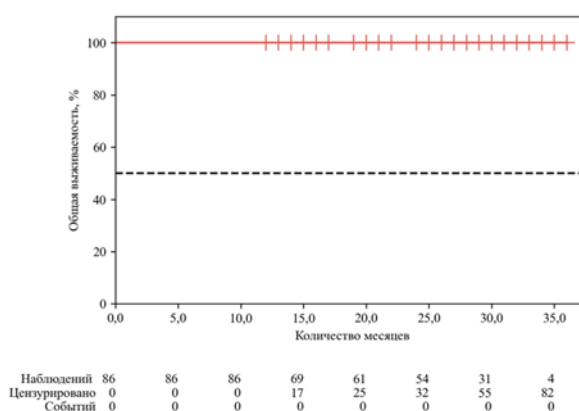


Рисунок 7 – Кривая общей выживаемости

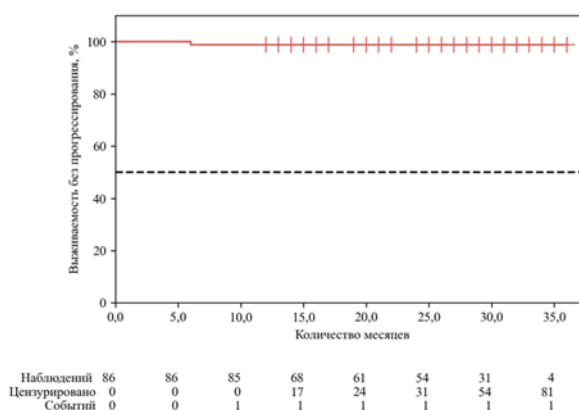


Рисунок 8 – Кривая выживаемости без прогрессирования

Прогрессирование заболевания зафиксировано только у одного пациента. Данное событие произошло через 6 месяцев после завершения лечения и было выявлено в ходе планового динамического наблюдения.

Таким образом, выживаемость без прогрессирования в течение всего периода исследования составила 98,8%, что свидетельствует о высокой эффективности проведённого лечения и благоприятном прогнозе для большинства пациентов.

3.2. Предоперационная оценка уровней половых гормонов и состояния половой функции

Все пациенты ($n = 86$) перед началом лечения прошли комплексную оценку, включая индивидуальную беседу, сбор сексуального анамнеза и анализ гормонального профиля. Также прошли анкетирование для оценки сексуальной функции и психологического состояния.

3.2.1. Анализ уровней половых гормонов у пациентов основной и контрольной группы, разработка прогностических моделей

Гонадотропные гормоны

В рамках анализа данных, полученных от общей когорты пациентов ($n = 86$), было установлено, что средняя концентрация гонадотропных гормонов соответствует референсным диапазонам. Однако, при детальном анализе минимальных и максимальных значений концентрация данных гормонов у отдельных пациентов выходят за пределы установленных нормативных значений. При анализе уровней ЛГ и ФСГ в основной группе по сравнению с контрольной группой, статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0,210$ и $p = 0,404$ соответственно) (Таблица 7). В то же время, сравнительный анализ уровня ПРЛ между основной и контрольной группами показал наличие статистически значимых различий ($p = 0,036$).

Таблица 7 – Анализ гонадотропных гормонов между группами

Показатели	Группы				p
	Основная (n = 86)		Контрольная (n = 44)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ЛГ, мЕд/мл	2,67	0,80–5,03	2,67	2,25–5,12	0,210
ФСГ, мМЕд/мл	4,13	1,38–6,36	2,91	2,13–4,55	0,404
ПРЛ, мЕд/л	205,65	140,33–277,45	239,13	190,69–279,30	0,036*

Для более глубокого анализа и выявления случаев нарушений гипоталамо-гипофизарной системы, пациенты были разделены на группы в зависимости от значения гормонов: низкое, нормальное и высокое значение (Рисунок 9).

Высокие уровни ЛГ и ФСГ наблюдались у 12 (14%) пациентов для каждого гормона соответственно. В то же время низкие значения ЛГ и ФСГ наблюдались у 24 (27,9%) и 22 (25,6%) пациентов соответственно. Для большинства пациентов ($n = 69$; 80,2%) уровень ПРЛ в крови находился в пределах нормы. Однако значения, превышающие и ниже референсного диапазона, были обнаружены у 16 (19,2%) и у 1 (1,2%) пациента, соответственно.

Таким образом, подавление и повышение активности гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) наблюдались у 29 (33,7%) и 12 (14%) пациентов, соответственно. У остальных пациентов ($n = 45$; 52,3%) наблюдалась нейтральная активность ГГС.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии гормональных нарушений у пациентов с НЯ до начала лечения, которые могут быть связаны как с подавлением, так и со стимуляцией активности ГГС. Для выявления взаимосвязи, нарушающей ГГС, нами был проведен корреляционный анализ между предоперационными клиническими факторами и уровнями гонадотропных гормонов до лечения (Таблица 8).

[illegible]

При корреляционном анализе значения гонадотропных гормонов, выявлена статистически значимая корреляция в зависимости предоперационных клинических факторов.

Уровень онкомаркеров (АФП, бета-ХГЧ), размер первичной опухоли и стадия заболевания отрицательно коррелировали с уровнем ЛГ и ФСГ ($p < 0,001$). Напротив, наличие сопутствующих патологий яичка (микролитиаз, крипторхизм) имеет прямую корреляцию с уровнем ЛГ и ФСГ. Уровни ПРЛ отрицательно коррелируют с возрастом.

Далее, учитывая вышеуказанные количественные факторы, был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты анализа представлены в таблице 9, где высокие концентрации онкомаркеров (АФП и бета-ХГЧ) в крови оказывают статистически значимое воздействие на подавление активности ГГС ($p < 0,001$). Кроме того, было обнаружено, что большой размер первичной опухоли также приводит к подавлению активности ГГС, однако полученные данные не достигли статистической значимости ($p = 0,401$).

Таблица 9 – Сравнение количественных (предоперационных) факторов с функциональным состоянием ГГС

Показатели	Состояние ГГС						p
	1 Подавленное (n = 29)		2 Нейтральное (n = 45)		3 Повышенное (n = 12)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Возраст, лет	30	25,00–39,00	35	29–40	41	29,5–52,0	0,083
АФП, МЕ/мл	14,1	4,3–151,0	2,47	1,60–4,76	2,56	2,02–3,1	< 0,001* p ₂₋₁ < 0,001 p ₃₋₁ = 0,039
Бета-ХГЧ, МЕД/мл	62,40	4,25–647,00	2,10	1,20–5,50	1,20	1,20–2,44	< 0,001* p ₂₋₁ < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001
Размер опухоли, см	5,00	2,30–6,20	3,90	2,65–5,15	3,00	1,98–6,50	0,401

Сравнение категориальных факторов проводилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, результаты которого представлены в Таблице 15. В контексте данного исследования обнаружено, что наличие крипторхизма в анамнезе у пациентов с НЯ коррелирует с увеличением активности ГГС.

3.2.2. Факторы прогноза при подавлении активности ГГС

Предоперационные факторы, коррелирующие с вероятностью выявления подавления активности ГГС, включены в бинарный логистический регрессионный анализ. Данные многофакторного анализа отображены в Таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение категориальных (предоперационных) факторов с функциональным состоянием ГГС

Показатели	Категории	Состояние ГГС			p
		1 Подавленное (n = 29)	2 Нейтральное (n = 45)	3 Повышенное (n = 12)	
Крипторхизм	Наличие	1 (3,4)	6 (13,3)	5 (41,7)	0,006* p ₁₋₃ = 0,005
	Отсутствие	28 (96,6)	39 (86,7)	7 (58,3)	
Микролитиаз	Отсутствие	27 (93,1)	40 (88,9)	8 (66,7)	0,062
	Наличие	2 (6,9)	5 (11,1)	4 (33,3)	
Стадия	0	0 (0,0)	13 (28,9)	2 (16,7)	0,223
	IA	6 (20,7)	12 (26,7)	6 (50,0)	
	IB	8 (27,6)	13 (28,9)	0 (0,0)	
	IIA	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	
	IIB	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (8,3)	
	IIC	2 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	IIIA	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	IIIB	2 (6,9)	4 (8,9)	1 (8,3)	
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)					

Таблица 11 – Характеристики связи предоперационных факторов с вероятностью выявления подавления активности ГГС

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Бета-ХГЧ	1,214; 1,052–1,402	0,008*	1,219; 1,052–1,412	0,008*
АФП	1,000; 1,000–1,001	0,293	1,001; 0,999–1,002	0,546
Размер опухоли	1,233; 1,012–1,501	0,037*	1,022; 0,708–1,476	0,908
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)				

Разработана прогностическая модель, которая оценивает вероятность подавления активности ГГС в зависимости от уровня β-ХГЧ с использованием метода бинарной логистической регрессии. В исследовании использовано 83 наблюдения. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \quad (2)$$

$$z = -2,913 + 0,194 \times X_{\text{ХГЧ}},$$

где P – вероятность подавления ГГС,
X_{ХГЧ} – бета-ХГЧ (МЕД/мл).

Полученная регрессионная модель статистически значима (p < 0,001). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, модель объясняет 69,0% наблюдаемой дисперсии в подавлении активности ГГС. При увеличении уровня β-ХГЧ на 1 МЕД/мл вероятность подавления ГГС увеличивается в 1,214 раза (Рисунок 10).

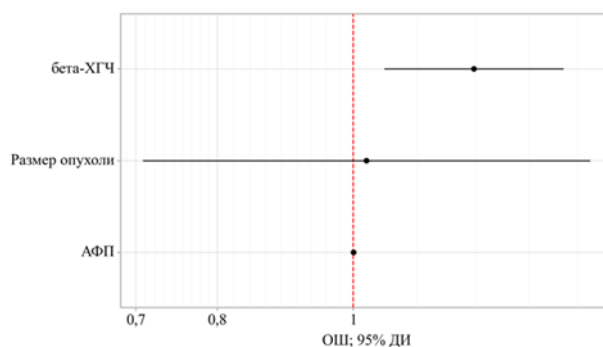


Рисунок 10 – Оценки отношения шансов с 95% -м ДИ для изучаемых предикторов подавления активности ГГС

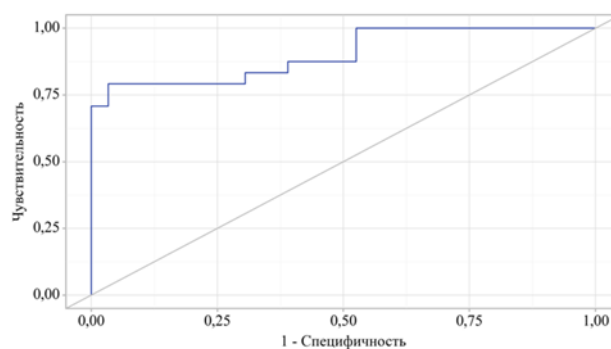


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ГГ подавления от значения логистической функции P

При оценке зависимости вероятности наличия подавления от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 11). Площадь под ROC-кривой составила $0,903 \pm 0,044$ с 95% -м ДИ 0,817–0,988, что свидетельствует о высокой дискриминативной способности модели. Модель была статистически значима ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P (в точке cut-off), при котором индекс Юдена достигал наивысшего значения, составило 0,323. Прогнозирование наличия подавления осуществлялось при значении логистической функции P, равном или превышающем это пороговое значение. Чувствительность модели составила 79,2%, а специфичность – 96,6%.

3.2.3. Факторы прогноза при повышении активности ГГС

Аналогичным образом предоперационные факторы, коррелирующие с вероятностью выявления повышения активности ГГС, включены в многофакторный регрессионный анализ. Данные многофакторного анализа отображены в Таблице 12.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности повышения активности ГГС в зависимости от возраста и наличия крипторхизма в анамнезе методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 86. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

Таблица 12 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ГГ активности

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст	1,056; 1,006–1,110	0,027*	1,067; 1,011–1,127	0,019*
Крипторхизм: Наличие	4,091; 1,100–15,226	0,036*	4,281; 1,003–18,265	0,049*
Микролитиаз яичка: Наличие	3,000; 0,759–11,858	0,117	2,408; 0,554–10,465	0,241
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%;$$

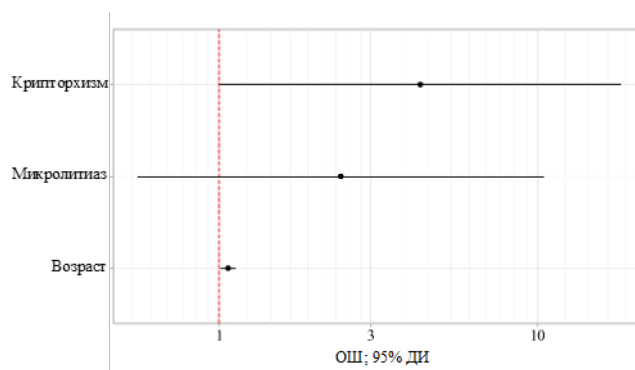
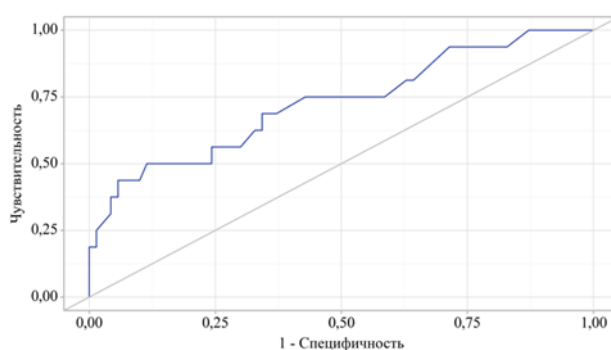
$$z = -4,135 + 1,631 \times X_{\text{КХ}}, \quad (3)$$

где P – вероятность активности ГГС;

$X_{\text{В}}$ – возраст (лет);

$X_{\text{КХ}}$ – наличие крипторхизма в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p = 0,011$). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, модель объясняет 19,7% наблюдаемой дисперсии в повышении активности ГГС. С увеличением возраста на 1 год вероятность наличия активности ГГС увеличивается в 1,067 раза. При наличии крипторхизма в анамнезе вероятность повышенной активности ГГС возрастает в 4,281 раза (Рисунок 12).

**Рисунок 12** – Оценки отношения шансов с 95% -м ДИ для изучаемых предикторов повышения активности ГГС**Рисунок 13** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности повышенной активности ГГС от значения логистической функции P

При оценке зависимости вероятности наличие повышенной активности ГГС от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 13). Площадь под ROC-кривой составила $0,727 \pm 0,077$ с 95% -м ДИ $0,577-0,878$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,318. Наличие прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 50,0% и 88,6%, соответственно.

Таким образом, у пациентов с НЯ до начала лечения зафиксированы изменения в ГГС. Высокое значение бета-ХГЧ приводил к подавлению активности ГГС, в то время как наличие крипторхизма в анамнезе и возраст, наоборот, ассоциировались с повышением активности ГГС.

Стероидные гормоны

При анализе стероидных гормонов средние значения общего Т и Е2 составили 14,28 нмоль/л и 92,1 пмоль/л, соответственно. Уровень свободного расчетного Т был 0,29 нмоль/л. Средние значения всех указанных гормонов находились в пределах нормативных значений. Однако минимальные и максимальные значения этих гормонов выходили за границы нормативных диапазонов, указывая на их значительные колебания.

Также, при сравнении средних значения стероидных гормонов с контрольной группой (здоровая популяция – добровольцы) мы наблюдаем статистически значимое различия. Данная разница характеризуется низким средним значением стероидных гормонов у пациентов с новообразованием яичка по сравнению со здоровой популяцией (Таблица 13).

Таблица 13 – Анализ стероидных гормонов между группами

Показатели	Группы				p
	Основная (n = 86)		Контрольная (n = 44)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Т общий, нмоль/л	14,28	11,52–19,35	21,87	18,92–26,20	< 0,001*
Т свободный, нмоль/л	0,29	0,23–0,39	0,45	0,39–0,58	< 0,001*
E2, пмоль/л	92,10	73,00–148,12	110,00	88,08–137,00	0,220
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Учитывая значения общего тестостерона по отдельности для каждого пациента, мы группировали пациентов.

Уровень общего Т ниже 8 нмоль/л присутствовала у 9 (10,5%) пациентов, между 8 и 12 нмоль/л у 17 (19,8%) пациентов и выше 12,1 нмоль/л у 60 (69,8%) пациентов (Рисунок 14).

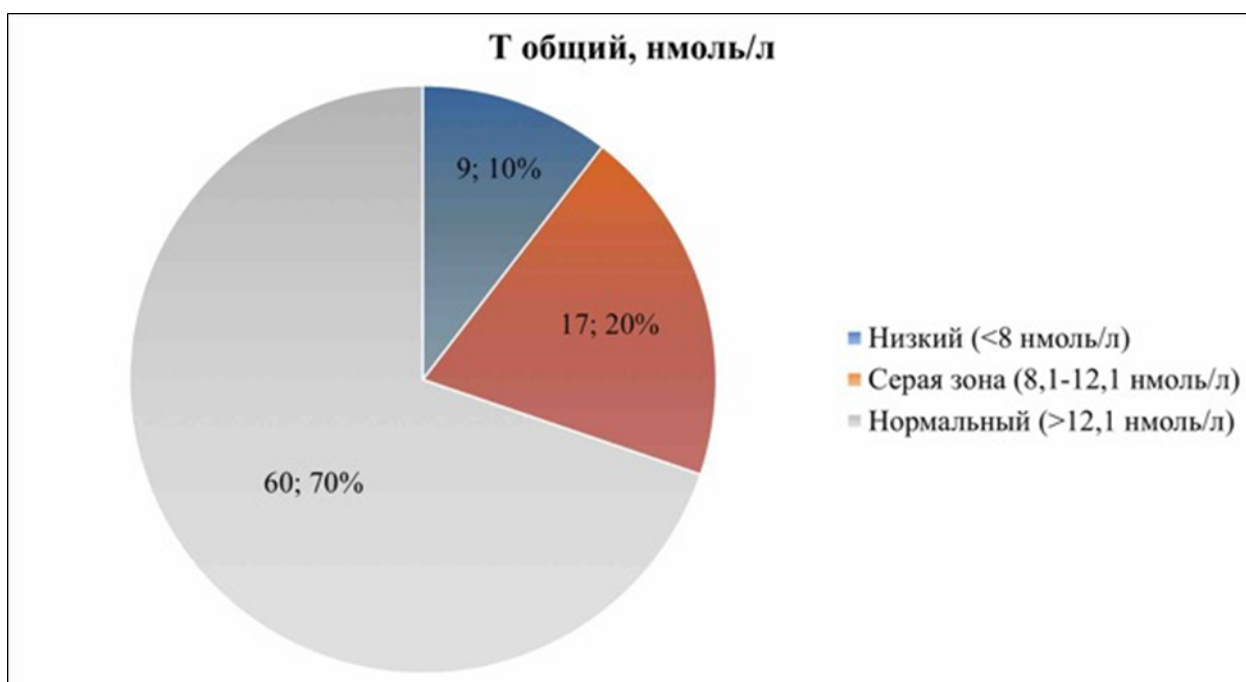


Рисунок 14 – Распределение пациентов с НЯ по группам в зависимости от уровня общего тестостерона

При анализе концентрации расчетного свободного Т лабораторные признаки дефицита тестостерона (ДТ) выявлены у 21 (24,4%) пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ уровней общего и свободного тестостерона

Показатель	Категории	Уровень общего Т, n (%)			p
		1. Низкий	2. Серая зона	3. Нормальный	
Т свободный	Низкий	9 (100,0)	9 (52,9)	3 (5,1)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,013 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
	Нормальный	0 (0,0)	8 (42,1)	56 (94,9)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Для выявления взаимосвязи, влияющей на уровни стероидных гормонов, был проведен корреляционный анализ между предоперационными клиническими факторами и уровнями гонадотропных гормонов до начала лечения (Таблица 15).

В ходе корреляционного анализа было установлено наличие статистически значимой корреляции между уровнями стероидных гормонов и предоперационными клиническими факторами ($p < 0,05$). Исследование показало, что уровень онкомаркеров (АФП, бета-ХГЧ), размер первичной опухоли и стадия заболевания напрямую коррелируют с концентрацией тестостерона и эстрадиола.

В то же время возраст, индекс массы тела (ИМТ) и наличие сопутствующих патологий яичка (микролитиаз, крипторхизм) демонстрируют отрицательную корреляцию с уровнями указанных гормонов.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи стероидных гормонов и предоперационных клинических факторов

Показатели	Характеристика корреляционной связи					
	Т общий		Т свободный		Е2	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Возраст	-0,399	< 0,001*	-0,343	0,001*	-0,211	0,052
ИМТ	-0,550	< 0,001*	-0,349	< 0,001*	-0,188	0,086
Курение	-0,145	0,183	-0,102	0,351	0,131	0,232
АФП	0,298	0,006*	0,266	0,014*	0,464	< 0,001*
Бета-ХГЧ	0,395	< 0,001*	0,334	0,002*	0,317	0,003*
ЛДГ	0,041	0,708	-0,026	0,811	0,019	0,863
Микролитиаз	-0,382	< 0,001	-0,278	0,01	-0,180	0,099
Крипторхизм	-0,397	< 0,001	-0,357	< 0,001	0,165	0,132
Размер опухоли	0,275	0,011*	0,231	0,035*	0,300	0,006*
V пораженного яичка	0,204	0,062	0,219	0,044*	0,179	0,104
V здорового яичка	-0,248	0,060	-0,231	0,081	-0,143	0,287
Стадия заболевания	0,220	0,042	0,185	0,09	0,359	< 0,001
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)						

Дополнительно был проведён однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для дальнейшего изучения влияния этих факторов на гонадную активность. Результаты анализа, представленные в Таблице 16, указывают на статистически значимое воздействие ИМТ на подавление гонадной функции ($p < 0,05$). Также было выявлено, что высокое значение бета-ХГЧ способствует повышению активности гонад, однако данный результат не достиг статистической значимости ($p = 0,139$).

Таблица 16 – Сравнение количественных (предоперационных) факторов в зависимости ДТ

Показатели	Дефицит тестостерона				p
	Наличие (21)		Отсутствие (65)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Возраст, лет	40	28,00–44,00	33	26,00–37,00	0,046*
ИМТ, кг/м ²	28,3	26,52–30,13	24,8	23,71–25,95	0,002*
АФП, МЕ/мл	2,53	1,84–4,00	4,29	1,77–29,95	0,174
бета-ХГЧ, МЕД/мл	1,30	1,20–5,00	3,81	1,66–13,59	0,139
Размер опухоли, см	3,15	2,30–4,88	4,00	2,27–5,83	0,355
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Анализ категориальных факторов в рамках текущего исследования был выполнен с применением критерия хи-квадрат Пирсона. Результаты анализа представлены в Таблице 17. В ходе исследования было выявлено, что наличие сопутствующих патологий яичка (крипторхизм и микролитиаз) у пациентов с НЯ ассоциировано со снижением гонадной активности ($p < 0,05$). Также мы наблюдаем что по мере нарастания стадии заболевания случае дефицита тестостерона снижается ($p < 0,014$).

Таблица 17 – Сравнение категориальных (предоперационных) факторов с функциональным состоянием ГГС

Показатели	Категории	Дефицит тестостерона		p
		Наличие (21)	Отсутствие (65)	
Крипторхизм	Отсутствие	14 (66,7)	60 (92,3)	0,007*
	Наличие	7 (33,3)	5 (7,7)	
Микролитиаз	Отсутствие	14 (66,7)	102 (96,2)	< 0,001*
	Наличие	7 (33,3)	4 (3,8)	
Стадия	0	6 (28,6)	9 (13,8)	0,014*
	IA	5 (23,8)	19 (29,2)	
	IB	3 (14,3)	18 (27,7)	
	IIA	0 (0,0)	1 (1,5)	
	IIB	1 (4,8)	1 (1,5)	
	IIC	2 (9,5)	0 (0,0)	
	IIIA	0 (0,0)	1 (1,5)	
	IIIB	4 (19,0)	3 (4,6)	

3.2.5. Факторы прогноза дефицита тестостерона

Предоперационные факторы, коррелирующие с вероятностью выявления дефицита тестостерона, были включены в бинарный логистический регрессионный анализ. Результаты многофакторного анализа представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ДТ

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст	0,958; 0,916–1,001	0,058	0,954; 0,906–1,005	0,078
Крипторхизм: Наличие	0,843; 0,749–0,949	0,005*	0,881; 0,770–1,008	0,064
Микролитиаз яичка: Наличие	0,131; 0,034–0,510	0,003*	0,243; 0,054–1,097	0,066
Крипторхизм: Наличие	0,167; 0,046–0,604	0,006*	0,195; 0,046–0,836	0,028*
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности ДТ в зависимости от возраста, ИМТ, микролитиаза яичка, крипторхизм методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 86. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%;$$

$$z = -5,912 + 0,169 \times X_{\text{ИМТ}} + 1,698 \times X_{\text{КХ}},$$
(4)

где Р – вероятность наличия ДТ;
 $X_{\text{ИМТ}}$ – индекс масса тела ($\text{кг}/\text{м}^2$);
 $X_{\text{КХ}}$ – крипторхизм в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,3% наблюдаемой дисперсии наличия дефицита тестостерона до лечения.

С увеличением индекса массы тела на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ вероятность наличия дефицита тестостерона увеличивается в 1,184 раза. Вероятность наличия дефицита тестостерона увеличивается в 5,461 раза при наличии операции на яичках (Рисунок 15).

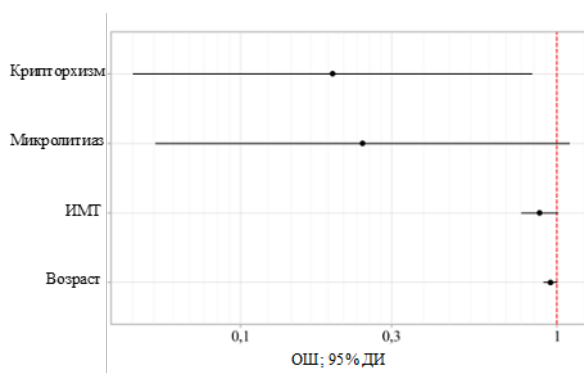


Рисунок 15 – Оценки отношения шансов с 95% -м ДИ для изучаемых предикторов ДТ

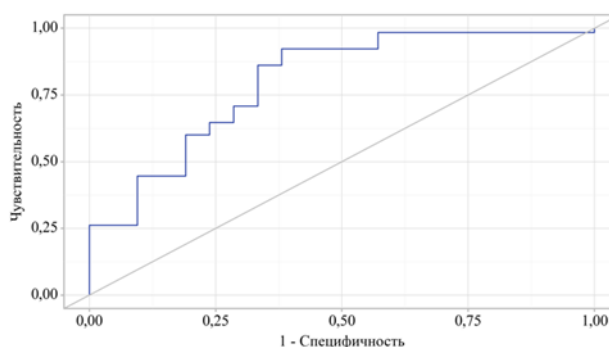


Рисунок 16– ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ДТ от значения логистической функции Р

При оценке зависимости вероятности нормального уровня от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 16). Площадь под ROC-кривой составила $0,761 \pm 0,066$ с 95% -м ДИ 0,632–0,890. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции Р (в точке cut-off), при котором индекс Юдена достиг максимума, составило 0,208.

Наличие ДТ прогнозировалось при значении логистической функции Р, равном или превышающем это пороговое значение. Чувствительность модели составила 81,0%, а специфичность – 66,2%.

Таким образом, у пациентов с НЯ до начала лечения были зафиксированы лабораторные признаки ДТ. Увеличение ИМТ и наличие крипторхизма в анамнезе ассоциировались с подавлением гонадной активности.

3.2.6. Анализ половой функции у пациентов основной и контрольной группы до лечения

Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ)

Анализируя средние значения аспектов половой функции, до лечения, с использованием шкалы МКФ, были получены данные, представленные в Таблице 19. Полученные данные показывает, что среднее значения психологическая составляющая копулятивной функции у пациентов, страдающих НЯ, находится в пределах установленных возрастных норм.

Однако, если обратить внимание на минимальные и максимальные значения, то мы увидим, что у отдельный групп пациентов наблюдается изменения этого аспекта.

По другим аспектам половой функции зафиксированы изменения: у некоторых пациентов обнаружено снижение, у других – повышение по сравнению с нормативными значениями.

Таблица 19 – Среднее значение баллов аспектов половой функции у пациентов с НЯ до лечения по шкале МКФ

Составляющая КФ	Основанная группа (n = 86)			
	Me	min	max	Норма
Психическая	8,00	0,00	10,00	8
Нейрогуморальная	8,00	3,00	14,00	12
Эрекционная	9,00	2,00	15,00	12
Эякуляторная	11,00	0,00	15,00	12
Общее состояние	9,00	1,00	13,00	12
Итоговая оценка	45,00	6,00	67	56

Эти данные свидетельствуют о наличии нарушений определённых составляющие копулятивной функции у отдельных пациентов.

При сравнении составляющие КЦ между группами получено статистически значимое разницы ($p < 0,05$).

Данная разница обусловлена нарушением нейрогуморальной, эрекционной и общее составляющей копулятивного цикла у пациентов с НЯ до лечения (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение составляющая КЦ между группами

Составляющая КФ	Группы				р
	Основная (n = 86)		Контрольная (n = 44)		
	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	
Психическая	8,00	6,00–10,00	9,00	8,00–10,00	0,126
Нейрогуморальная	8,00	6,00–10,00	11,00	9,00–12,00	<0,001*
Эрекционная	9,00	8,00–10,75	10,00	9,00–11,00	0,030*
Эякуляторная	11,00	10,00–13,00	12,00	11,00–13,00	0,079
Общее состояние	9,00	7,00–11,00	11,50	9,00–13,00	<0,001*
Итоговая оценка	45,00	37,00–54,75	53,50	46,00–59,00	<0,001*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)					

Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-15)

Медиана значений баллов по доменам половой функции у пациентов с НЯ, измеренная с помощью шкалы МИЭФ-15, представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Среднее значение доменов половой функции у пациентов с НЯ до лечения по шкале МИЭФ-15

	Основная группа (n = 86)		
	Me	min	max
Эректильная функция	28,00	1,00	30,00
Удовлетворенность половым актом	10,00	0,00	15,00
Оргазмическая функция	10,00	0,00	10,00
Либи́до	8,00	3,00	10,00
Общая удовлетворенность	8,00	2,00	10,00
Итоговая оценка	64,00	6,00	75,00

При сравнении доменов половой функции между группами, обнаружено статистически значимые различия в удовлетворённости половым актом (p < 0,019), оргазмической функции (p < 0,008) и общей удовлетворённости (p < 0,025) по сравнению с здоровой контрольной группой (Таблица 22).

В рамках исследования для выявления случаев эректильной дисфункции у пациентов с НЯ проводилась стратификация по медианному значению баллов, полученных с использованием опросника МИЭФ-15 (Таблица 23).

Анализ показал, что у 53 из 86 пациентов (61,6%) состояние эректильной функции оставалось в норме.

Таблица 22 – Сравнение основной и контрольной группы по шкале МИЭФ-15

Домены МИЭФ-15	Группы				p
	Основная (n = 86)		Контрольная (n = 44)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Эректильная функция	28,00	23,00–29,00	29,00	26,75–29,00	0,076
Удовлетворенность половым актом	10,00	8,00–12,00	11,00	9,00–13,00	0,019*
Оргазмическая функция	10,00	8,00–10,00	10,00	9,00–10,00	0,969
Либи́до	8,00	7,00–9,00	9,00	7,75–9,00	0,008*
Общая удовлетворенность	8,00	6,00–9,00	9,00	8,00–10,00	0,025*
Итоговая оценка	64,00	52,00–69,00	68,00	50,5–71,00	0,002*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Таблица 23 – Распределение пациентов с НЯ по нарушениям доменов МИЭФ-15

Домены МИЭФ-15	Нарушение доменов МИЭФ (n = 85)			
	Наличие		Отсутствие	
	Абс.	%	Абс.	%
Эректильная функция	33	38,4	53	61,6
Удовлетворенность половым актом	40	47,1	45	52,9
Оргазмическая функция	12	14,1	73	85,9
Либи́до	36	42,4	49	57,6
Общая удовлетворенность	35	41,2	50	58,8

Однако у оставшихся 33 пациентов (38,4%) были выявлены нарушения ЭД различной степени: у 15 пациентов (17,4%) диагностирована легкая степень дисфункции, у других 15 (17,4%) – тяжелая степень, и у 3 пациентов (3,5%) состояние оценивалось как средней степени эректильной дисфункции. Результаты детализированы на приложенном Рисунке 17.

Данные, представленные в таблице, также отражают частоту проявления нарушений по различным доменам МИЭФ-15. Специфически, нарушения удовлетворенности половым актом были зафиксированы у 40 пациентов (47,1%), оргазмические нарушения – у 12 пациентов (14,1%), снижение либи́до – у 36 пациентов (42,4%), и общая неудовлетворенность сексуальной жизнью – у 35 пациентов (41,2%).

Нами выполнен корреляционный анализ взаимосвязи доменов МИЭФ и предоперационные факторы до лечения. При оценке связи возраста и МИЭФ-ЭФ была установлена слабой тесноты обратная связь (Рисунок 18).



Рисунок 17 – Распределение степеней эректильной дисфункции у пациентов с НЯ до лечения

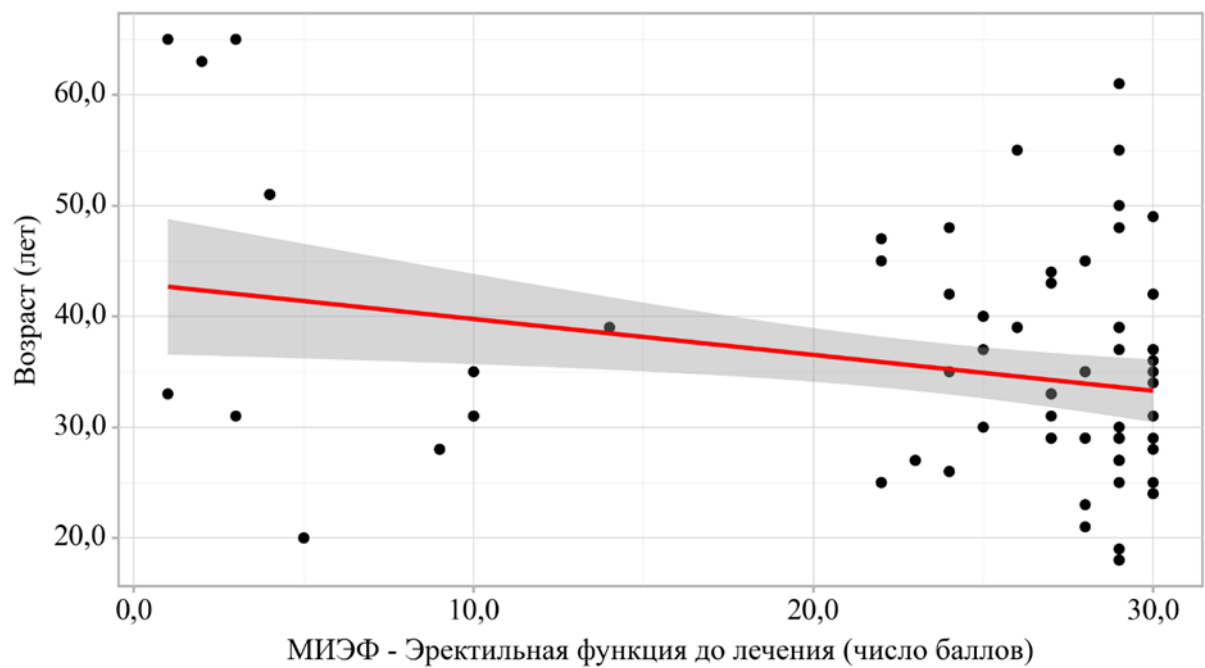


Рисунок 18 – Зависимость возраста пациентов от уровня эректильной функции до лечения по шкале МИЭФ

Наблюдаемая зависимость МИЭФ-ЭФ от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии (5):

$$Y_{\text{МИЭФ-ЭФ}} = -0,222 \times X_{\text{Возраст}} + 31,19. \quad (5)$$

При увеличении возраста на 1 лет следует ожидать уменьшение МИЭФ-ЭФ на 0,222 число баллов. Полученная модель объясняет 7,2% наблюдаемой дисперсии МИЭФ-ЭФ.

Результаты анализа показали, что связь между другими доменами МИЭФ и изучаемыми предоперационными факторами отсутствовала или была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Кроме того, был проведён анализ предоперационных факторов в зависимости от наличия ЭД с использованием U-критерия Манна – Уитни. Результаты анализа, представленные в таблице (указать номер), показали, что ИМТ оказывает статистически значимое влияние на состояние эректильной функции ($p = 0,043$). Это указывает на то, что более высокий ИМТ может влиять на риск развития ЭД (Рисунок 19).

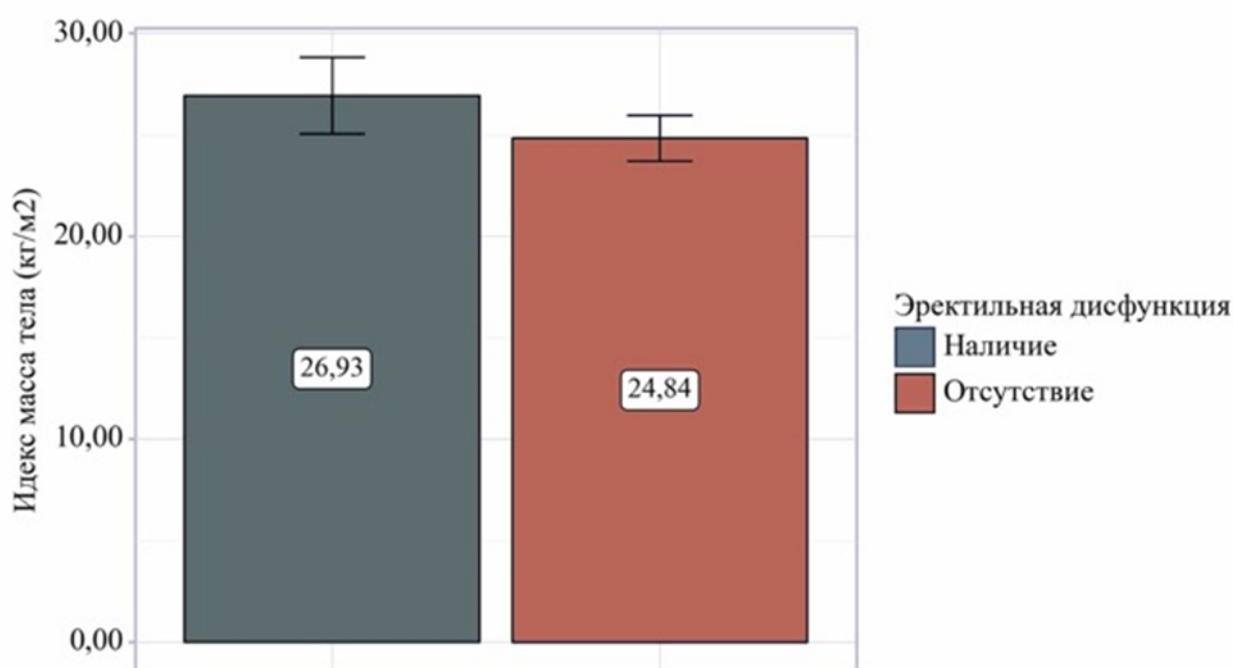


Рисунок 19 – Анализ ИМТ в зависимости от ЭД

Таблица 24 – Анализ предоперационных факторов в зависимости от ЭД

Показатели	Эректильная дисфункция				p
	Наличие (n = 33)		Отсутствие (n = 53)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Возраст, лет	35,00	28,00–47,00	32,00	27,75–39,00	0,171
Индекс масса тела, кг/м2	26,93±5,31	25,05–28,81	24,84±4,01	23,73–25,96	0,043*
Размер опухоли, см	3,25	1,80–5,62	4,40	3,10–5,85	0,200
Объем пораженного яичка, см3	33,80	20,27–82,07	33,00	24,70–64,47	0,905
Объем здорового яичка, см3	15,10	12,60–26,35	15,10	11,86–18,00	0,165
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Также, в ходе нашего исследования был проведён анализ связи между возрастными группами и наличием эректильной дисфункции (ЭД) с использованием метода хи-квадрат Пирсона (Рисунок 20). Результаты показали статистически значимые различия ($p = 0,026$), что указывает на возможное влияние возраста на ЭД. Однако анализ других предоперационных факторов не выявил значимых статистических различий в наличии ЭД ($p > 0,05$).

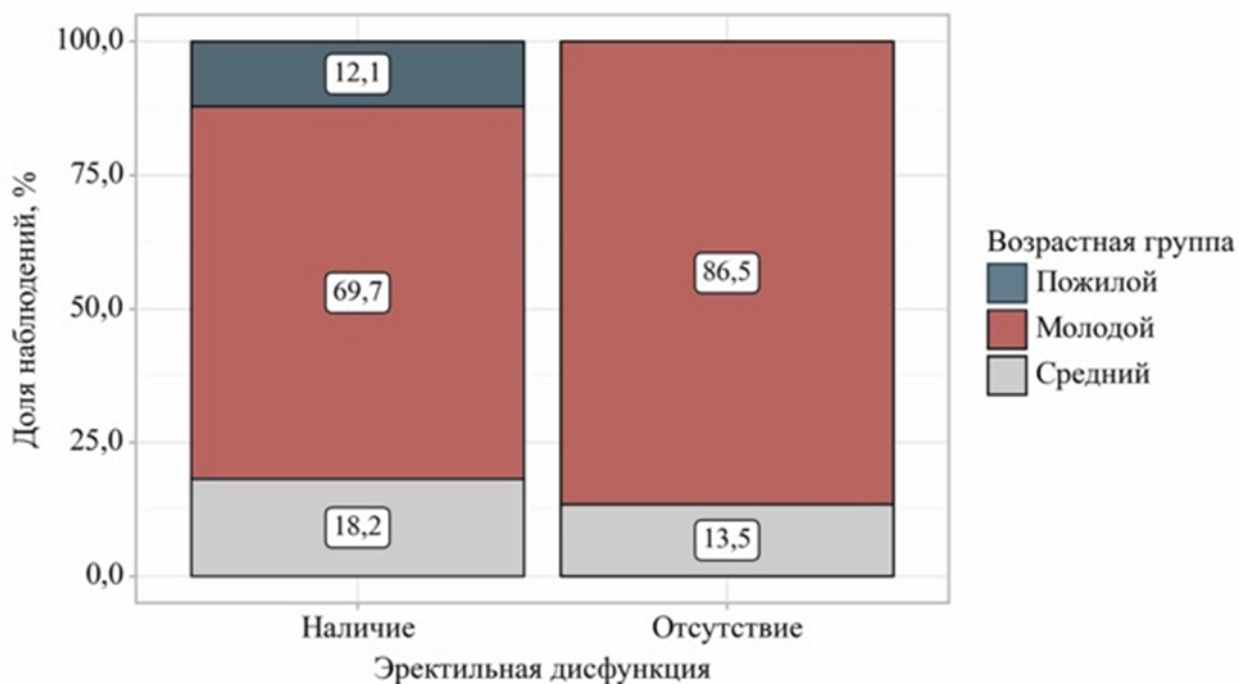


Рисунок 20 – Анализ возрастной группы в зависимости от ЭД

Таким образом, анализ данных, полученных на момент диагностики НЯ, показывает, что у 33 пациентов (38,4%) присутствует эректильная дисфункция (ЭД). Результаты свидетельствуют о том, что, за исключением ИМТ и возраста другие рассмотренные предоперационные факторы не имеют значимого влияния на ЭД у пациентов с НЯ на момент установления диагноза.

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (HADS)

В Таблице 25 представлены медианные значения тревожности и депрессии, а также их совокупные показатели по шкале HADS для группы пациентов с НЯ.

Таблица 25 – Среднее значение тревоги и депрессии у пациентов с НЯ до лечения по шкале HADS

	Основная группа ($n = 86$)		
	Me	min	max
Тревога	3,50	0,00	15,00
Депрессия	3,00	0,00	10,00
Сумма	7,00	0,00	16,00

Для оценки влияния НЯ на психоэмоциональное состояние был проведен сравнительный анализ этих результатов с данными контрольной группы здоровых мужчин той же возрастной группы (Таблица 26). Анализ выявил статистически значимые различия ($p < 0,001$) между группами, что свидетельствует о более высоком уровне тревожности и тревожно-депрессивных состояний у пациентов с НЯ по сравнению с контрольной группой. Обнаруженные различия подчеркивают серьезное воздействие диагноза НЯ и последующего лечения на психоэмоциональное благополучие пациентов.

Таблица 26 – Сравнение основной и контрольной группы по шкале HADS

Показатели	Группы				p
	Основная (n = 86)		Контрольная (n = 44)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Тревога	3,50	3,00 – 5,00	2,00	1,00 – 3,00	<0,001*
Депрессия	3,00	1,00 – 5,00	2,00	1,00 – 4,00	0,140
Сумма	7,00	5,00 – 9,75	5,00	3,00 – 6,00	<0,001*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Согласно анализу данных, на момент установления диагноза, субклинические признаки тревоги или депрессии были выявлены у 30 пациентов (23,1%), а клинически выраженные симптомы тревоги или депрессии – у 16 пациентов (12,3%) с НЯ (Рисунок 21).

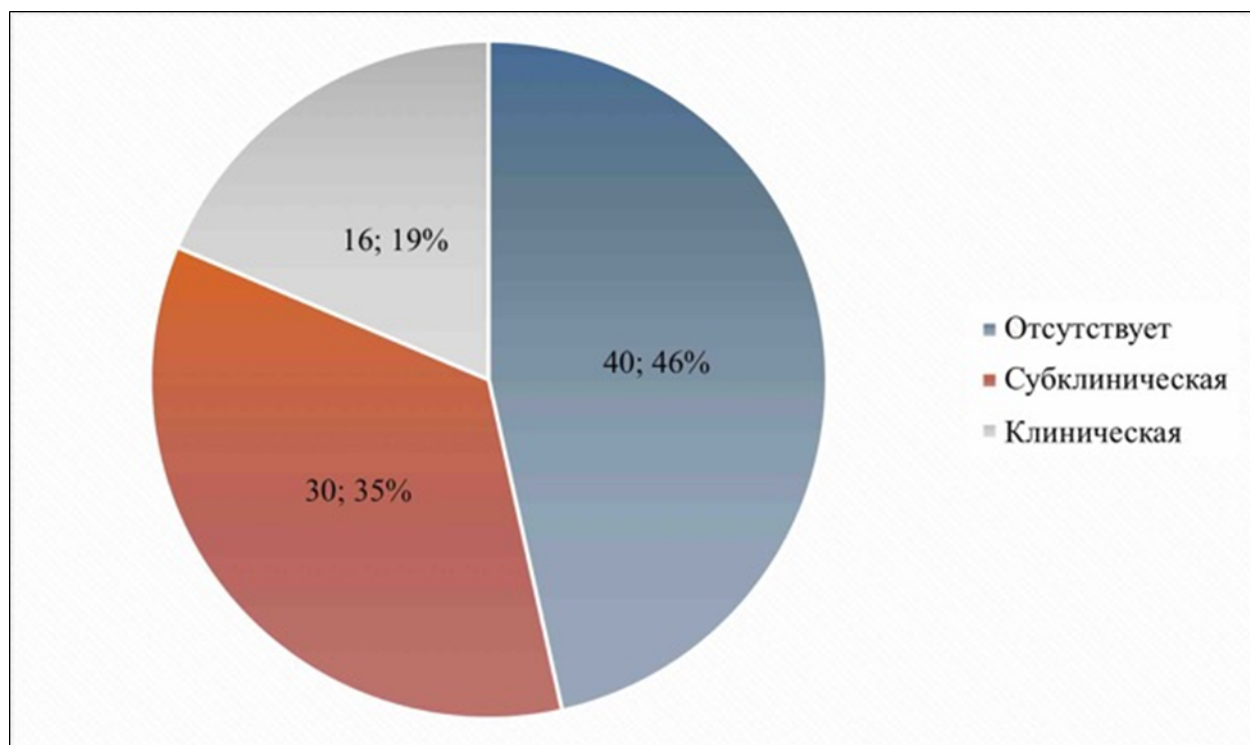


Рисунок 21 – Распределение случаев субклинической и клинически выраженной тревоги/депрессии у пациентов с НЯ на момент диагностики.

Таким образом, анализ данных, полученных на момент диагностики НЯ, показывает, что у 46 пациентов (53,5%) – тревожно-депрессивные состояния различной степени.

Для изучения влияния предоперационных факторов на наличие тревожно-депрессивных состояний использован U-критерий Манна – Уитни. Результаты показали статистически значимые различия ($p = 0,045$), подтверждая, что молодые пациенты чаще сталкиваются с такими состояниями (Рисунок 22).

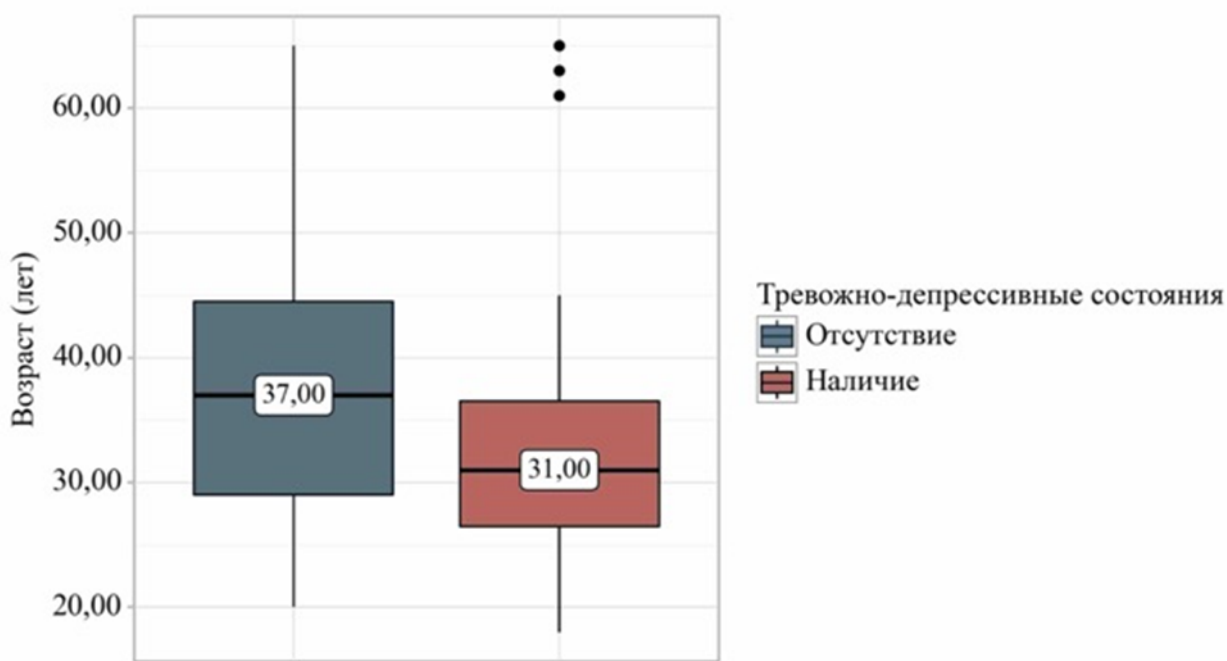


Рисунок 22 – Анализ возраста в зависимости от тревоги/депрессии

Кроме того, применение метода хи-квадрат Пирсона позволило оценить зависимость тревожно-депрессивных состояний от семейного статуса и наличия детей среди пациентов с НЯ (Рисунок 23). Статистический анализ выявил значимые различия между этими демографическими переменными и наличием тревожно-депрессивных состояний ($p = 0,002$ для семейного статуса и $p < 0,001$ для наличия детей). Эти данные подтверждают значимость семейных факторов, причём наибольшая частота тревожно-депрессивных состояний наблюдалась у неженатых пациентов и пациентов без детей.

В анализе было установлено, что шансы на развитие тревожно-депрессивных состояний у пациентов без детей в 6,562 раза выше, по сравнению с пациентами, имеющими детей (Рисунок 24). Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,552–16,877).

Однако при анализе других предоперационных факторов, включая общее физическое состояние, продолжительность заболевания и стадия заболевания статистически значимые различия не были обнаружены ($p > 0,05$).

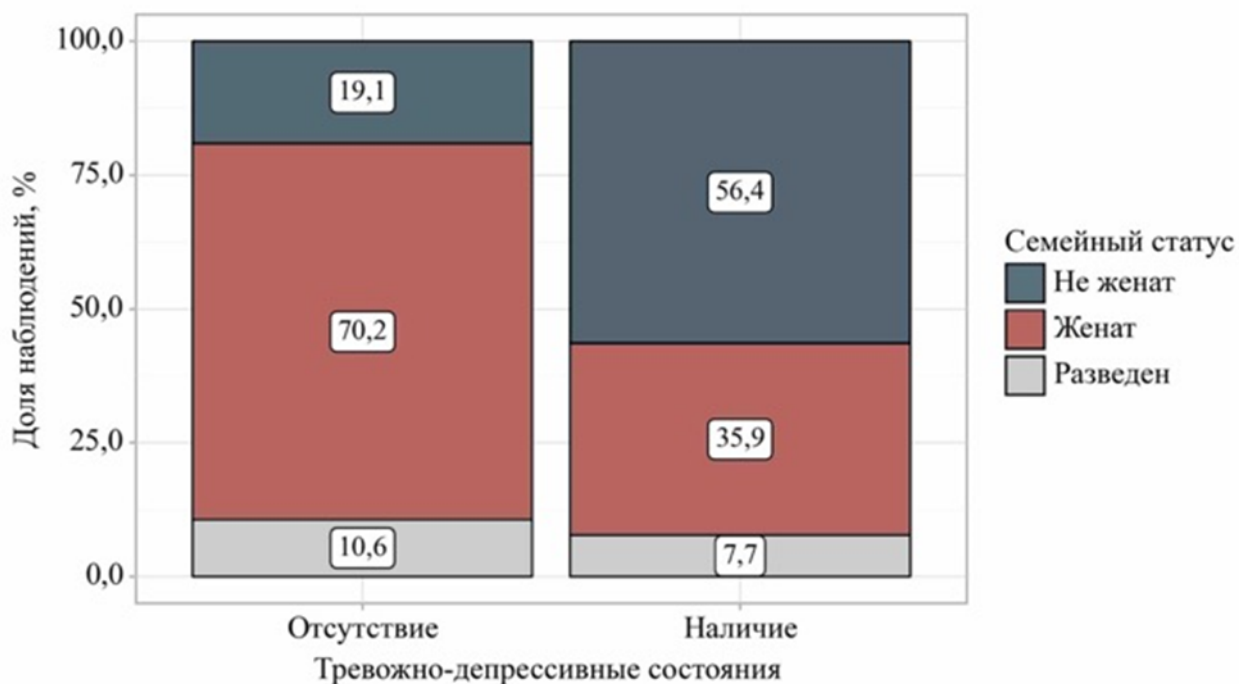


Рисунок 23 – Анализ семейного статуса в зависимости от тревоги/депрессии

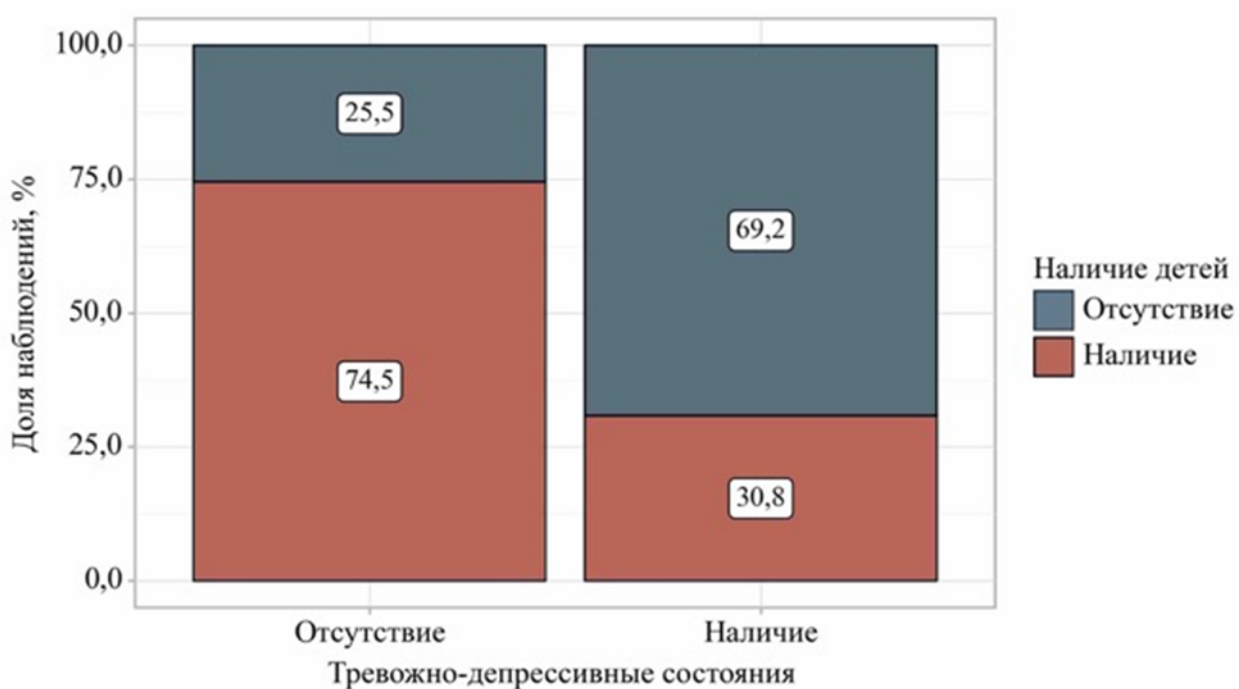


Рисунок 24 – Анализ наличия ребёнка в зависимости от тревоги/депрессии

3.3. Анализ гормональных нарушений на разных этапах лечения

На I этапе исследования, до начала лечения, в анализ было включено 86 пациентов с НЯ. Следует отметить, что три пациентов, прошедших двустороннюю орхифуникулэктомию (ОФЭ), были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, на II этапе исследования количество

пациентов сократилось до 83. Из них 48 пациенты, пациентов получили адъювантную химиотерапию (ХТ). На III-IV этапах исследования количество пациентов составило 71 в связи с отсутствием результатов гормональных исследований у некоторых из них.

3.3.1. Анализ гормональных нарушений после ОФЭ и ПХТ

Гонадотропные гормоны после ОФЭ

Анализ динамики гонадотропных гормонов после ОФЭ показал значимое увеличение средних уровней ЛГ и ФСГ ($p < 0,001$). В то же время было зарегистрировано статистически значимое снижение средних уровней ПРЛ после ОФЭ ($p = 0,019$). Эти результаты указывают на значительные изменения в гормональном профиле после проведения ОФЭ (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика гонадотропных гормонов у пациентов с НЯ до и после ОФЭ

Показатели	Этапы наблюдения (n = 83)				p
	До лечения		После ОФЭ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ЛГ, мЕд/мл	2,71	0,99–5,10	5,46	3,64–8,52	< 0,001*
ФСГ, мМЕд/мл	4,15	1,43–6,40	7,15	4,92–10,21	< 0,001*
ПРЛ, мЕд/л	206,32	138,01–278,68	189,21	144,20–251,24	0,019*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Гонадотропные гормоны после ПХТ

Из общего числа ($n = 83$) пациентов, подвергшихся ОФЭ, с учетом гистологической формы и степени распространенности опухолевого процесса, 35 пациентов оставлены под наблюдением, в то время как для 48 пациента потребовалась адъювантная химиотерапия (ПХТ) с целью снижения риска рецидива или для воздействия на остаточную опухоль. Данные о количестве пациентов, получивших различные схемы химиотерапии и количество проведенных курсов, представлены на Рисунке 25.

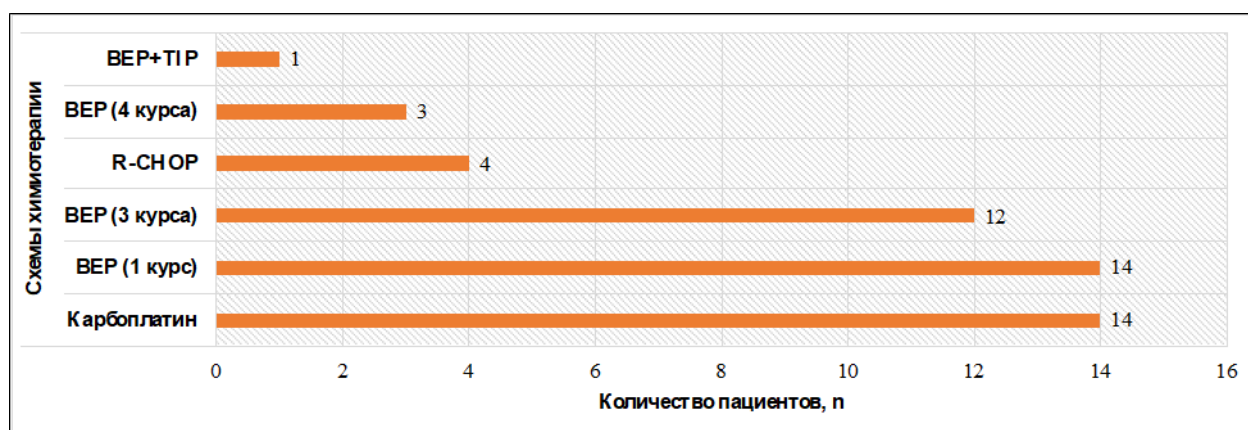


Рисунок 25 – Распределения схем адъювантной химиотерапии и количества терапевтических курсов среди пациентов

Дополнительно проведен сравнительный анализ средних значений гонадотропных гормонов на различных этапах лечения.

Результаты показали, что уровни ЛГ и ФСГ статистически значимо увеличиваются после ОФЭ и ХТ по сравнению с показателями до лечения (Таблица 28).

Средние значения ПРЛ уменьшаются после ОФЭ и демонстрируют незначительный рост после проведения ПХТ. Эти изменения являются статистически значимыми, однако они остаются в пределах нормативных значений.

Таблица 28 – Динамика гонадотропных гормонов у пациентов с НЯ до и после комплексного лечения (ОФЭ + ПХТ)

Показатели	Этапы наблюдения (n = 48)						p
	1 До лечения		2 После ОФЭ		3 После ХТ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ЛГ, мЕд/мл	2,71	0,66–4,80	4,93	3,39–8,67	10,47	4,58–13,3	< 0,001* P ₁₋₂ = 0,003 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,006
ФСГ, мМЕд/мл	3,6	1,17–5,37	6,15	1,74–8,74	12,1	8,3–16,27	< 0,001* P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001
ПРЛ, мЕд/л	216,1	140,4–281,8	190,3	149,4–247,9	225,5	150,6–310,0	0,012* P ₁₋₂ = 0,047 P ₂₋₃ = 0,018
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

При оценке изменений частоты высоких значений ЛГ и ФСГ после комплексного лечения было отмечено статистически значимое повышение показателей с 12,2% до 61,2% и с 9,8% до 62,7% соответственно (p < 0,001).

Дополнительные данные о частотах уровней ЛГ и ФСГ до и после лечения детализированы в соответствующих Рисунках 26, 27.

Далее выполнялся анализ влияния различных схем адъювантной ХТ на уровни гонадотропных гормонов с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса (Таблица 29). Результаты показали повышение уровней ЛГ и ФСГ в ответ на 4 курса ХТ по схеме ВЕР и по протоколу R–СНОР. Однако данное изменение было статически значимо только для ФСГ (p = 0,018).

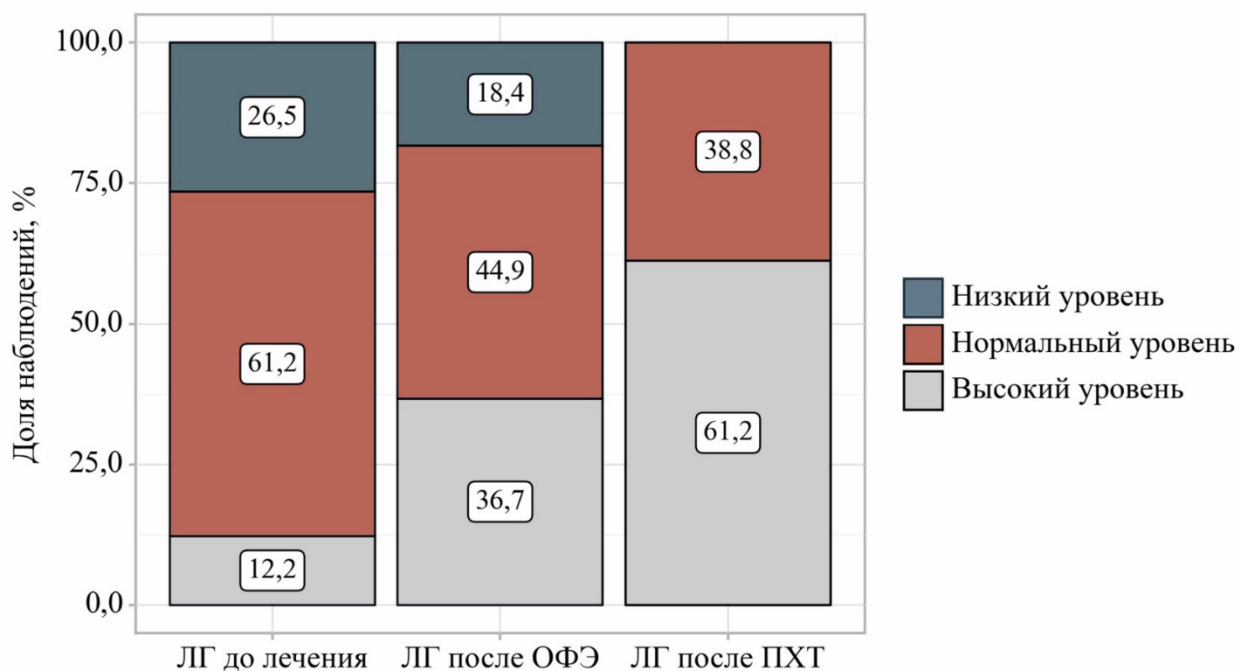


Рисунок 26 – Изменения процентной доли ЛГ до и после каждого этапа лечения

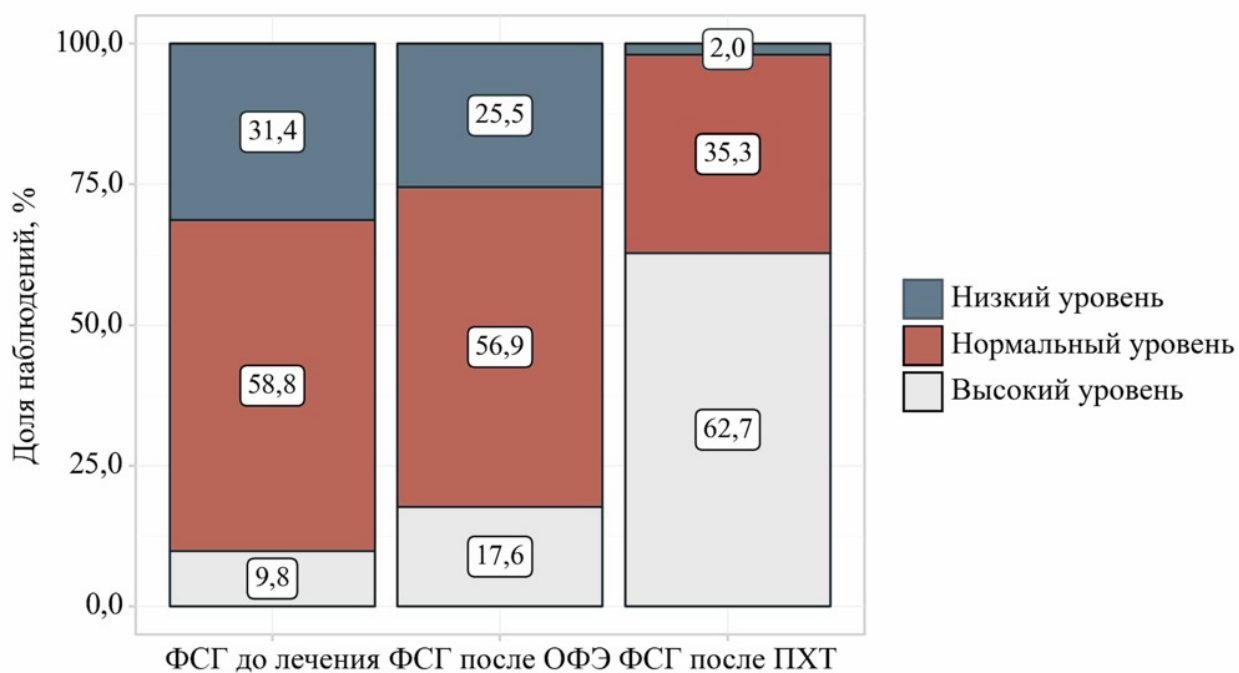


Рисунок 27 – Изменения процентной доли ФСГ до и после каждого этапа лечения

Также зафиксировано статистически значимое снижение уровня ПРЛ после завершения четырёх курсов адъювантной ХТ по схеме ВЕР.

Таблица 29 – Сравнение уровней гонадотропных гормонов после комплексного лечения в зависимости от проводимой схемы адъювантной ХТ

Схемы химиотерапии	Гонадотропные гормоны						
	n	ЛГ, мЕд/мл		ФСГ, мМЕд/мл		ПРЛ, мЕд/л	
		Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃
1. Карбоплатин	14	7,10	5,40–12,72	11,77	10,2–14,1	238,57	195,1–259,45
2. ВЕР (1 курс)	14	6,52	3,16–12,53	8,60	7,3–10,52	166,25	113,21–212,2
3. ВЕР (3 курса)	12	11,20	5,64–12,30	14,60	11,3–17,4	313,00	275,6–354,2
4. ВЕР (4 курса)	4	13,54	11,2–13,7	25,30	19,0–25,3	7,90	7,90–71,0
5. ВЕР+TIP	3	3,22	3,22–3,22	6,71	6,71–6,71	252,75	252,7–252,7
6. R-CHOP	1	13,54	11,2–13,7	22,70	19,5–24,4	159,00	60,9–241,2
P – значение		0,083		0,018* p ₄₋₂ = 0,008 p ₄₋₃ = 0,007		< 0,001* p ₃₋₂ = 0,009 p ₄₋₃ = 0,003	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Стероидные гормоны после ОФЭ

При анализе динамики стероидных гормонов до и после ОФЭ получено значимое снижение средних уровней этих гормонов ($p < 0,001$). Эти результаты, представленные в Таблице 30, подтверждают значительные изменения в гормональном профиле после удаления яичка с опухолью.

Таблица 30 – Динамика гонадотропных гормонов у пациентов с НЯ до и после ОФЭ

Показатели	Этапы наблюдения (n = 83)				p
	До лечения		После ОФЭ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Т общий, нмоль/л	14,28	11,52–19,35	9,62	6,76–11,73	< 0,001*
Т свободный, нмоль/л	0,29	0,23–0,39	0,20	0,15–0,26	< 0,001*
Е2, пмоль/л	92,10	73,00–148,12	82,90	73,00–99,57	< 0,001*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Стероидные гормоны после ПХТ

При сравнительном анализе средних уровней стероидных гормонов на различных этапах лечения пациентов (Таблица 31). Результаты показали статистически значимое уменьшение уровней общего и свободного тестостерона после ОФЭ и последующей ХТ по сравнению с базовыми значениями до начала лечения ($p < 0,001$).

В дополнение, была зарегистрирована тенденция к нормализации уровней общего и свободного тестостерона после завершения ХТ, хотя они не достигли уровней, установленных нормами. Это изменение в концентрации общего тестостерона оказалось статистически значимым ($p = 0,046$).

Таблица 31 – Динамика стероидных гормонов у пациентов с НЯ до и после комплексного лечения (ОФЭ + ПХТ)

Показатели	Этапы наблюдения (n = 48)						p
	1		2		3		
	До лечения		После ОФЭ		После ХТ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Т общий, нмоль/л	15,02	11,6–21,7	9,69	7,0–12,6	11,20	9,48–13,2	< 0,001* P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,046
Т свободный, нмоль/л	0,31	0,23–0,54	0,21	0,15–0,26	0,25	0,19–0,30	< 0,001* P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001
Е2, пмоль/л	98,90	73,0–195,8	91,58	73,0–118,6	111,04	76,2–141,7	0,266
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Кроме того, анализ показал уменьшение средних значений эстрадиола после ОФЭ с последующим незначительным увеличением после адъювантной химиотерапии (ПХТ). Эти колебания остались в пределах нормативных значений и не достигли статистической значимости ($p = 0,266$).

Данные о частотах уровней общего тестостерона на различных этапах лечения представлены на Рисунке 28. Из графика видно, что доля пациентов с ДТ увеличивается после ОФЭ по сравнению с показателями до начала лечения и после проведения ПХТ.

Кроме того, доля пациентов, у которых уровень общего тестостерона находился в «серой зоне», возросла с 16,3% до 57,1%.

Учитывая уровни расчетного свободного тестостерона, частота ДТ после комплексного лечения статистически значимо увеличилась с 24,5% до 36,7% ($p < 0,001$). Доля пациентов с ДТ была высока после ОФЭ (59,2%). Однако post-hoc анализ выявил значимую динамику ДТ только при сравнении исходных и конечных показателей ($p < 0,001$). Дополнительные данные о частоте гипогонадизма до и после лечения представлены в Таблице 32.

Дополнительно влияния различных схем адъювантной ХТ на уровни стероидных гормонов проводилось с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса.

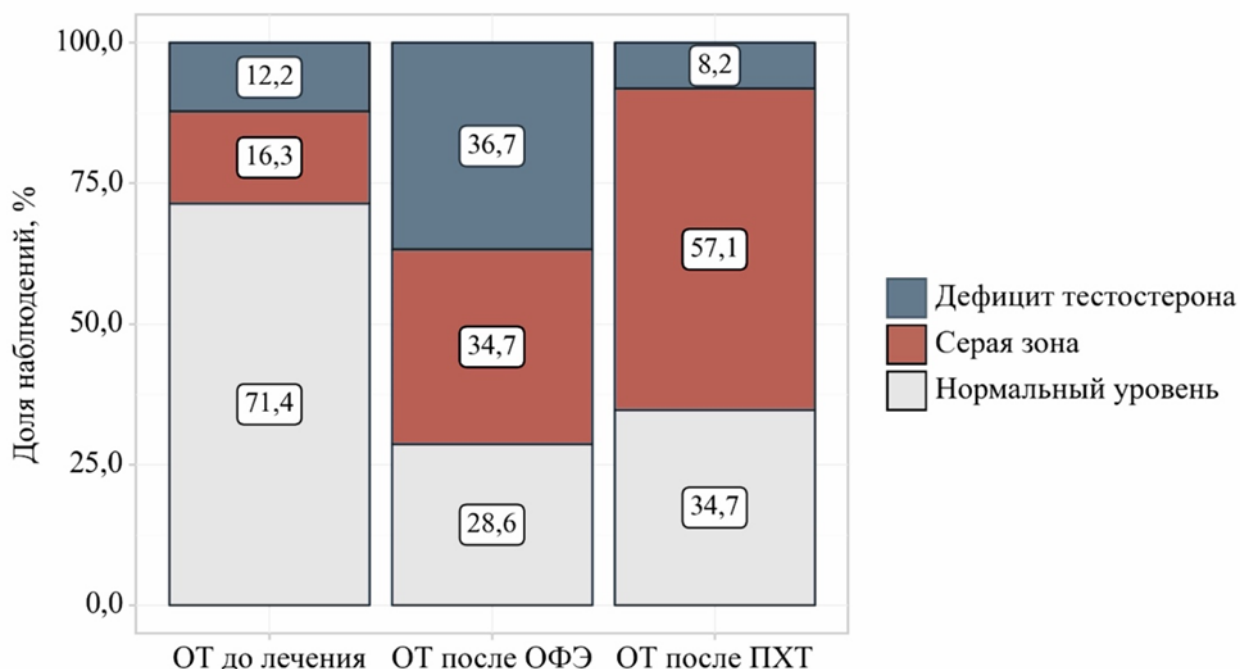


Рисунок 28 – Изменения уровня тестостерона у пациентов с новообразованием яичка до и после лечения

Таблица 32 – Динамики ДТ на различных этапах лечения

ДТ	Этапы наблюдения (n = 48)						p
	1		2		3		
	До лечения		После ОФЭ		После ХТ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Наличие	12	24,5	29	59,2	18	36,7	< 0,001* p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,023
Отсутствие	37	75,5	20	40,8	31	63,3	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Анализ показал снижение уровней общего и свободного тестостерона после 4 курсов ХТ по схеме ВЕР, а также после применения двух линий ХТ по схемам ВЕР и ТПР (Таблица 33). Однако, данное изменение было статически значимо только для свободного тестостерона ($p = 0,041$). При попарном сравнении групп с использованием критерия Данна с поправкой Холма было установлено, что уровень свободного тестостерона после второй линии ХТ значительно ниже по сравнению с уровнем после первой линии ХТ по схеме ВЕР или R-CHOP ($p < 0,001$).

Таким образом, после ОФЭ зафиксировано значительное повышение уровней гонадотропных гормонов при одновременном снижении стероидных гормонов. После завершения ХТ наблюдается положительная динамика в уровнях стероидных гормонов, однако они не возвращаются к исходным значениям. Тем не менее, уровни гонадотропных гормонов остаются повышенными, особенно у пациентов, прошедших три или четыре курса лечения препаратами на основе цисплатина или более одной линий ХТ.

Таблица 33 – Сравнение уровней стероидных гормонов после комплексного лечения в зависимости от проводимой схемы адъювантной ХТ

Схемы химиотерапии	Стероидные гормоны						
	n	Т общий, нмоль/л		Т свободный, нмоль/л		Е2, пмоль/л	
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃
1. Карбоплатин	14	13,10	9,2–13,8	0,27	0,24–0,30	108,5	73,0–112,5
2. ВЕР (1 курс)	14	11,57	9,7–16,6	0,28	0,23–0,36	114,1	77,30–145,5
3. ВЕР (3 курса)	12	11,20	9,9–11,6	0,25	0,18–0,27	123,2	110,6–145,6
4. ВЕР (4 курса)	4	9,06	9,1–10,7	0,13	0,13–0,16	76,90	76,9–137,5
5. ВЕР+TIP	1	10,06	10,1–10,1	0,09	0,07–0,11	73,00	73,0–73,0
6. R-CHOP	4	10,85	9,7–13,8	0,15	0,14–0,22	89,12	85,1–97,9
Р – значение		0,778		0,041* p ₄₋₂ = 0,006 p ₄₋₃ = 0,009 p ₅₋₂ < 0,001		0,240	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

3.4. Анализ долгосрочных эффектов проведенного лечения на гормональный статус и половую функцию

3.4.1. Гормональный статус через 3–6 месяцев после лечения

Гонадотропные гормоны

В Таблице 34 представлены средние значения гонадотропных гормонов в общей когорте пациентов, независимо от полученного лечения, в ходе динамического наблюдения. Из представленных данных видно, что уровни ЛГ и ФСГ продолжают оставаться выше нормативных значений, даже спустя 3–6 месяцев после начала наблюдения.

Таблица 34 – Среднее значение гонадотропных гормонов у пациентов через 3–6 месяцев после лечения

Показатели	Гонадотропные гормоны через 3–6 месяцев				Референсные значения
	n	Me	min	max	
ЛГ, мЕд/мл	71	8,45	3,08	34,41	1,24–7,8
ФСГ, мМЕд/мл	71	15,05	3,91	97,25	1,42–11,2
ПРЛ, мЕд/л	71	222,18	11,10	518,00	74–339,2

Анализ средних значений гонадотропных гормонов, проведенный через 3–6 месяцев после лечения, показал, что у пациентов, проходивших комплексное лечение, уровни гонадотропных

гормонов оказались более высокими, чем у пациентов, которым проводилась ОФЭ с последующим наблюдением (Таблица 35). Тем не менее, статистическая значимость этой разницы была подтверждена только для уровней ПРЛ ($p < 0,006$).

Таблица 35 – Сравнения средних уровней гонадотропных гормонов у пациентов, проходивших комплексное лечение и ОФЭ, через 3–6 месяцев после лечения

Показатели	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ + ПХТ			
	n	Me	Q ₁ – Q ₃	n	Me	Q ₁ – Q ₃	
ЛГ, мЕд/мл	34	7,61	5,43–11,69	37	9,80	6,22–14,28	0,084
ФСГ, мМЕд/мл	34	12,07	9,78–18,52	37	15,96	12,56–23,40	0,080
ПРЛ, мЕд/л	34	205,8	173,5–238,1	37	268,3	237,9–298,7	0,006*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Через 3–6 месяцев после начала лечения наблюдаются значительные изменения в распределении уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Доля пациентов с низкими уровнями ЛГ снизилась до неопределяемых значений, что свидетельствует о полной нормализации или повышении уровней ЛГ. Процент пациентов с нормальными уровнями ЛГ уменьшился до 45,1%, тогда как доля пациентов с высокими уровнями ЛГ увеличилась до 54,9%. Аналогичные изменения наблюдаются и в уровнях ФСГ: процент пациентов с низким уровнем ФСГ снизился до неопределяемых значений, доля пациентов с нормальным уровнем ФСГ уменьшилась до 27,5%, в то время как доля пациентов с высоким уровнем ФСГ возросла до 72,5% (Рисунки 29, 30).

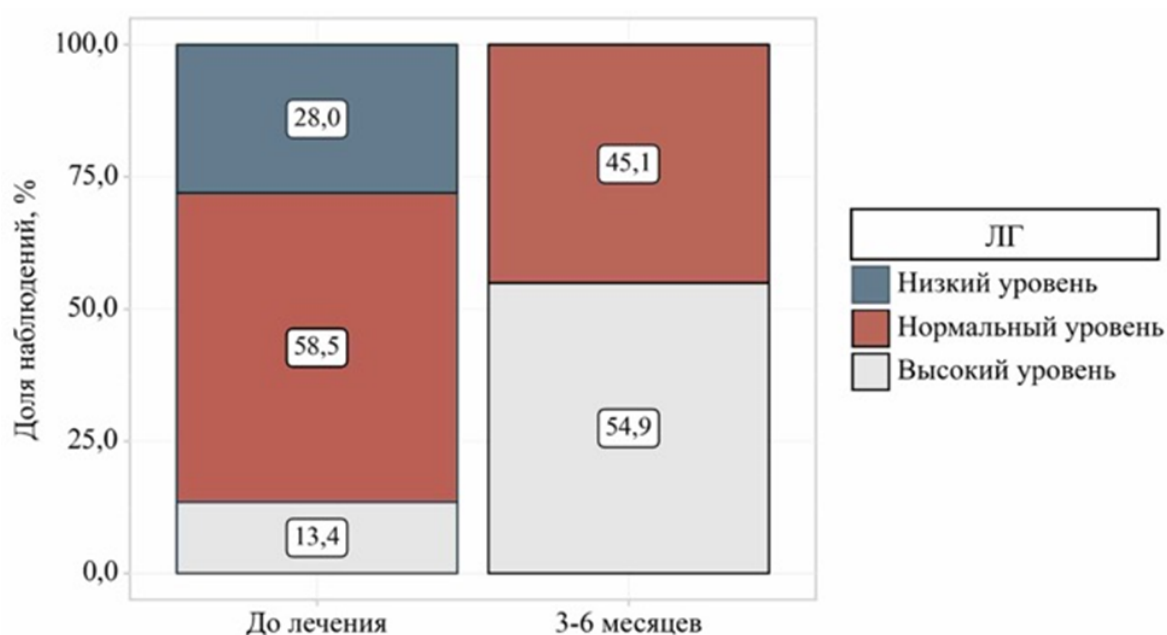


Рисунок 29 – Изменение распределения уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) через 3–6 месяцев после начала терапии

Стероидные гормоны

В то же время, средние уровни эстрадиоола были статистически выше у пациентов, прошедших комплексное лечение, по сравнению с теми, кто прошёл только ОФЭ, хотя и оставались в пределах нормативных значений. Детальный анализ данных представлен в соответствующей Таблице 36.

Таблица 36 – Сравнения средних уровней стероидных гормонов у пациентов, проходивших комплексное лечение и ОФЭ, через 3–6 месяцев после лечения

[illegible]

На текущем этапе наблюдения у 20 (28,2%) из 71 пациентов обнаружены лабораторные признаки дефицита тестостерона (ДТ). Среди них, 14 пациентов (70% от числа с ДТ) получали комплексное лечение, которое включало ОФЭ и последующую химиотерапию ПХТ (Рисунок 31).

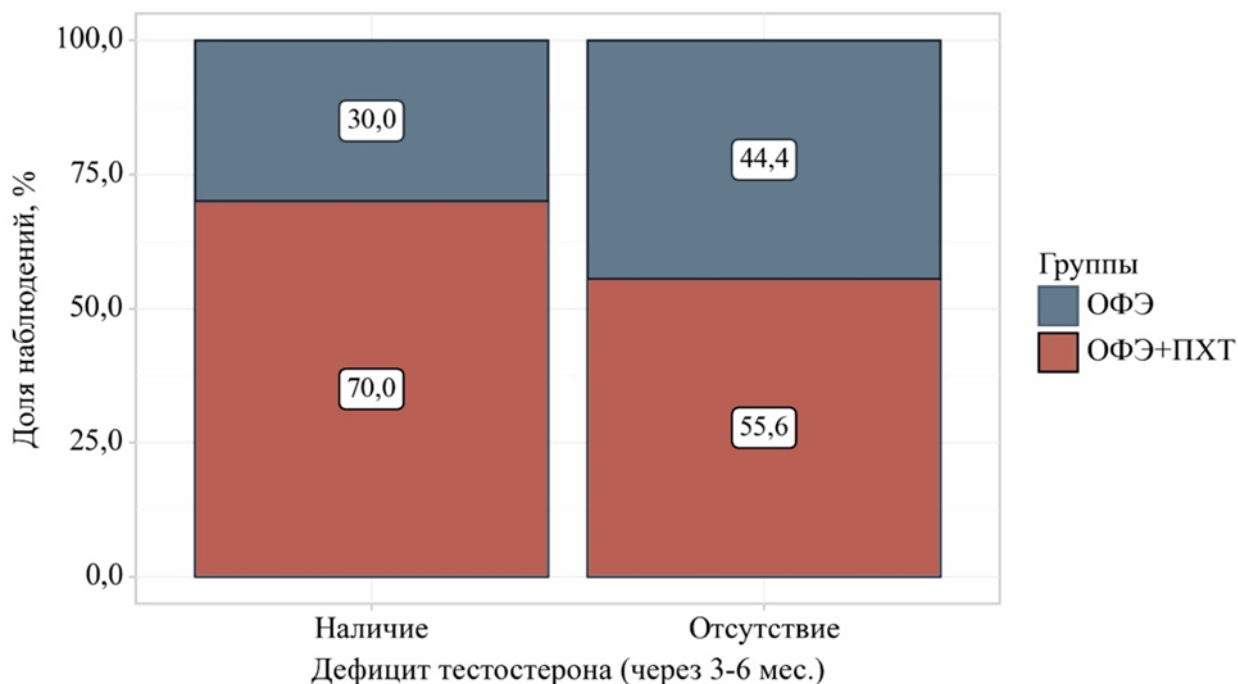


Рисунок 31 – Распределение случаев ДТ среди пациентов, получающих комплексное лечение и ОФЭ

Следовательно, данные наблюдений через 3–6 месяцев после лечения указывают на сохранение повышенных уровней гонадотропных гормонов, особенно у пациентов, прошедших комплексное лечение.

Кроме того, ДТ чаще встречается среди этой же группы пациентов.

3.4.2. Половая функция через 3–6 месяцев после лечения

Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ)

Средние значения баллов по аспектам копулятивной функции, согласно шкале МКФ, через 3–6 месяцев после лечения в общей когорте пациентов, а также в сравнении с результатами до лечения, представлены в Таблице 42. Анализ данных показал, что статистически значимых различий по всем аспектам копулятивной функции не обнаружено ($p > 0,05$).

В результате проведенного анализа выявлено, что у пациентов, получивших комплексное лечение, показатели копулятивной функции были значительно ниже по сравнению с пациентами, подвергшимися исключительно ОФЭ. Статистическая значимость различий между группами по всем измеренным параметрам подтверждена значениями ($p < 0,01$). Более детальные результаты анализа представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Динамики изменений в половой функции по шкале МКФ до и через 3–6 месяцев после лечения

Составляющая КФ	Этапы наблюдения (n = 81)				p
	До лечения		Через 3–6 месяцев		
	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	
Психическая	8,00	6,00–10,00	8,00	6,00–9,00	0,515
Нейрогуморальная	8,00	6,00–10,00	9,00	7,00–11,00	0,768
Эрекционная	9,00	8,00–11,00	9,00	7,00–11,00	0,673
Эякуляторная	11,00	10,00–13,00	11,00	10,00–12,00	0,229
Общее состояние	9,00	7,00–11,00	9,00	8,00–11,00	0,435
Итоговая оценка	45,00	37,00–55,00	46,00	38,00–54,00	0,524
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Таблица 38 – Сравнение показателей копулятивной функции по шкале МКФ между пациентами после комплексного лечения и ОФЭ, через 3–6 месяцев

Составляющая КФ	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ+ПХТ			
	n	Me	Q ₁ – Q ₃	n	Me	Q ₁ – Q ₃	
Психическая	33	9,00	8,00–10,00	49	7,00	6,00–8,00	< 0,001*
Нейрогуморальная	34	10,00	6,50–11,50	50	8,00	7,00–9,00	0,005*
Эрекционная	35	10,00	9,00–12,00	50	9,00	7,00–11,00	0,025*
Эякуляторная	35	12,00	11,50–14,00	50	11,00	9,00–11,00	< 0,001*
Общее состояние	31	10,00	8,00–12,00	50	9,00	8,00–9,00	0,003*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Дополнительно проведен детализированный анализ влияния различных схем ХТ на отдельные параметры КФ. В ходе сравнения эрекционной и эякуляторной компонент копулятивной функции, в зависимости от применяемой схемы ХТ, были обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,033$ и $p = 0,015$, соответственно). Эти различия можно объяснить нарушениями в эрекционной и эякуляторной функциях у пациентов, проходивших ХТ по протоколу R-СНОР, в сравнении с пациентами, получавшими карбоплатин и ВЕР, что демонстрируется на Рисунках 32 и 33.

При анализе других компонент копулятивной функции в зависимости от схемы ХТ, статистически значимые различия выявить не удалось ($p > 0,05$).

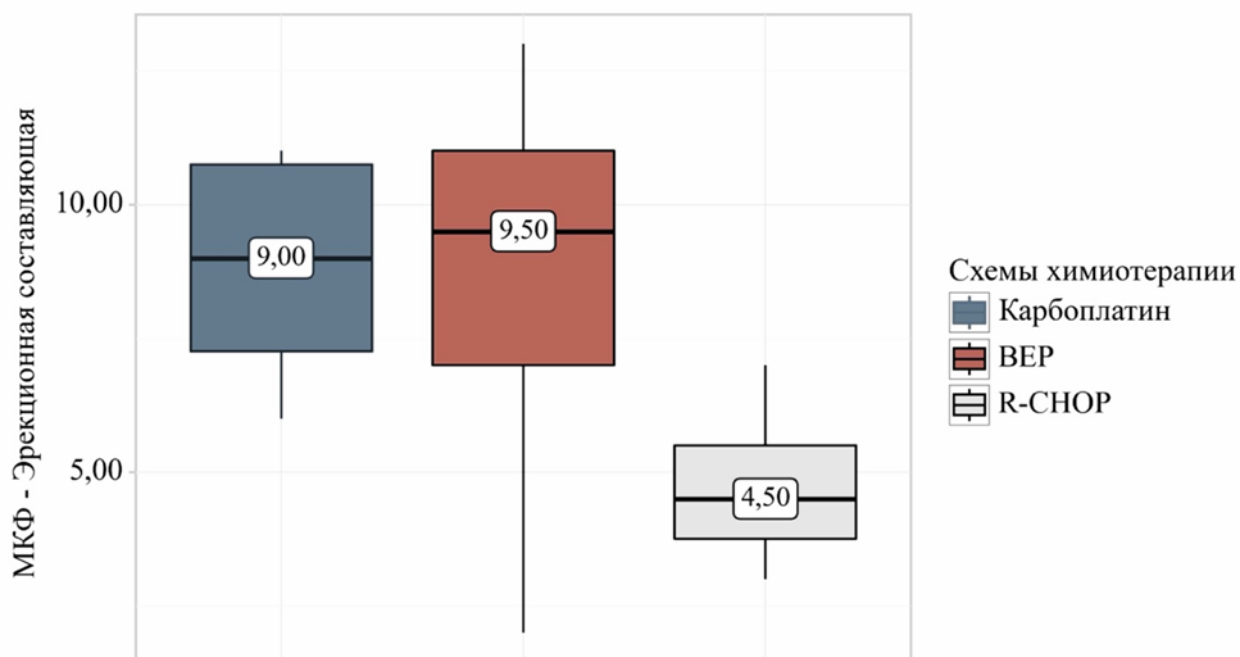


Рисунок 32 – Анализ эреционного компонента КФ в зависимости от схемы ХТ, через 3–6 месяцев после лечения

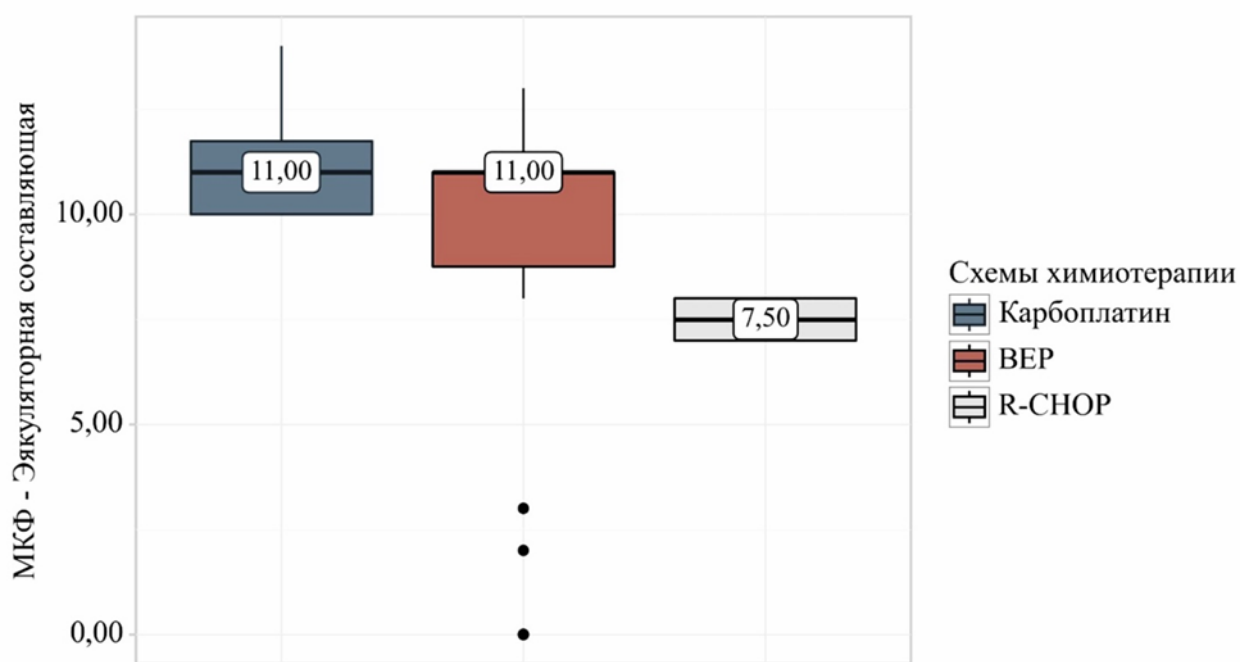


Рисунок 33 – Анализ эякуляторного компонента КФ в зависимости от схемы ХТ через 3–6 месяцев после лечения

Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-15)

Результаты анализа доменов половой функции, оцененных по шкале МИЭФ-15 через 3–6 месяцев после лечения, представлены в Таблице 39. Сравнение текущих показателей с базовыми

данными, полученными до начала лечения, показало снижение средних значений в домене эректильной функции. Однако статистически значимые различия не были обнаружены, аналогично и для других доменов МИЭФ-15 ($p > 0,05$).

Таблица 39 – Динамики изменений в половой функции по шкале МИЭФ-15 до и через 3–6 месяцев после лечения

Домены МИЭФ-15	Этапы наблюдения (n = 81)				p
	До лечения		Через 3–6 месяцев		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Эректильная функция	28,00	23,00–29,00	26,00	23,00–29,00	0,254
Удовлетворенность половым актом	10,00	8,00–12,00	10,00	7,00–12,00	0,903
Оргазмическая функция	10,00	8,00–10,00	10,00	8,00–10,00	0,440
Либи́до	8,00	7,00–9,00	8,00	7,00–9,00	0,783
Общая удовлетворенность	8,00	6,00–9,00	8,00	7,00–10,00	0,073
Итоговая оценка	64,00	52,00–69,00	62,00	51,00–70,00	0,490

Дополнительно была проведена стратификация пациентов по средним баллам, чтобы выявить наличие и степень нарушений каждого из доменов половой функции отдельно (Таблица 40). Результаты показали, что у 37 из 84 пациентов (43.5%) обнаружены нарушения эректильной функции.

Таблица 40 – Распределение пациентов по нарушениям доменов МИЭФ-15 через 3–6 месяцев после лечения

Домены МИЭФ-15	Нарушение доменов МИЭФ			
	Наличие		Отсутствие	
	Абс.	%	Абс.	%
Эректильная функция	37	43,5	48	56,5
Удовлетворенность половым актом	34	40,0	51	60,0
Оргазмическая функция	15	17,6	70	82,4
Либи́до	33	38,8	52	61,2
Общая удовлетворенность	27	31,8	58	68,2

Степень нарушения ЭФ более подробно детализированы на Рисунке 34.



Рисунок 34 – Распределение степеней эректильной дисфункции у пациентов через 3–6 месяцев после лечения

Сравнение показателей ЭД до начала лечения и через 3–6 месяцев после его завершения показало увеличение частоты случаев с 38,8% до 43,5% (Рисунок 35).

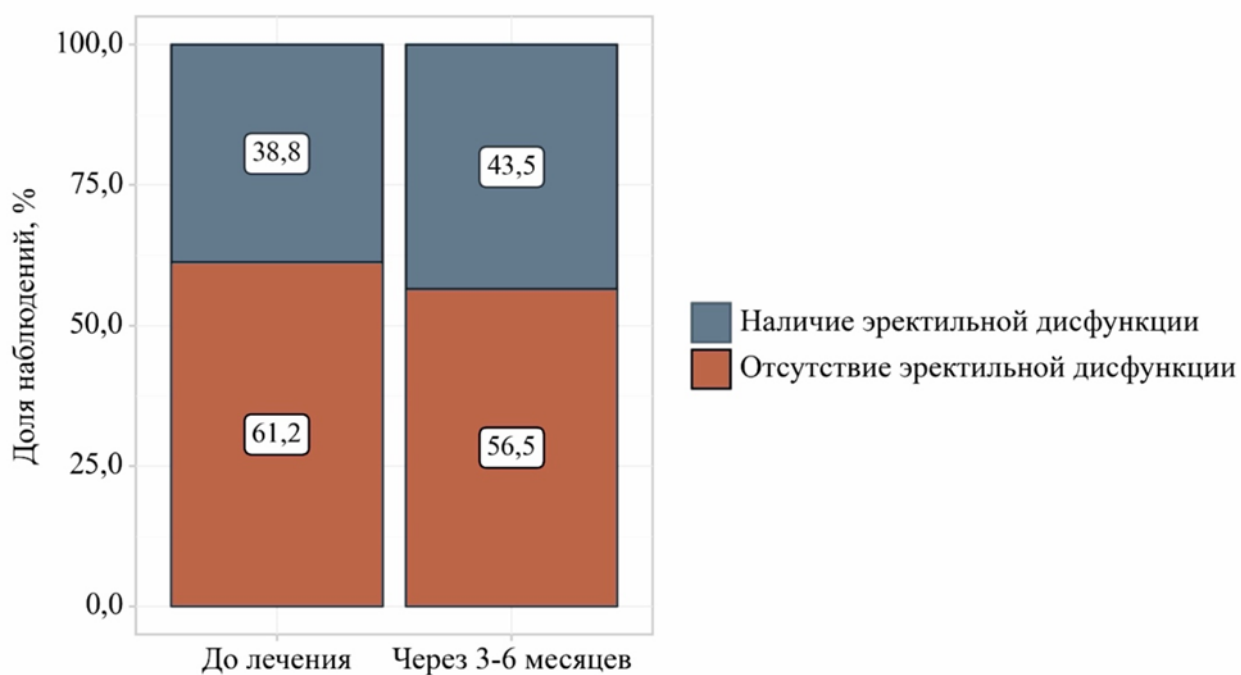


Рисунок 35 – Динамика случаев эректильной дисфункции по шкале МИЭФ до и после лечения за 3–6 месяцев

При анализе доменов МИЭФ-15 в зависимости от проводимого лечения, было замечено, что средние значения эректильной и оргазмической функции ниже у пациентов, прошедших комплексное лечение, по сравнению с теми, кто подвергся только ОФЭ с последующим наблюдением (Таблица 41).

Таблица 41 – Сравнение показателей копулятивной функции по шкале МКФ между пациентами после комплексного лечения и ОФЭ, через 3–6 месяцев

Домены МИЭФ	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ + ПХТ			
	n	Me	Q ₁ – Q ₃	n	Me	Q ₁ – Q ₃	
Эректильная функция	35	28,00	20,50–30,00	50	26,00	24,00–29,00	0,424
Удовлетворенность половым актом	35	11,00	9,00–13,00	50	10,00	7,00–12,00	0,133
Оргазмическая функция	35	10,00	9,00–10,00	50	9,00	8,00–10,00	0,042*
Либи́до	35	8,00	7,00–9,00	50	8,00	6,00–9,00	0,097
Общая удовлетворенность	35	8,00	6,00–10,00	50	8,00	7,00–9,00	0,601
Итоговая оценка	35	65,00	51,5–72,0	50	62,00	52,0–69,0	0,259
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Статистическая значимость была достигнута только для оргазмической функции ($p = 0,042$). Для остальных доменов статистически значимые различия не были обнаружены ($p > 0,05$).

Далее проведен детальный анализ воздействия различных схем ХТ на отдельные домены МИЭФ-15. В процессе сравнения эректильной и оргазмической функций в зависимости от применяемой схемы ХТ, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$ и $p = 0,031$, соответственно).

Дополнительный попарный анализ показал, что наличие эректильной и оргазмической дисфункций были выше при проведении ХТ по протоколу R-СНОР ($p = 0,037$) и при использовании более трёх курсов по схеме ВЕР ($p = 0,032$), по сравнению с другими схемами ХТ.

Результаты анализа представлены на Рисунках 36 и 37.

В процессе анализа остальных доменов МИЭФ-15 в зависимости от схемы ХТ, не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таким образом, исследование долгосрочных последствий комплексного лечения показывает, что через 3–6 месяцев после его завершения наблюдаются сохранение нарушения в различных аспектах половой функции.

Особенно заметные изменения происходят в эректильной, эякуляторной и оргазмической функциях. Эти функциональные ухудшения наиболее выражены у пациентов, которые прошли более интенсивные режимы ХТ.

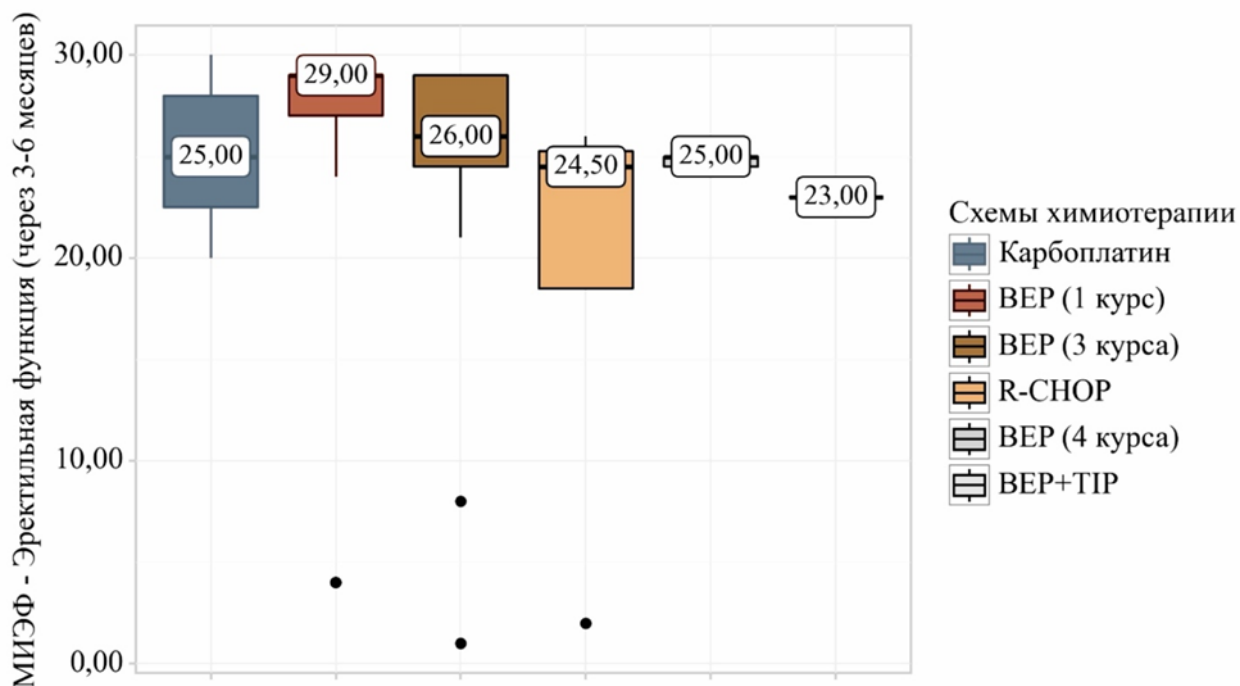


Рисунок 36 – Анализ эректильной функции по шкале МИЭФ в зависимости от схемы ХТ через 3–6 месяцев после лечения

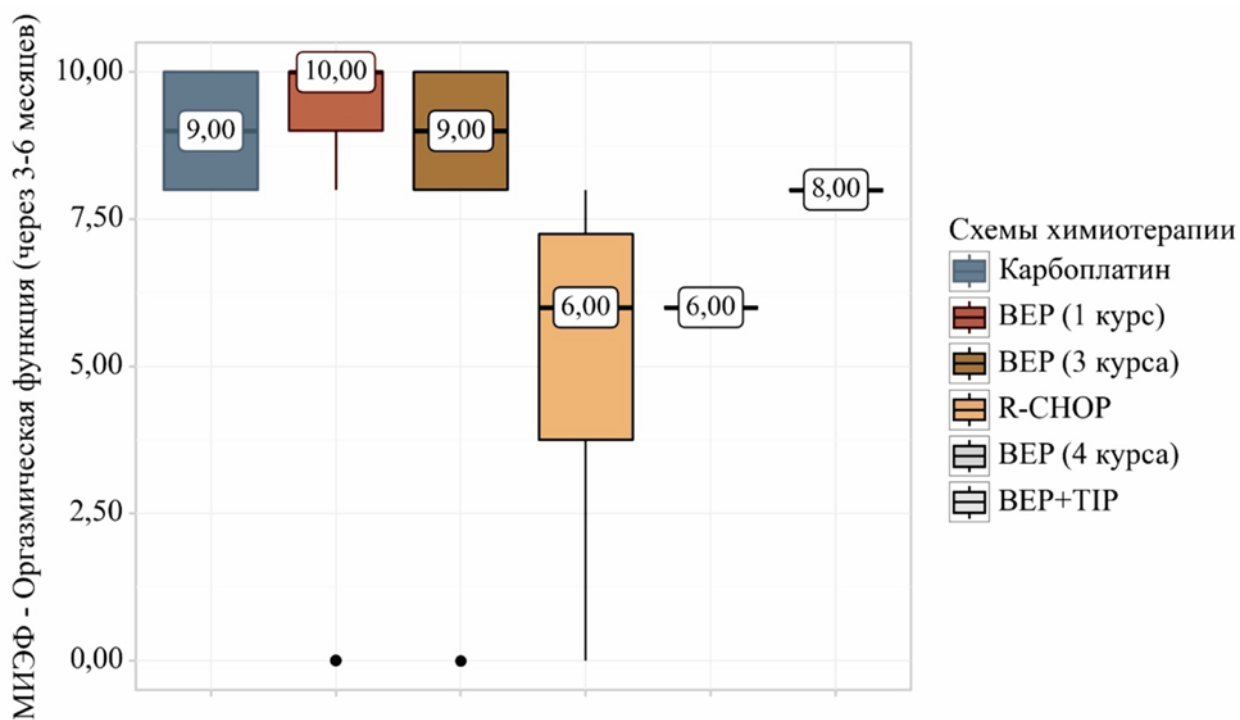


Рисунок 37 – Анализ оргазмической функции по шкале МИЭФ в зависимости от схемы ХТ через 3–6 месяцев после лечения

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (HADS)

В процессе динамического наблюдения через 3–6 месяцев после начала лечения наблюдается статистически значимое снижение уровня тревоги у пациентов ($p = 0,009$), как это представлено в Таблице 42. В то же время уровни депрессии и тревожно-депрессивные состояния остаются без значимых изменений ($p > 0,05$).

Таблица 42 – Сравнение показателей тревоги и депрессии по шкале HADS до лечения и через 3–6 месяцев после лечения

Показатели	Этапы наблюдения				p
	До лечения		Через 3–6 месяцев		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Тревога	3,50	3,00–5,00	3,00	2,00–5,00	0,009*
Депрессия	3,00	1,00–5,00	3,00	1,00–5,00	0,607
Сумма	7,00	5,00–9,75	6,00	4,00–9,00	0,199
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При использовании критерия Уилкоксона для сравнения показателей шкалы HADS до лечения и через 3–6 месяцев после его завершения, зафиксировано уменьшение доли случаев тревожно-депрессивных расстройств, как показано на Рисунке 38. Однако доля пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией увеличилась с 18,6% до 23,3%, при этом различия оказались статистически не значимыми ($p = 0,374$).

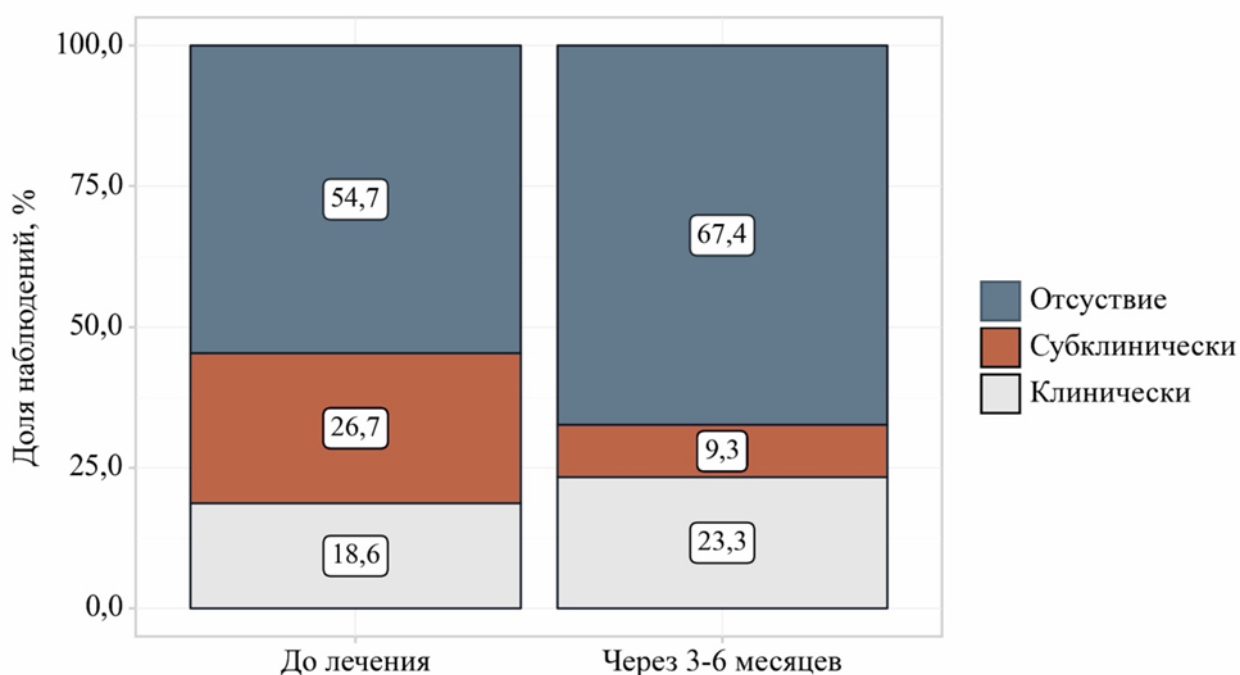


Рисунок 38 – Динамика случаев тревожно-депрессивного расстройства по шкале HADS до и после лечения за 3–6 месяцев

Тем не менее при сравнении пациентов, проходивших комплексное лечение, с теми, кто подвергался только ОФЭ с последующим наблюдением, были обнаружены статистически значимые различия по всем аспектам тревожно-депрессивного состояния. Более высокие уровни тревоги ($p = 0,011$) и депрессии ($p = 0,03$), а также общее тревожно-депрессивное состояние ($p = 0,01$) наблюдались у пациентов, получивших комплексное лечение, что подтверждается данными из Таблицы 43.

Таблица 43 – Сравнение показателей тревоги и депрессии по шкале HADS между пациентами после комплексного лечения и ОФЭ, через 3–6 месяцев

Показатели	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ+ПХТ			
	п	Me	Q ₁ – Q ₃	п	Me	Q ₁ – Q ₃	
Тревога	33	2,00	1,00–4,00	48	4,00	2,00–5,50	0,011*
Депрессия	34	2,00	1,00–4,00	49	4,00	2,00–5,50	0,030*
Сумма	33	5,00	3,00–7,00	47	7,00	5,00–11,00	0,010*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Через 3–6 месяцев после завершения лечения у 21 (29,6%) из 71 пациентов зафиксированы субклинические и клинически выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Распределение этих случаев в зависимости от применённых методов лечения представлено на нижележащем Рисунке 39.

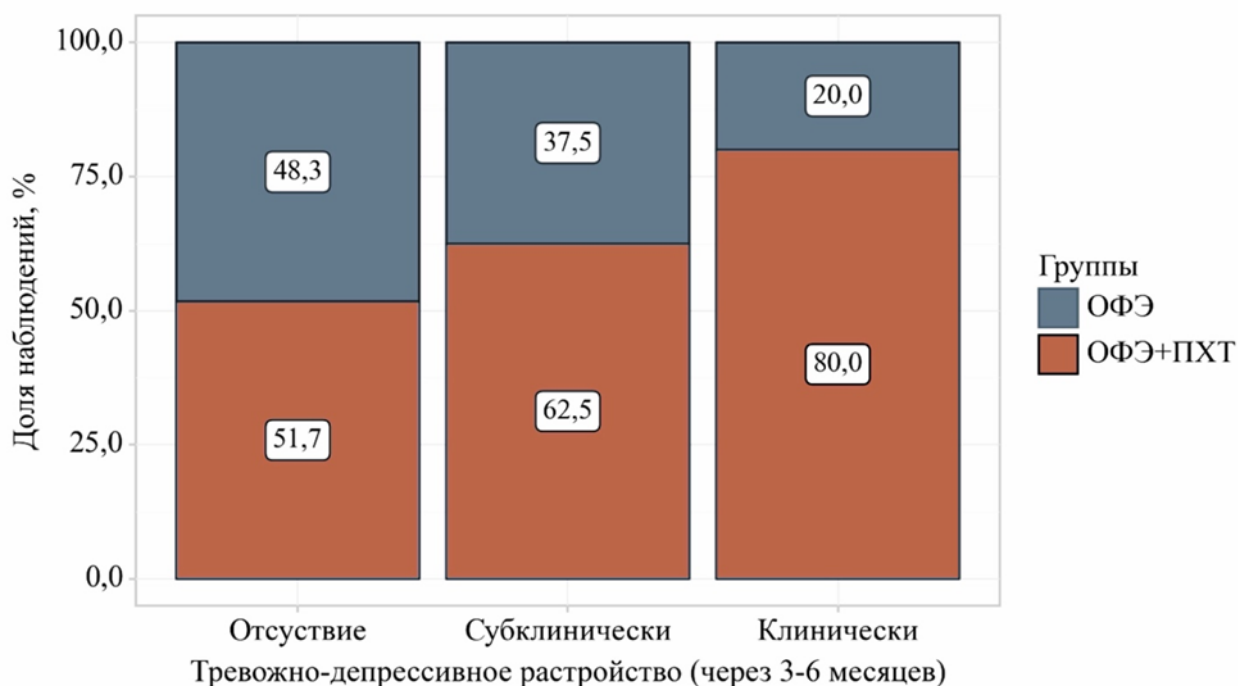


Рисунок 39 – Распределение тревожно-депрессивных расстройств через 3–6 месяцев в зависимости от типа лечения

Из данных видно, что тревожно-депрессивные расстройства были более выражены у пациентов, прошедших комплексное лечение, по сравнению с теми, кто подвергся только ОФЭ с последующим наблюдением.

Таким образом, через 3–6 месяцев после лечения, замечено общее снижение случаев тревожно-депрессивных расстройств. Однако, это снижение не наблюдалось у всех пациентов. Преимущественно, сохранение тревожно-депрессивных симптомов отмечалось у пациентов, которым было проведено комплексное лечение.

3.4.3. Гормональный статус через 12 месяцев после лечения

Гонадотропные гормоны

В Таблице 44 представлены средние значения гонадотропных гормонов в общей когорте пациентов, независимо от полученного лечения, в ходе динамического наблюдения, через 12 месяцев. Из представленных данных видно, что уровни ЛГ и ФСГ продолжают оставаться выше нормативных значений, даже спустя 12 месяцев после лечения.

Таблица 44 – Среднее значение гонадотропных гормонов у пациентов через 12 месяцев после лечения

<i>Показатели</i>	<i>Гонадотропные гормоны через 12 месяцев</i>				<i>Референсные значения</i>
	n	M ± SD / Me	min	max	
ЛГ, мЕд/мл	70	8,80	3,80	36,90	1,24–7,8
ФСГ, мМЕд/мл	70	16,10	5,66	54,60	1,42–11,2
ПРЛ, мЕд/л	70	231,80±103,18	13,70	407,40	74–339,2

Проведен анализ динамики уровней гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ и ПРЛ) в течение различных этапов наблюдения, с учетом примененных методов лечения.

Согласно данным, полученным через 12 месяцев после завершения лечебных процедур, у пациентов, проходивших комплексное лечение, уровни ЛГ оказались ниже, по сравнению с теми, кто подвергся только ОФЭ с последующим наблюдением. Однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,305$). Исходные уровни ЛГ до начала лечения находились в пределах нормы для всех пациентов. Однако, как демонстрирует Рисунок 40, через 3–6 месяцев после начала терапии произошло значительное увеличение уровней ЛГ, особенно заметное у пациентов, получивших комплексное лечение ($p < 0,001$). При последующем наблюдении через 12 месяцев после лечения наблюдалось дополнительное повышение уровня ЛГ среди пациентов, прошедших только ОФЭ ($p < 0,001$). В то время как у пациентов после комплексного лечения уровни ЛГ снизились по сравнению с пиковыми значениями, они все же не вернулись к исходным показателям.

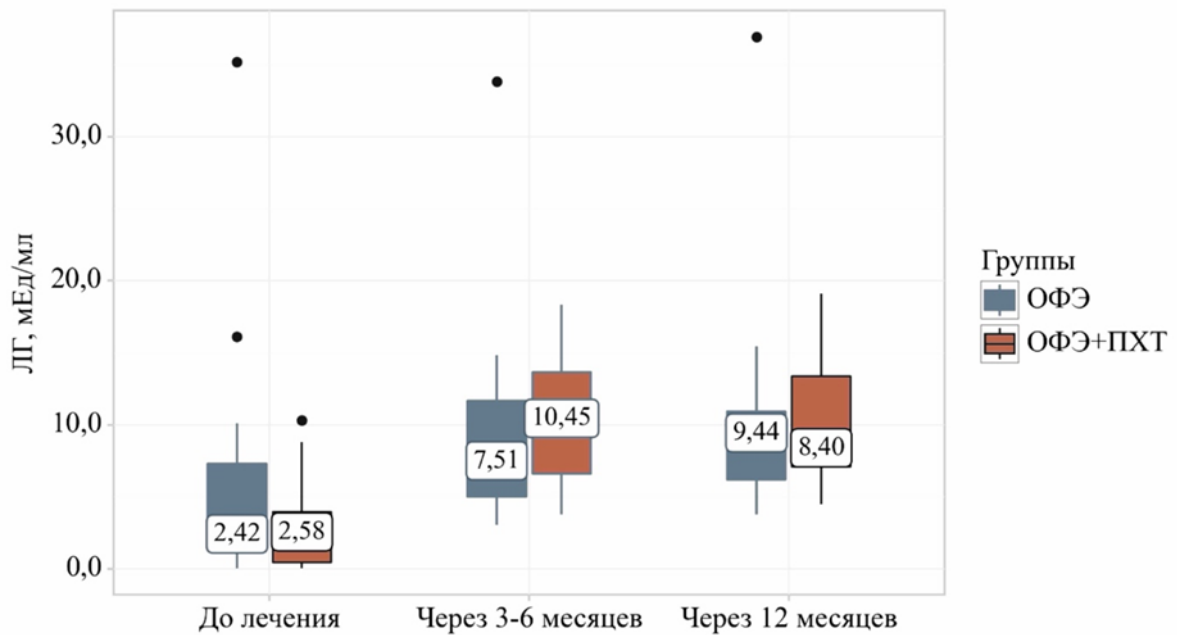


Рисунок 40 – Динамика уровня ЛГ в зависимости от вида лечения за 12 месяцев наблюдения

Анализ уровней ФСГ показывает, что после завершения лечения уровни этого гормона также значительно превышают нормативные значения, особенно у пациентов, прошедших комплексное лечение. Это повышение демонстрирует статистическую значимость на всех этапах лечения и наблюдения ($p < 0,001$), как отображено на Рисунке 41.

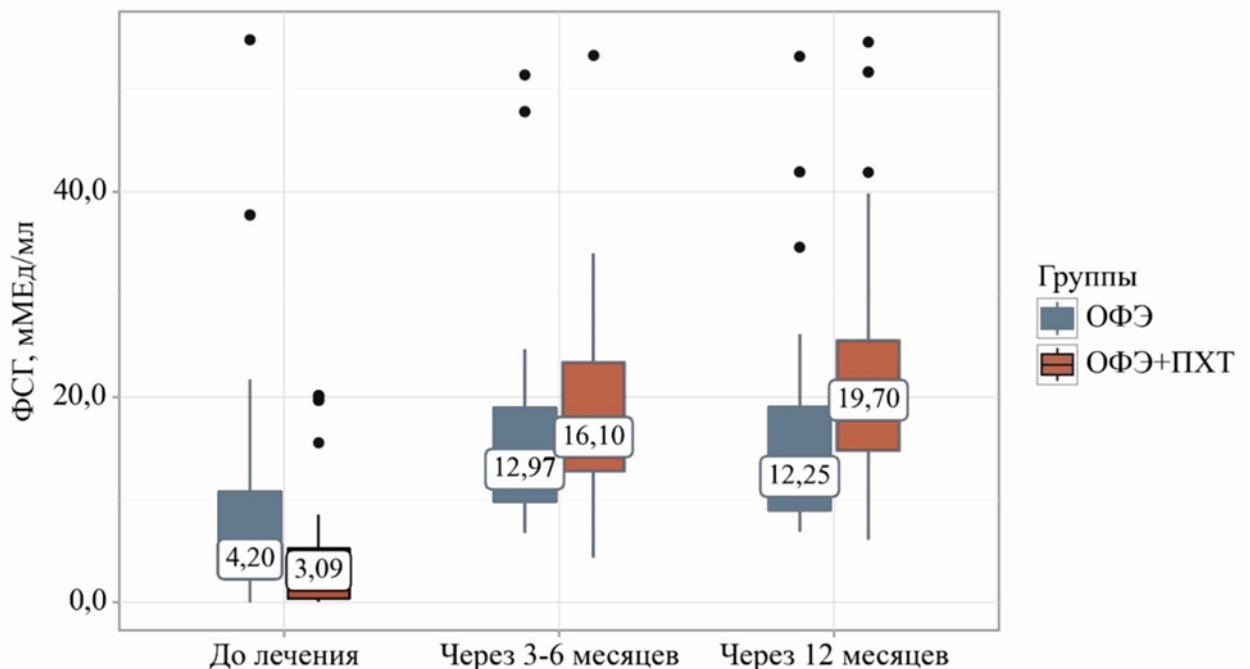


Рисунок 41 – Динамика уровня ФСГ в зависимости от вида лечения за 12 месяцев наблюдения

В то же время у пациентов, которые прошли только ОФЭ, через 12 месяцев после лечения в ходе динамического наблюдения наблюдается незначительное снижение уровня ФСГ, которое, тем не менее, остаётся выше нормативных значений и не возвращается к исходным уровням.



Таблица 45 – Средние значения гонадотропных гормонов через 12 месяцев после лечения в зависимости от интенсивности химиотерапии

[illegible]

Стероидные гормоны

В Таблице 46 представлены средние значения стероидных гормонов для общей когорты пациентов через 12 месяцев после лечения, независимо от применённых методов лечения.

Таблица 46 – Среднее значение стероидных гормонов у пациентов через 12 месяцев после лечения

<i>Показатели</i>	<i>Стероидные гормоны через 12 месяцев</i>				<i>Референсные значения</i>
	n	Me	min	max	
Т общий, нмоль/л	70	14,88	3,80	30,19	12,1–28,29
ГСПГ, нмоль/л	70	32,15	14,80	79,60	10–57
Т свободный, нмоль/л	70	0,32	0,08	0,64	> 0,225
Т биодоступность (нмоль/л)	70	7,58	1,84	15,00	–
Е2, пмоль/л	70	98,73	16,50	335,60	8–182

Дополнительно проведён анализ динамики стероидных гормонов на различных этапах наблюдения для 70 пациентов, из которых 32 (45,7%) проходили только ОФЭ, а 38 (54,3%) – ОФЭ с последующей адъювантной химиотерапией.

Как видно из графика, что средние уровни общего тестостерона снизились до значений ниже нормы у обеих групп пациентов после ОФЭ ($p < 0,001$). В ходе динамического наблюдения, через 3–6 месяцев после лечения наблюдается увеличение средних уровней общего тестостерона у пациентов обеих групп по сравнению с показателями после ОФЭ, однако эти уровни не достигли исходных значений до лечения. Статистическая значимость этой разницы подтверждена ($p < 0,001$). По истечении 12 месяцев, среднее значение общего тестостерона начало возрастать, приближаясь к исходным значениям и даже превышая их у пациентов после комплексного лечения.

Самое низкое значение общего тестостерона за всё время наблюдения было зафиксировано после ОФЭ, что продемонстрировано на Рисунке 43. Статистическая значимость этого снижения подтверждена ($p < 0,001$).

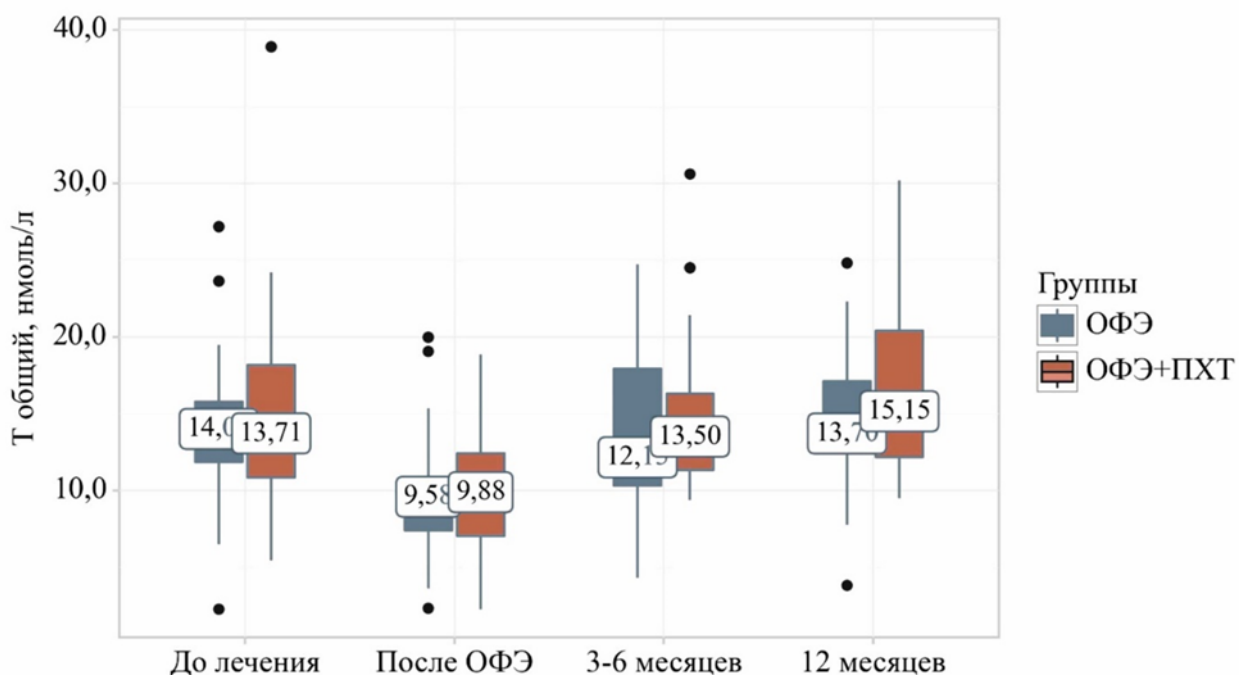


Рисунок 43 – Динамика уровня общего тестостерона в зависимости от вида лечения за 12 месяцев наблюдения

Аналогичные колебания наблюдались для уровней свободного тестостерона, с статистически значимыми различиями между средними значениями после ОФЭ и исходными значениями до лечения, а также через 3–6 и 12 месяцев после лечения ($p < 0,001$) (Рисунок 44).

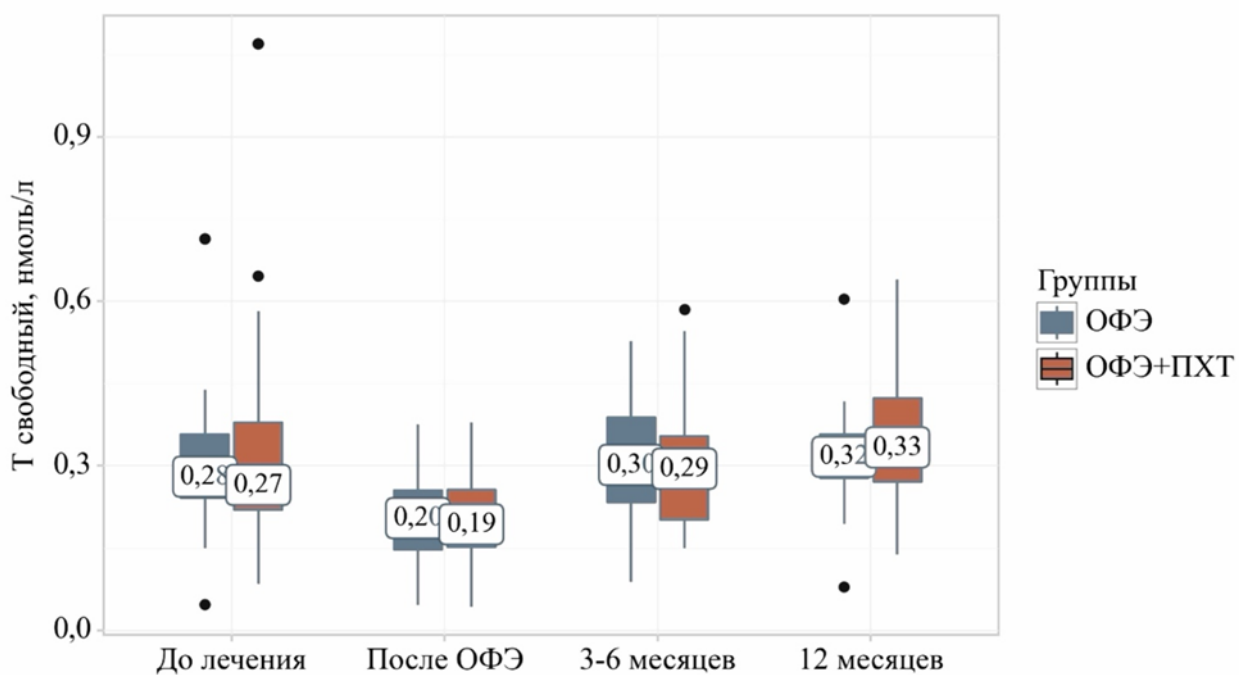


Рисунок 44 – Динамика уровня свободного тестостерона в зависимости от вида лечения за 12 месяцев наблюдения

Уровни эстрадиола также колебались, но оставались в пределах нормативных значений для обеих групп, как показано на Рисунке 45.

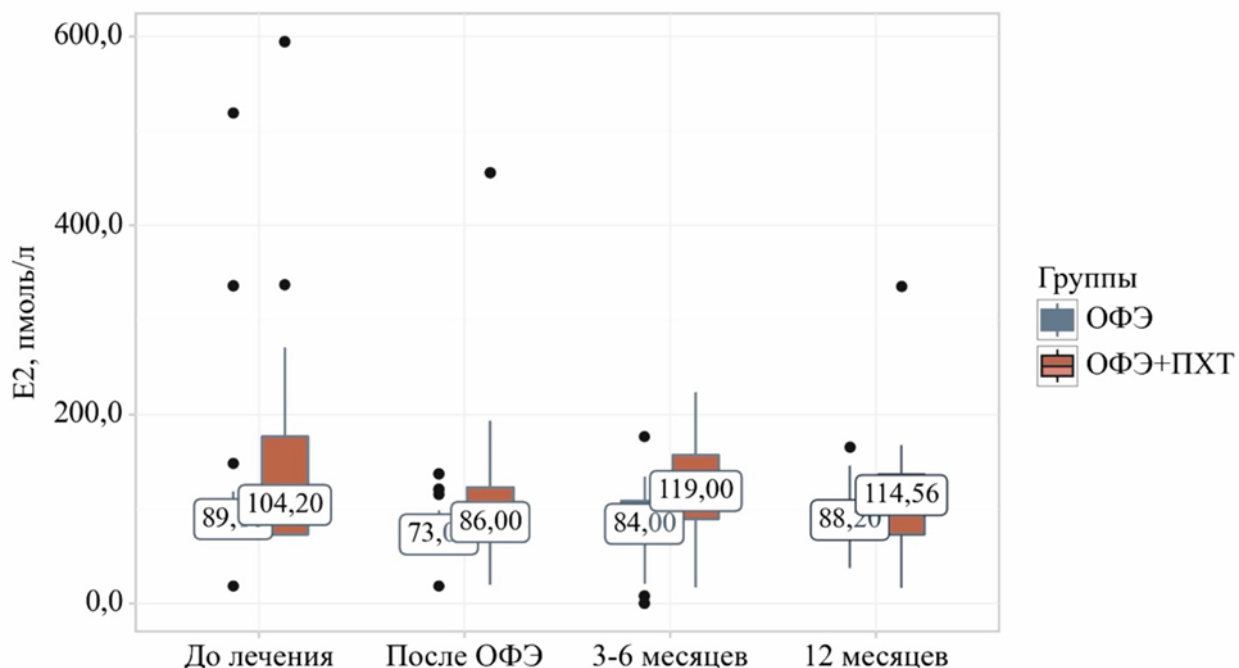


Рисунок 45 – Динамика уровня эстрадиола в зависимости от вида лечения за 12 месяцев наблюдения

Через 12 месяцев после лечения, в ходе динамического наблюдения средние значения стероидных гормонов в зависимости от интенсивности ХТ статистически не были значимыми. Подробный анализ представлено в Таблице 47.

Таблица 47 – Средние значения стероидных гормонов через 12 месяцев после лечения в зависимости от интенсивности химиотерапии

Схемы химиотерапии	Стероидные гормоны						
	n	Т общий, нмоль/л		Т свободный, нмоль/л		Е2, пмоль/л	
		Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃
1. Карбоплатин	10	13,00	11,0–15,2	0,30	0,27–0,34	126,2	102,9–134,6
2. ВЕР (1 курс)	11	17,30	15,7–22,9	0,43	0,34–0,52	108,0	73,0–134,3
3. ВЕР (3 курса)	9	14,10	12,1–15,6	0,30	0,28–0,35	136,8	110,1–145,6
4. ВЕР (4 курса)	3	13,40	13,4–20,9	0,22	0,22–0,35	73,00	56,4–73,0
5. ВЕР+TIP	1	28,43	28,4–28,4	0,35	0,35–0,35	160,7	160,7–160,7
6. R-CHOP	4	13,05	11,3–15,5	0,18	0,17–0,24	96,10	79,2–119,1
Р – значение		0,082		0,059		0,067	

Анализ представленных данных показывает значительные изменения в частоте наблюдений ЭД на разных этапах лечения (Рисунок 46).

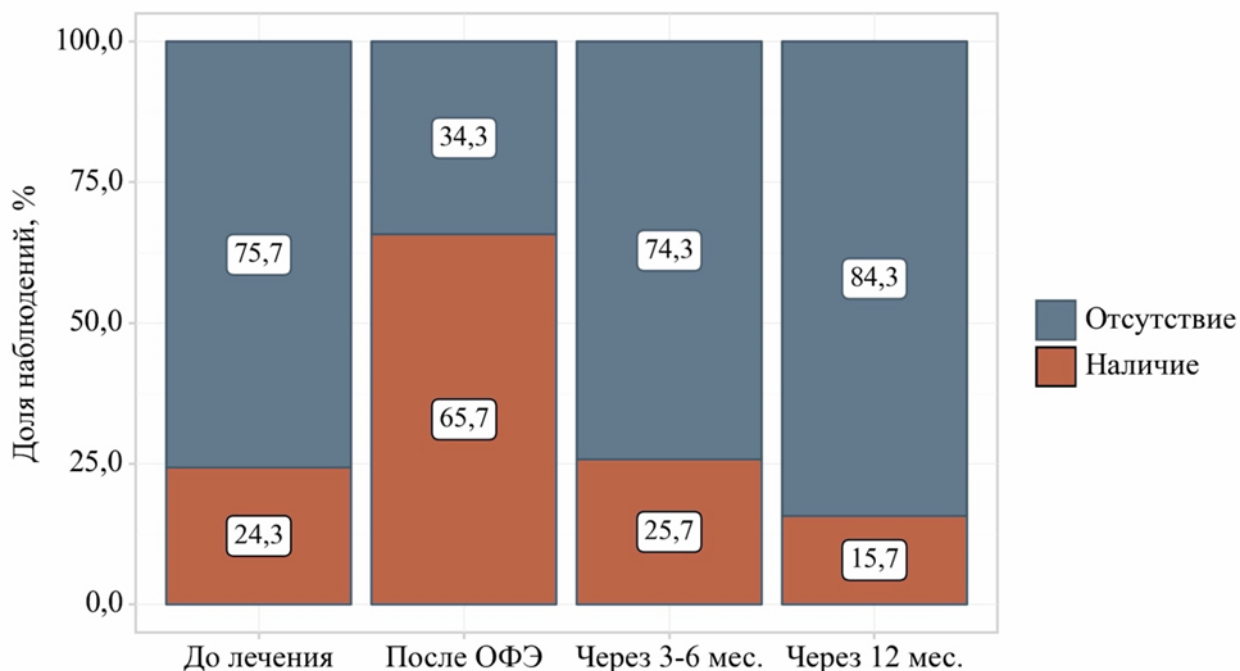


Рисунок 46 – Динамика частоты эректильной дисфункции у пациентов на различных этапах лечения

До начала лечения, доля пациентов с ЭД составляет 24,3%. Однако после ОФЭ наблюдается резкое увеличение частоты ЭД до 65,7%. Через 3–6 месяцев после завершения лечения наблюдается существенное снижение частоты ЭД до 25,7%, что почти соответствует исходным значениям. Через 12 месяцев после лечения доля пациентов с ЭД продолжает снижаться и достигает минимального значения в 15,7%.

Таким образом, после ОФЭ наблюдается значительное снижение средних значений общего и свободного тестостерона ниже нормативных уровней. После адъювантной ПХТ и в процессе динамического наблюдения происходит восстановление этих показателей до исходных значений. Эти изменения наиболее выражены у пациентов, прошедших комплексное лечение. При этом интенсивность и тип химиотерапии не оказывали существенного влияния на уровни тестостерона.

3.4.4. Половая функция через 12 месяцев после лечения

Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ)

Средние значения баллов по различным аспектам копулятивной функции, оценённые по шкале МКФ, через 12 месяцев после лечения в общей когорте пациентов, а также в сравнении с результатами до лечения и через 3–6 месяцев после лечения, представлены в Таблице 48.

Таблица 48 – Динамики изменений в половой функции по шкале МКФ до лечения, через 3–6 и 12 месяцев после лечения

Составляющая КФ	Этапы наблюдения (n = 71)						p
	1 До лечения		2 Через 3–6 месяцев		3 Через 12 месяцев		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Психическая	8	7 – 9	9,00	7–10	8,5	7,7–9,2	0,692
Нейрогуморальная	8	6 – 10	8	6–9	9	7–10	< 0,001* p _{1–3} < 0,001 p _{2–3} < 0,001
Эрекционная	8	6 – 10	9	7–11	9	7–11	0,130
Эякуляторная	9	8 – 11	9	7–11,0	9	7–11	0,561
Общее состояние	11	10 – 13	11	10–12	11	10–12	0,204
Итоговая оценка	9	7 – 11	9	8–11	9	8–10	0,843
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Проведенный статистический анализ данных выявил статистически значимые различия в показателях психологической составляющей копулятивной функции (КФ) ($p < 0,001$). У пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, через 12 месяцев после лечения наблюдается значительное улучшение психологической составляющей КФ по сравнению с исходными значениями до лечения и промежуточными результатами через 3–6 месяцев. В то же время, анализ всех других аспектов копулятивной функции не показал статистически значимых различий ($p > 0,05$), что свидетельствует о стабильности этих параметров на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов, подвергшихся комплексному лечению, показатели копулятивной функции оказались значительно ниже по сравнению с пациентами, получившими исключительно ОФЭ. Статистически значимые различия были выявлены между этими группами по параметрам, связанным с эректильной и эякуляторной функциями ($p < 0,05$). Пациенты, прошедшие комплексное лечение, демонстрировали более выраженные нарушения в этих аспектах копулятивной функции по сравнению с теми, кто прошёл только ОФЭ. Подробные результаты анализа представлены в Таблице 49, включающей количественные показатели и статистическую значимость различий.

Также проведён анализ влияния различных схем химиотерапии (ХТ) на отдельные параметры копулятивной функции (КФ). В результате сравнения выявлены статистически значимые различия по всем параметрам КФ ($p < 0,05$), за исключением психологической составляющей. Эти различия объясняются тем, что у пациентов, получавших ХТ по схеме R-СНОР, наблюдались более выраженные нарушения в компонентах КФ по сравнению с пациентами, получившими ХТ по схемам карбоплатин или ВЕР, что наглядно представлено в Таблице 50.

Таблица 49 – Сравнение показателей копулятивной функции по шкале МКФ между пациентами после комплексного лечения и ОФЭ, через 12 месяцев

Составляющая КФ	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ + ПХТ			
	п	Ме	Q ₁ – Q ₃	п	Ме	Q ₁ – Q ₃	
Психическая	33	9,00	8,00–10,00	47	9,00	7,00–10,00	0,137
Нейрогуморальная	32	10,00	7,50–11,50	47	9,00	7,00–11,00	0,246
Эрекционная	34	10,00	8,50–12,00	46	8,00	7,00–11,00	0,045*
Эякуляторная	35	12,00	11,00–13,00	45	11,00	8,00–11,00	<0,001*
Общее состояние	34	10,00	8,00–12,00	48	9,00	7,00–10,00	0,140
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Таблица 50 – Сравнительный анализ влияния различных схем химиотерапии на параметры КФ пациентов через 12 месяцев после лечения

Составляющая КФ	Схемы химиотерапии						p
	1		2		3		
	Карбоплатин (n = 14)		ВЕР (n = 30)		R-CHOP (n = 4)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Психическая	8	7–9	9,00	7–10	8,5	7,7–9,2	0,692
Нейрогуморальная	8	6,2–10,5	10,00	7–11	6,5	5,5–7,0	0,019* p _{3–2} = 0,030
Эрекционная	8	6,2–10,2	9,00	8–11	5,5	5,0–6,2	0,042* p _{3–2} = 0,048
Эякуляторная	11	10–12	11,00	8–11	7,5	6,7–8,0	0,011* p _{3–1} = 0,010
Общее состояние	8,5	8–10	9	8–10	4	3,7–4,5	0,014* p _{3–1} = 0,014 p _{3–2} = 0,014

Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-15)

Результаты анализа доменов половой функции, оцененных по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15) через 12 месяцев после лечения, а также сравнение их с исходными значениями до лечения и через 3–6 месяцев после лечения представлены в Таблице 51. Анализ показал статистически значимое снижение средних значений в домене эректильной функции (p = 0,017) и удовлетворенности половым актом (p = 0,044) через 3–6 месяцев после лечения по сравнению с исходными значениями до лечения и показателями через 12 месяцев.

В других доменах МИЭФ-15 статистически значимые различия не были выявлены (p > 0,05), что свидетельствует о стабильности этих параметров на протяжении периода наблюдения.

В результате проведенного анализа установлено, что у пациентов, получивших комплексное лечение, показатели эректильной и оргазмической функции оказались значительно ниже по сравнению с пациентами, подвергшимися исключительно ОФЭ.

Таблица 51 – Динамики изменений в половой функции по шкале МИЭФ до лечения, через 3–6 и 12 месяцев после лечения

Домены	Этапы наблюдения (n = 71)						p
	1 До лечения		2 Через 3–6 месяцев		3 Через 12 месяцев		
	Ме	Q1 – Q3	Ме	Q1 – Q3	Ме	Q1 – Q3	
Эректильная функция	28,00	23,00–29,00	26,00	23,00–29,00	27,00	25,00–29,00	0,017* p _{1–2} = 0,019
Удовлетворенность половым актом	10,00	8,00–12,00	10,00	7,00–12,00	11,00	9,00–12,00	0,044* p _{2–3} = 0,043
Оргазмическая функция	10,00	8,00–10,00	10,00	8,00–10,00	9,00	8,00–10,00	0,051
Либи́до	8,00	7,00–9,00	8,00	7,00–9,00	8,00	7,00–9,00	0,178
Общая удовлетворенность	8,00	6,00–9,00	8,00	7,00–10,00	8,00	7,00–9,00	0,123
Итоговая оценка	64,00	52,00–69,00	62,00	51,00–70,00	63	56–69	0,314
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Статистически значимые различия между группами по показателям эректильной и оргазмической функции подтверждены ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях в указанных аспектах половой функции у пациентов, прошедших комплексное лечение. Подробные результаты анализа представлены в Таблице 52.

Таблица 52 – Сравнение показателей копулятивной функции по шкале МИЭФ между пациентами после комплексного лечения и ОФЭ, через 12 месяцев

Домены МИЭФ	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ + ПХТ			
	n	Me	Q ₁ – Q ₃	n	Me	Q ₁ – Q ₃	
Эректильная функция	31	28,00	26,50–29,00	48	26,00	24,00–28,00	0,020*
Удовлетворенность половым актом	30	11,00	9,00–13,00	47	11,00	8,25–12,00	0,260
Оргазмическая функция	34	10,00	9,00–10,00	47	9,00	8,00–10,00	0,018*
Либи́до	35	8,00	7,00–9,00	44	8,00	7,00–9,00	0,419
Общая удовлетворенность	32	8,00	7,00–10,00	47	8,00	7,00–9,00	0,791
Итоговая оценка	33	65	58,5–71	48	62	54,25–68	0,302
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Также проведён анализ влияния различных схем химиотерапии (ХТ) на отдельные параметры Международного индекса эректильной функции (МИЭФ). В ходе сравнения выявлены статистически значимые различия по показателям оргазмической функции и общей удовлетворённости половой жизнью. Эти различия объясняются тем, что у пациентов, получавших ХТ по

схемам ВЕР и R-СНОР, наблюдались более выраженные нарушения оргазмической функции и общей удовлетворённости половым актом по сравнению с пациентами, получавшими ХТ по схеме карбоплатина. Подробные результаты анализа представлены на Рисунках 47 и 48.

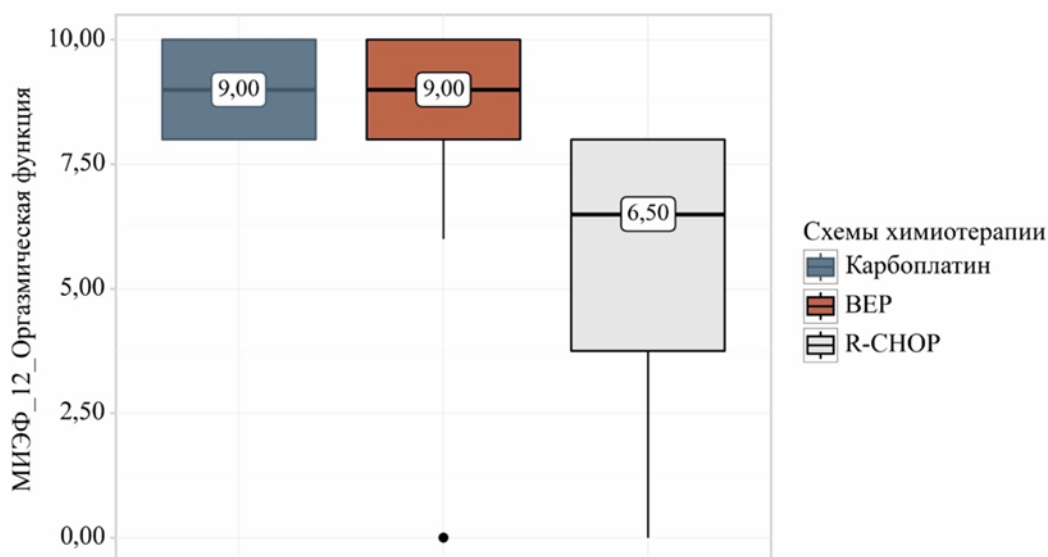


Рисунок 47– Анализ оргазмической функции по шкале МИЭФ в зависимости от схемы ХТ, через 12 месяцев после лечения

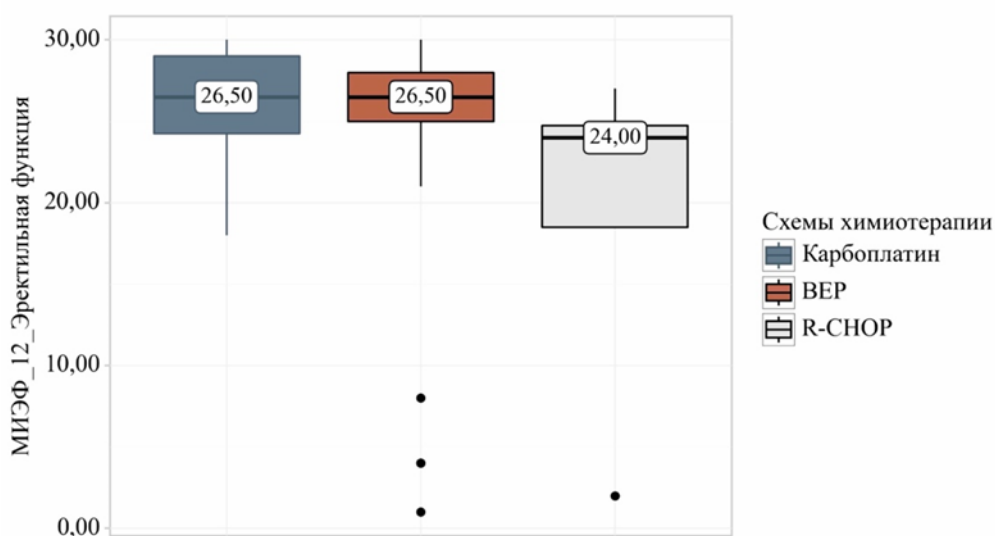


Рисунок 48 – Анализ общей удовлетворительностью половым актом по шкале МИЭФ в зависимости от схемы ХТ, через 12 месяцев после лечения

Касательно эректильной функции также наблюдаются относительно низкие значения баллов у пациентов, получавших ХТ по схемам ВЕР и R-СНОР, по сравнению с пациентами, которым была проведена ХТ препаратом карбоплатина. Однако, статистически значимые различия не были достигнуты ($p > 0,05$). Аналогичные результаты наблюдаются и по другим параметрам, где статистически значимые различия также не выявлены (Рисунок 49).

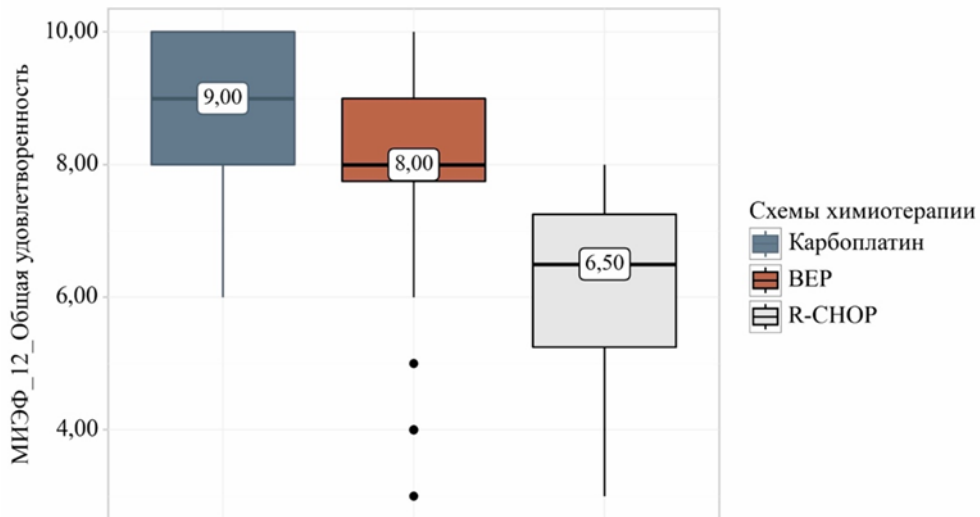


Рисунок 49– Сравнительный анализ показателей эректильной функции у пациентов, получавших различные схемы химиотерапии

Степень нарушения ЭФ более подробно детализированы на приложенном Рисунке 50.



Рисунок 50 – Распределение степеней эректильной дисфункции у пациентов через 12 месяцев после лечения

Сравнение показателей эректильной дисфункции (ЭД) до начала лечения и через 3–6 месяцев после его завершения показало увеличение частоты случаев с 38,% до 43,5% (Рисунок 51). Через 12 месяцев в ходе динамического наблюдения отмечается нарастание доли пациентов с отсутствием ЭД и снижение доли пациентов с наличием ЭД. Эти изменения были статистически значимыми через 3–6 месяцев и 12 месяцев в ходе динамического наблюдения ($p = 0,01$).

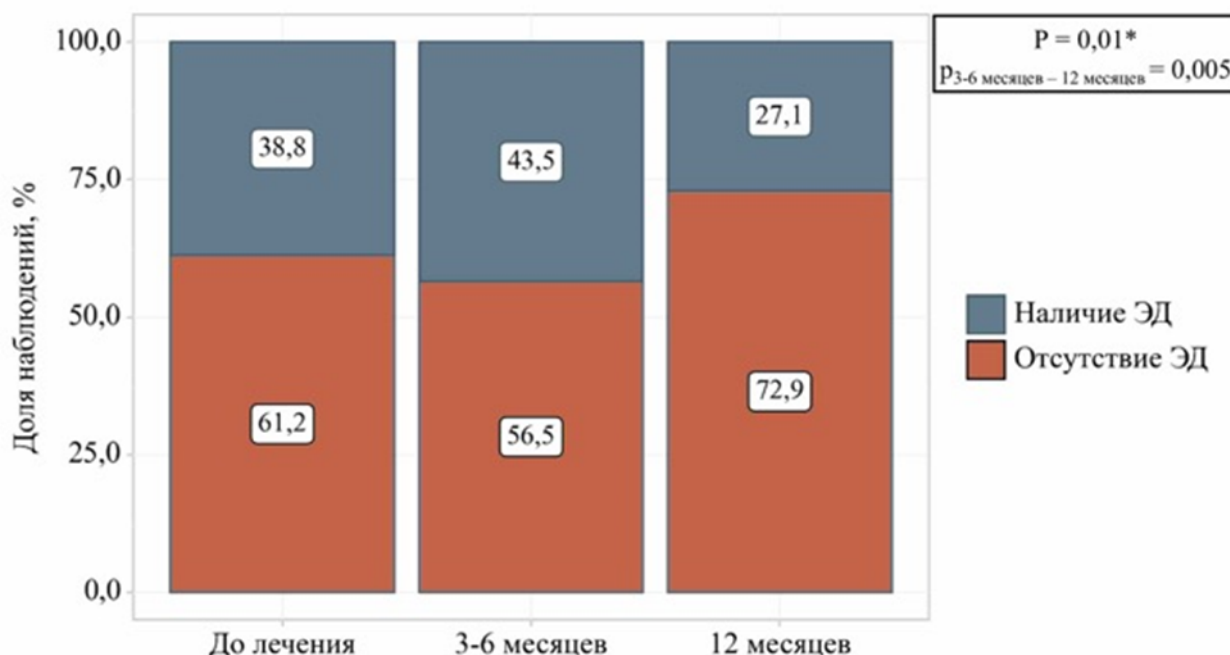


Рисунок 51 – Динамика случаев эректильной дисфункции по шкале МИЭФ до и после лечения за 12 месяцев

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что через 3–6 месяцев после лечения наблюдаются нарушения эректильной функции, оргазмической функции и удовлетворенности половым актом. Эти нарушения особенно выражены у пациентов, которым было проведено комплексное лечение. Спустя 12 месяцев отмечается положительная динамика в виде восстановления ЭФ. Частота эректильной дисфункции ЭД снижается с 43,5% до 27,1%.

Однако, оргазмическая функция остается нарушенной. Подгрупповой анализ показывает, что данное нарушение наиболее характерно для пациентов, которым была проведена интенсивная химиотерапия по схемам ВЕР и R-CHOP.

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (HADS)

В процессе динамического наблюдения через 12 месяцев после начала лечения наблюдается статистически значимое снижение уровня тревоги и депрессии, а также их сумма у пациентов ($p < 0,001$), как это представлено в Таблице 53.

При сравнении показателей по шкале HADS до лечения, через 3–6 месяцев и 12 месяцев после его завершения, зафиксировано уменьшение доли случаев тревожно-депрессивных расстройств, как показано на Рисунке 52. Доля пациентов без тревожно-депрессивных расстройств увеличилась с 54,7% до 76,7%.

Однако доля пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией возросла с 18,6% до 23,3% в период от начала лечения до 3–6 месяцев после его завершения. Впоследствии, через 12 месяцев, отмечается снижение этой доли до 4,7%.

Таблица 53 – Сравнение показателей тревоги и депрессии по шкале HADS до лечения и через 3–6 месяцев после лечения

Показатели	Этапы наблюдения ($n = 71$)						p
	1		2		3		
	До лечения		Через 3–6 месяцев		Через 12 месяцев		
	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
Тревога	3,50	3,00–5,00	3,00	2,00–5,00	3,00	2,00–4,00	$< 0,001^*$ $p_{1-2} = 0,049$ $p_{1-3} < 0,001$
Депрессия	3,00	1,00–5,00	3,00	1,00–5,00	3,00	2,00–4,00	$0,035^*$ $p_{2-3} = 0,048$
Сумма	7,00	5,00–9,75	6,00	4,00–9,00	6,00	4,00–7,00	$< 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,010$
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)							

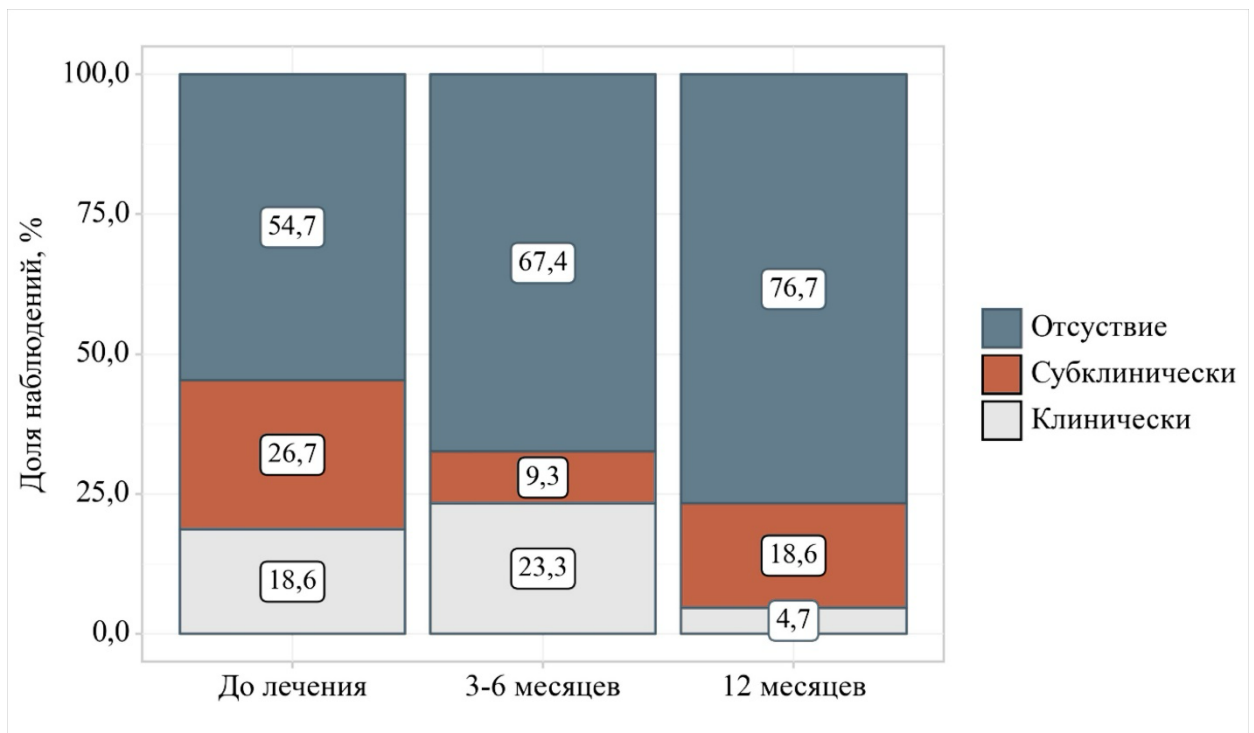


Рисунок 52 – Динамика случаев тревожно-депрессивного расстройства по шкале HADS до и после лечения за 12 месяцев

Тем не менее при сравнении пациентов, проходивших комплексное лечение, с теми, кто подвергался только ОФЭ с последующим наблюдением через 12 месяцев, выявлены статистически значимые различия в тревожно-депрессивном состоянии. У пациентов, получивших комплексную терапию, уровни тревоги ($p = 0,014$) и общего тревожно-депрессивного состояния ($p = 0,036$) были выше, что подтверждается Таблицей 54.

Через 12 месяцев после завершения терапии у 20 из 86 пациентов (23,3%) зафиксированы субклинические и клинически выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Распреде-

ние этих случаев в зависимости от методов лечения представлено на Рисунке 53. Данные показывают, что у пациентов, прошедших комплексное лечение, тревожно-депрессивные расстройства были выражены сильнее, чем у тех, кто подвергался только ОФЭ с последующим наблюдением.

Таблица 54 – Сравнение показателей тревоги и депрессии по шкале HADS между пациентами после комплексного лечения и ОФЭ, через 3–6 и 12 месяцев

Показатели	Группы						p
	ОФЭ			ОФЭ + ПХТ			
	n	Me	Q ₁ – Q ₃	n	Me	Q ₁ – Q ₃	
Тревога	35	2,00	1,50–3,50	51	3,00	2,00–4,00	0,014*
Депрессия	35	3,00	2,00–3,50	51	3,00	2,00–4,00	0,427
Сумма	35	5,00	4,00–7,00	51	6,00	5,00–8,00	0,036*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

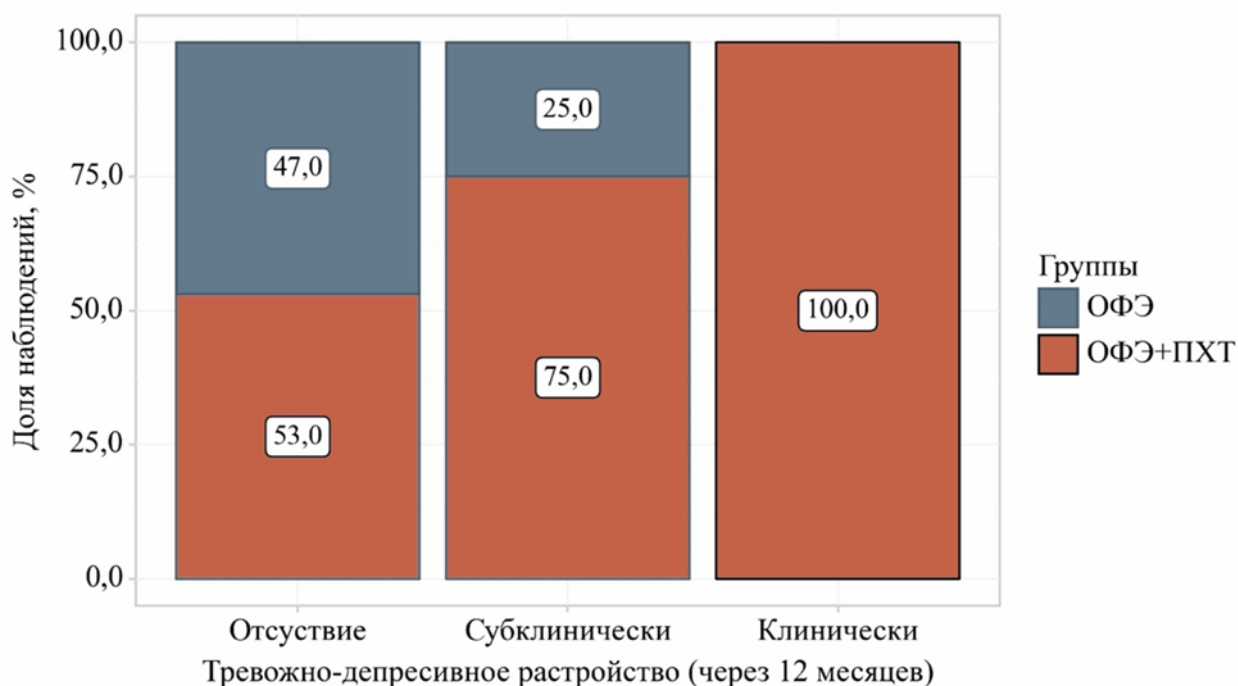


Рисунок 53 – Распределение тревожно-депрессивных расстройств через 12 месяцев в зависимости от типа проведённого лечения

Таким образом, через 12 месяцев после завершения лечения зафиксировано общее снижение случаев тревожно-депрессивных расстройств. Тем не менее это снижение не наблюдалось у всех пациентов.

Сохранение тревожно-депрессивных симптомов преимущественно отмечалось у пациентов, получивших комплексное лечение.

Клинический случай № 1

Пациент Г., 35 лет, женат, имеет детей. Из анамнеза известно, что 28.07.2020 по поводу рака левого яичка IB ст. (pT2N0M0S0) пациенту выполнено хирургическое лечение в объёме орхифуникулэктомии слева в условиях урологического отделения с химиотерапией в МНИОИ им. П. А. Герцена. По результатам планового гистологического исследования выявлена смешанная опухоль яичка, представленная герминогенной (типичной семиномой) и опухолью из клеток стромы полового тяжа (злокачественным вариантом опухоли из клеток Лейдига).

Согласно решению междисциплинарного консилиума проведён один курс химиотерапии (карбоплатин 940 мг в/в капельно 07.08.2020) без осложнений. Далее пациент оставлен под динамическим наблюдением. За период наблюдения контроль гормонального статуса не проводился.

В январе 2022 года при очередном контрольном обследовании выявлено опухолевое образование в правом яичке. Уровни опухолевых маркеров находились в пределах референсных значений. Таким образом, пациенту установлен диагноз ПММР: 1) рак левого яичка IB ст. pT2N0M0S0, состояние после орхифуникулэктомии слева 28.07.2020; состояние после 1 курса ХТ (Карбоплатин) от 07.08.2024; 2) рак правого яичка cTXN0M0S0.

С пациентом проведена беседа, разъяснены все возможные риски, рекомендовано выполнить криоконсервацию спермы. На момент осмотра у пациента не было избыточной массы тела (ИМТ – 24,57 кг/м²), отсутствовали вредные привычки.

В рамках клинического исследования проведена оценка половой функции с помощью анкеты, а также выполнен забор крови на половые гормоны. По результатам анкетирования (МИЭФ, HADS) на момент установления диагноза отмечались:

- лёгкая степень эректильной дисфункции (МИЭФ – 24 балла);
- субклинически выраженная тревога/депрессия (HADS – 8 баллов).

По данным гормонального исследования наблюдался дефицит тестостерона (общий тестостерон – 7,36 нмоль/л, расчётный свободный тестостерон – 0,15 нмоль/л) на фоне повышенных уровней гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, Пролактин) (см. рисунок). 22.02.2022 выполнено хирургическое лечение в объёме резекции правого яичка с опухолевым узлом. По данным гистологического исследования выявлена типичная семинома правого яичка. Согласно решению междисциплинарного консилиума, с учётом наличия единственного функционирующего правого яичка, морфологической структуры опухолевого процесса (типичная семинома), а также локализации и распространённости заболевания, пациенту с 01.03.2022 по 20.04.2022 проведён курс конформной стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе INFINITY ELEKTA на область мошонки: РОД 2 Гр до СОД 30 Гр (15 ежедневных фракций). На фоне лечения отмечалось дальнейшее снижение уровня половых гормонов и повышение гонадотропных гормонов (см. рисунок).

По завершении онкологического лечения пациент был консультирован эндокринологом. Учитывая клинико-лабораторные данные, установлен диагноз первичного гипогонадизма. Рекомендовано заместительное гормональное лечение: тестостерон (Андрогель), по 1 саше ежедневно утром, втирать в кожу плеч и живота.

Через 1 месяц при контрольном обследовании зафиксирована положительная динамика в виде нормализации половых гормонов и снижения уровней гонадотропных гормонов. По результатам повторного анкетирования у пациента восстановилась эректильная функция (МИЭФ – 29 баллов), а также наблюдалось разрешение субклинически выраженной тревоги/депрессии (HADS – 5 баллов).

С учётом положительной динамики на фоне применения Андрогеля назначена пролонгированная форма тестостерона (Небидо) по 1,0 г (4 мл) внутримышечно 1 раз в 10 недель. Через 3 и 12 месяцев на фоне ЗГТ отмечается дальнейшая положительная динамика по показателям половых и гонадотропных гормонов (Рисунок 54).

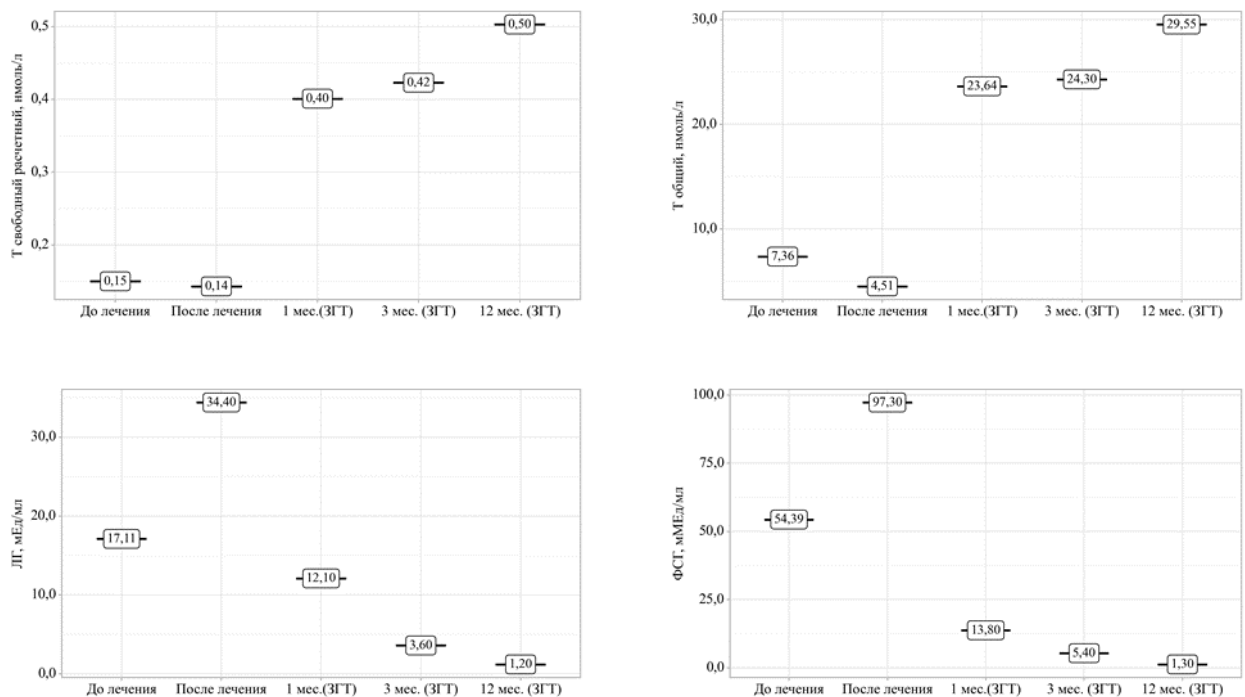


Рисунок 54 – Динамика уровней половых и гонадотропных гормонов процессе лечения

У данного пациента после комплексного лечения двустороннего рака яичка развился первичный гипогонадизм, характеризующийся дефицитом тестостерона и компенсаторным повышением гонадотропинов. Заместительная гормональная терапия тестостероном (Андрогель, затем Небидо) способствовала нормализации уровней половых гормонов, восстановлению эректильной функции и снижению тревожно-депрессивных симптомов. Данный случай подчёркивает

важность регулярного эндокринологического мониторинга и своевременного назначения заместительной гормональной терапии для оптимизации гормонального статуса и улучшения качества жизни пациентов после лечения.

Клинический случай № 2

Пациент П., 23 года, женат, детей нет.

Обратился в урологическое отделение МНИОИ им. П.А. Герцена в августе 2023 года с жалобами на увеличение левой половины мошонки. При ультразвуковом исследовании выявлено новообразование левого яичка. Онкомаркеры на момент обращения: АФП – 842,8 мЕ/мл, бета-ХГЧ – 3,8 мЕд/мл, ЛДГ – 379 Ед/л. По данным КТ органов грудной клетки и забрюшинного пространства с контрастированием от 14.08.2023 наблюдается увеличение парааортальных лимфатических узлов до 24 мм по короткой оси, наиболее крупный на уровне тела L3 позвонка. По МРТ органов мошонки от 21.08.2023 отмечается объемное образование в паренхиме левого яичка и его придатка размером 3,8×3,3×5,2 см с гетерогенной структурой и неровными контурами.

На момент установления диагноза проводилось исследование половой функции пациента с использованием анкеты МИЭФ и HADS, также рекомендовано выполнить криоконсервацию спермы. Результаты анкетирования не выявили нарушений сексуальной функции (МИЭФ – 30), однако отмечена субклинически выраженная тревога/депрессия (HADS – 9 баллов). По данным гормонального исследования до начала лечения уровни половых и гонадотропных гормонов находились в пределах референсных значений (Рисунок 55).

Таким образом, пациенту установлен клинический диагноз: рак левого яичка cTXN2M0S1, II кл. группа. Согласно решению консилиума на первом этапе 30.08.2023 выполнено хирургическое лечение в объеме орхифуникулэктомии слева. По данным гистологического заключения получена комбинированная опухоль левого яичка, представленная типичной семиномой и опухолью желточного мешка.

После первого этапа лечения (ОФЭ) наблюдалось снижение уровня половых гормонов (Т общий – 8 нмоль/л, Т свободный – 0,12 нмоль/л), с компенсаторным повышением гонадотропных гормонов, оставшихся в пределах нормы (см. рисунок).

В связи с распространенностью опухолевого процесса и данными инструментальных исследований пациенту проведено 3 курса ПХТ по схеме ВЕР с 02.10.2023 по 17.11.2023. После завершения курса ПХТ, по данным контрольных исследований, получен частичный ответ.

При повторной оценке гормонального статуса наблюдалось повышение уровня половых гормонов (Т общий – 11,2 нмоль/л, Т свободный – 0,37 нмоль/л), однако показатели оставались

ниже референсных значений. Уровень ЛГ оставался в пределах нормы, но уровень ФСГ увеличился до 18,44 мМЕд/мл. Также у пациента по результатам анкетирования наблюдалось нарастание клинически выраженной тревоги/депрессии (HADS – 16 баллов).

В рамках дальнейшего лечения пациенту проведена забрюшинная односторонняя (парааортальная) лапароскопическая лимфаденэктомия с удалением остаточных опухолей. Гистологическое заключение показало, что в 13 лимфоузлах метастазов нет, обнаружены гистиоцитоз синусов, в 3 из них – очаги заместительного склероза, что может соответствовать 4 степени лечебного патоморфоза. Пациент был оставлен под динамическим наблюдением.

Через 3, 6 и 12 месяцев динамического наблюдения наблюдалась нормализация уровней половых гормонов, при этом уровень ФСГ оставался повышенным, а уровень ЛГ нормальным. Анкетирование HADS показало снижение тревожности/депрессии (HADS – 6 баллов). По шкале МИЭФ наблюдались незначительные колебания средних баллов (3–6 месяцев – 26, 12 месяцев – 29), при этом показатели оставались в пределах нормы, без признаков нарушения сексуальной функции, включая оргазмическую и эякуляторную функцию.

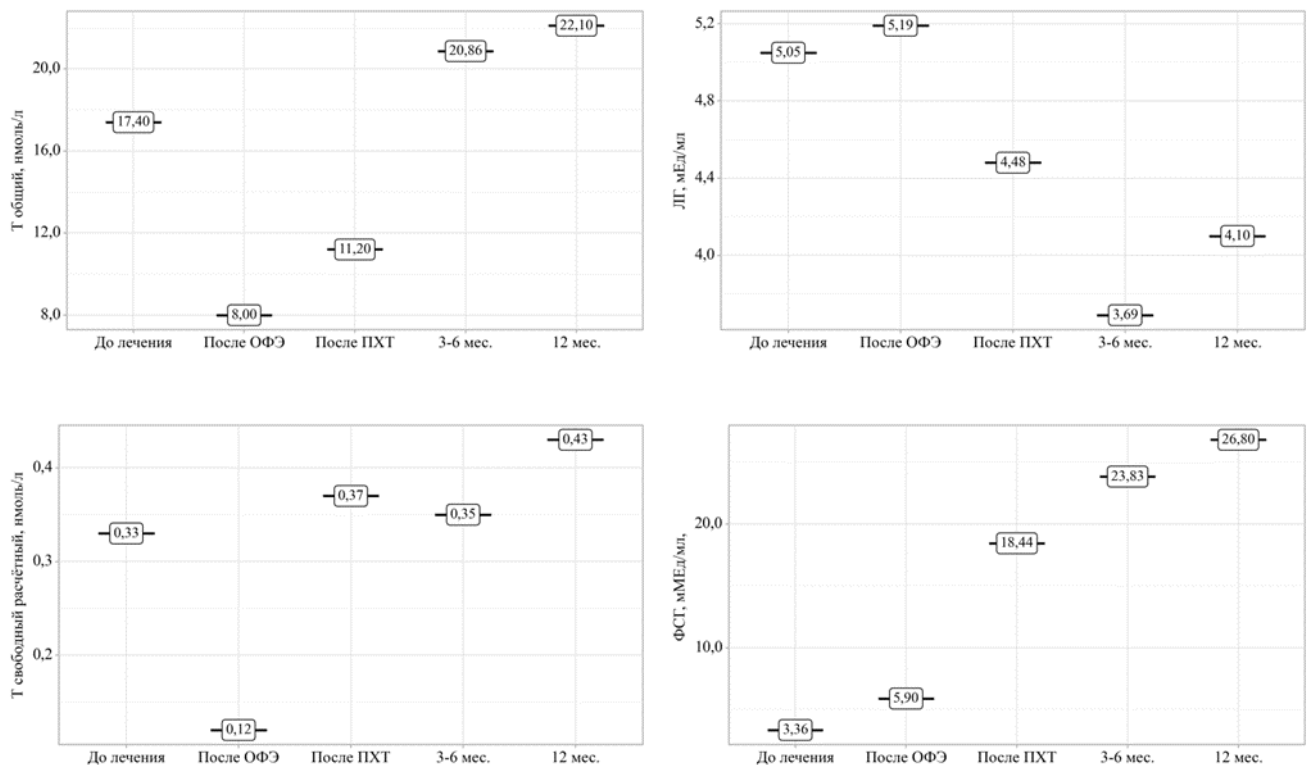


Рисунок 55– Динамика уровней половых и гонадотропных гормонов процессе лечения

Пациент П. получил адекватное комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство и ПХТ. Несмотря на частичное снижение уровня половых гормонов и повышение ФСГ в период лечения, пациенту удалось достичь стабильности гормонального статуса, с нормализацией половой функции и улучшением психоэмоционального состояния в ходе динамического

наблюдения. Также миниинвазивный доступ и шаблонная односторонняя забрюшинная лимфаденэктомия позволили минимизировать риски антеградной эякуляции.

3.5. Анализ факторов, влияющих на гормональный статус и половую функцию, и разработка прогностических моделей

3.5.1. Факторный анализ потенциальных предикторов эректильной дисфункции

При сравнительном анализе клинических характеристик, проведённом с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, выявлено, что статистически значимыми факторами, влияющими на эректильную функцию после лечения, являются возраст пациентов на момент установки диагноза, вид проведенного лечения и наличие эректильной дисфункции (ЭД) до начала лечения (согласно опроснику Международного индекса эректильной функции, МИЭФ-ЭФ) ($p < 0,001$). При этом такие факторы, как индекс массы тела (ИМТ), крипторхизм, микролитиаз яичка, распространенность опухоли и наличие злокачественного опухолевого ангиоэндотелиоза (ЗЛАЭ), не продемонстрировали статистически достоверного влияния на эректильную функцию после лечения (Таблица 55).

Таблица 55 – Влияние клинических характеристик на эректильную функцию после лечения

Показатели	Категории	Эректильная дисфункция		P	ОШ; 95% ДИ
		Отсутствие, n (%)	Наличие, n (%)		
ИМТ	<30 кг/м ²	54 (87,1)	18 (78,3)	0,325	1,875;
	>30 кг/м ²	8 (12,9)	5 (21,7)		0,544–6,467
Возрастная группа	Молодой/Средний	62 (100,0)	19 (82,6)	0,004*	28,8;
	Пожилой	0 (0,0)	4 (17,4)		1,486–559,8
Крипторхизм	Отсутствие	53 (85,5)	21 (91,3)	0,719	0,561;
	Наличие	9 (14,5)	2 (8,7)		0,112–2,815
Курение	Отсутствие	19 (30,6)	8 (34,8)	0,716	1,207;
	Наличие	43 (69,4)	15 (65,2)		0,438–3,327
Микролитиаз яичка	Отсутствие	52 (83,9)	22 (95,7)	0,275	0,236;
	Наличие	10 (16,1)	1 (4,3)		0,029–1,960
Вид лечения	ОФЭ	30 (48,4)	5 (21,7)	0,027*	3,375;
	ОФЭ + ПХТ	32 (51,6)	18 (78,3)		1,113–10,230
Наличие ЭД до операции	Отсутствие	43 (69,4)	9 (39,1)	0,011*	3,520;
	Наличие	19 (30,6)	14 (60,9)		1,300–9,535
Распространенность опу- холи	Локализованный	56 (90,3)	17 (73,9)	0,078	0,304;
	Местно-распространенный	6 (9,7)	6 (26,1)		0,087–1,065
ЗЛАЭ	Отсутствие	59 (95,2)	20 (87,0)	0,337	0,339;
	Наличие	3 (4,8)	3 (13,0)		0,063–1,817
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Далее была разработана прогностическая модель для определения вероятности эректильной дисфункции (ЭД) в зависимости от вида лечения, наличия ЭД до начала лечения и возраста пациента методом бинарной логистической регрессии. Объем выборки составил 81 наблюдение. Наблюдаемая зависимость описывается следующими уравнениями:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \quad (6)$$

$$z = -6,146 + 2,075 \times X_{\text{ВЛ}} + 1,479 \times X_{\text{ЭД}} + 0,085 \times X_{\text{В}},$$

где P – вероятность эректильной дисфункции (ЭД);

$X_{\text{ВЛ}}$ – принимает значения: 0 – ОФЭ, 1 – ОФЭ + ПХТ;

$X_{\text{ЭД}}$ – эректильная дисфункция до начала лечения (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{В}}$ – возраст (лет).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 35,7% наблюдаемой дисперсии ЭД.

Анализ результатов модели показал следующие выводы:

– при оценке вида лечения шансы развития ЭД увеличивались при проведении комплексной терапии (ОФЭ + ПХТ) в 7,965 раза;

– при наличии ЭД до начала лечения шансы развития ЭД после лечения увеличивались в 4,389 раза;

– с увеличением возраста на один год шансы развития ЭД после лечения увеличивались в 1,089 раза.

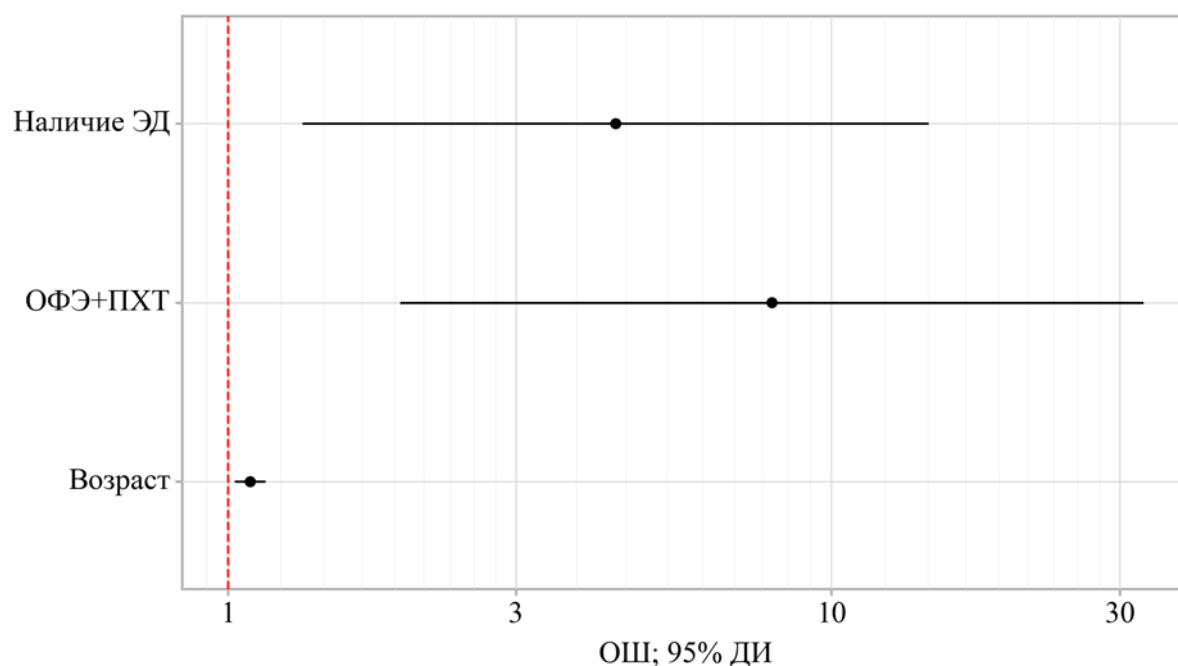
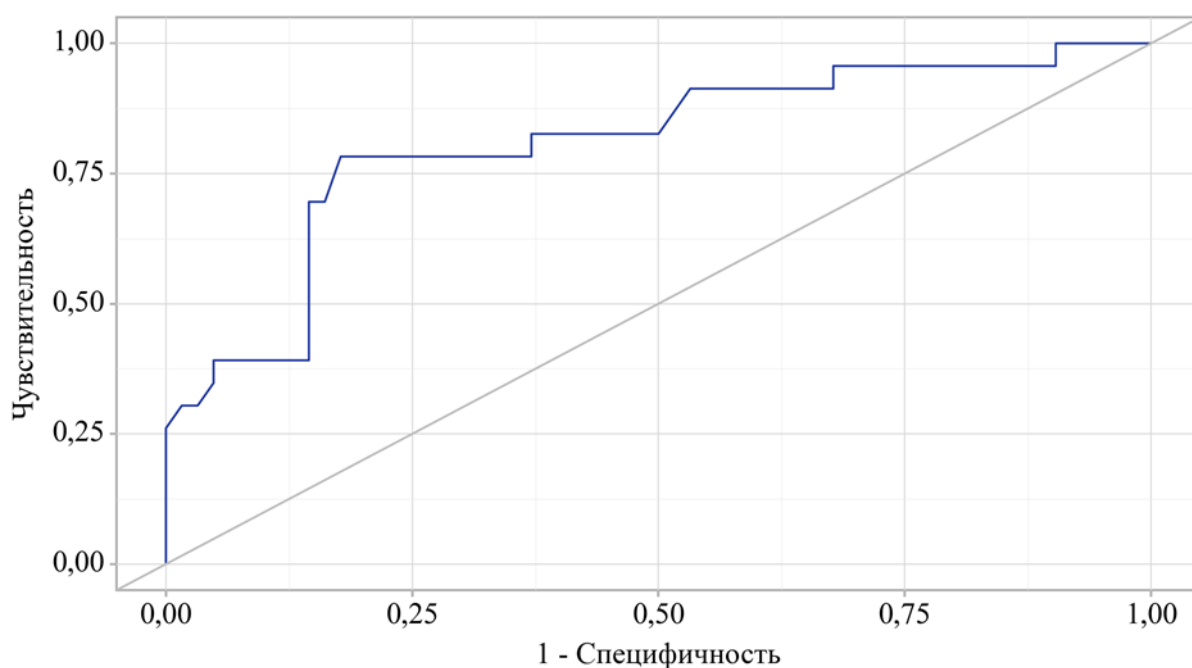


Рисунок 56 – Оценки отношения шансов с 95% -м ДИ для изучаемых предикторов ЭД после лечения

При оценке зависимости вероятности наличие ЭД от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. Площадь под ROC-кривой составила $0,807 \pm 0,059$ с 95% -м ДИ 0,692–0,923, что подтверждает высокую точность прогностической модели (Рисунок 56). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 56 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ЭД после лечения

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Вид лечения: ОФЭ + ПХТ	3,375; 1,113–10,227	0,032*	7,965; 1,931–32,852	0,004*
ЭД до лечения: Наличие	3,520; 1,300–9,535	0,013*	4,389; 1,330–14,483	0,015*
Возраст	1,073; 1,023–1,125	0,004*	1,089; 1,027–1,155	0,004*
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

**Рисунок 57**– ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ЭД после лечения от значения логистической функции P

Пороговое значение логистической функции P , соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 0,322. Эректильная дисфункция прогнозировалась, если значение логистической функции P было выше или равно этой величине (Рисунок 57). Чувствительность и специфичность модели составили 78,3% и 82,3% соответственно.

3.5.2. Факторный анализ потенциальных предикторов дефицита тестостерона

Через 12 месяцев после проведенного лечения, в ходе динамического наблюдения, у 15,7% пациентов сохранялись признаки ДТ. Для выявления клинических характеристик, значимо влияющих на наличие ДТ после лечения, был проведен сравнительный анализ с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Результаты анализа показали, что статистически значимыми предикторами дефицита тестостерона после лечения являются возраст пациента на момент установки диагноза и наличие ДТ до начала лечения ($p < 0,001$).

Факторы, такие как индекс массы тела (ИМТ), курение, крипторхизм в анамнезе, микролитиаз яичка, вид лечения, распространённость опухоли и наличие злокачественного опухолевого ангиоэндотелиоза (ЗЛАЭ), не продемонстрировали статистически значимого влияния на наличие дефицита тестостерона после лечения (Таблица 57).

Таблица 57 – Влияние клинических характеристик на эректильную функцию после лечения

Показатели	Категории	Дефицит тестостерона		p	ОШ; 95% ДИ
		Отсутствие, n (%)	Наличие, n (%)		
ИМТ	< 30 кг/м ²	54 (87,1)	18 (78,3)	0,325	1,875; 0,544–6,467
	> 30 кг/м ²	8 (12,9)	5 (21,7)		
Возрастная группа	Молодой/Средний	59 (100,0)	7 (63,6)	< 0,001*	71,400; 3,48–1461,36
	Пожилрой	0 (0,0)	4 (36,4)		
Крипторхизм	Отсутствие	53 (89,8)	8 (72,7)	0,143	3,312; 0,687–15,965
	Наличие	6 (10,2)	3 (27,3)		
Курение	Отсутствие	22 (37,3)	2 (18,2)	0,309	0,374; 0,074–1,889
	Наличие	37 (62,7)	9 (81,8)		
Микролитиаз яичка	Отсутствие	52 (88,1)	9 (81,8)	0,625	1,651; 0,295–9,251
	Наличие	7 (11,9)	2 (18,2)		
Вид лечения	ОФЭ	28 (47,5)	4 (36,4)	0,533	1,581; 0,418–5,980
	ОФЭ + ПХТ	31 (52,5)	7 (63,6)		
Наличие ДТ до лечения	Отсутствие	50 (84,7)	3 (27,3)	< 0,001*	14,815; 0,015–0,304
	Наличие	9 (15,3)	8 (72,7)		
Распространенность опухоли	Локализованный	56 (90,3)	17 (73,9)	0,078	0,304; 0,087–1,065
	Местно-распространенный	6 (9,7)	6 (26,1)		
ЗЛАЭ	Отсутствие	55 (93,2)	10 (90,9)	1,000	0,727; 0,073–7,200
	Наличие	4 (6,8)	1 (9,1)		
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Также, учитывая полученные данные, была разработана прогностическая модель для определения вероятности дефицита тестостерона (ДТ) в зависимости от возраста и наличия ДТ до начала лечения методом бинарной логистической регрессии. Объем выборки составил 70 наблюдений. Наблюдаемая зависимость описывается следующими уравнениями (7):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \quad (7)$$

$$z = -7,481 + 0,117 \times X_B + 2,794 \times X_{ДТ},$$

где P – вероятность ДТ;

X_B – возраст (лет);

$X_{ДТ}$ – дефицит тестостерона (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель показала высокую статистическую значимость ($p < 0,001$). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, модель объясняет 53,0% вариаций в данных относительно наличия дефицита тестостерона после лечения. Это означает, что

модель эффективно описывает более половины случаев дефицита тестостерона на основании рассмотренных факторов.

Результаты модели показали следующие зависимости:

1) при увеличении возраста пациента на один год вероятность наличия дефицита тестостерона после лечения возрастает в 1,124 раза;

2) наличие дефицита тестостерона до начала лечения значительно повышает вероятность его сохранения после лечения, увеличивая шансы на 16,345 раз.

Эти результаты свидетельствуют о том, что возраст и предшествующий дефицит тестостерона являются важными предикторами риска сохранения данного состояния после лечения (Рисунок 58).

Таблица 58 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ДТ через 12 месяцев

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст	1,123; 1,049–1,203	0,001*	1,124; 1,038–1,217	0,004*
ДТ до лечения: Наличие	14,814; 3,290–66,686	< 0,001*	16,345; 2,651–100,786	0,003*
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

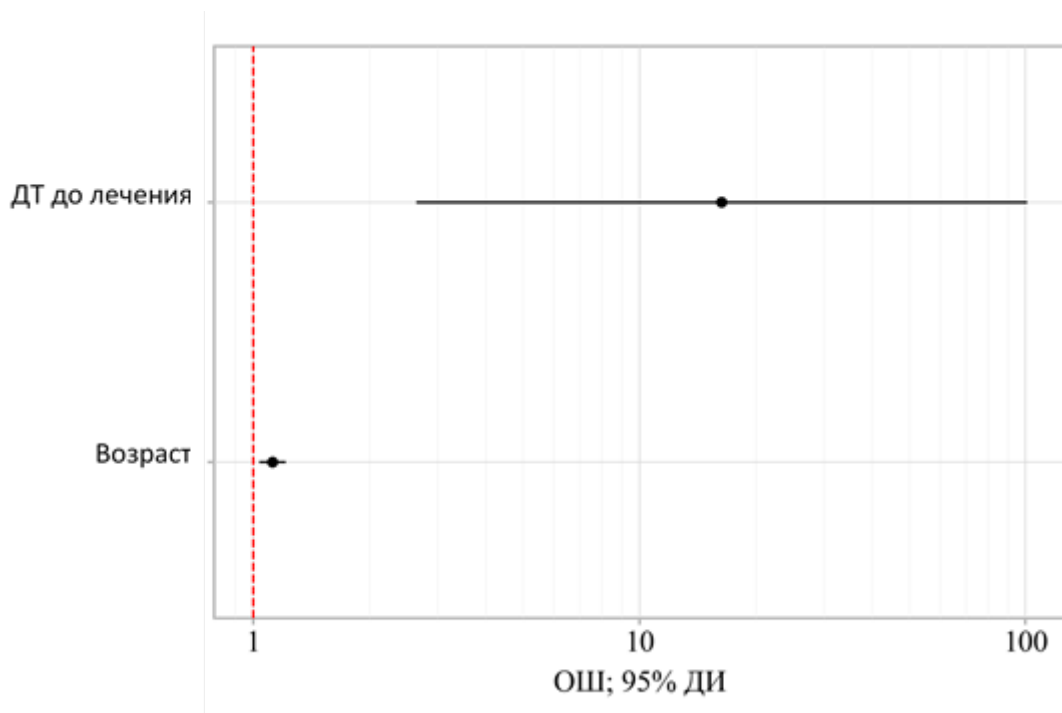


Рисунок 58 – Оценки отношения шансов с 95% -м ДИ для изучаемых предикторов ДТ после лечения

При оценке зависимости вероятности ДТ после лечения от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 59).

Площадь под ROC-кривой составила $0,908 \pm 0,062$, с 95% -м ДИ 0,787–1,000, что указывает на высокую точность модели. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 0,213. Наличие дефицита тестостерона прогнозировалось при значении логистической функции P выше или равном данной величине. Чувствительность и специфичность модели составили 81,8% и 93,2% соответственно.

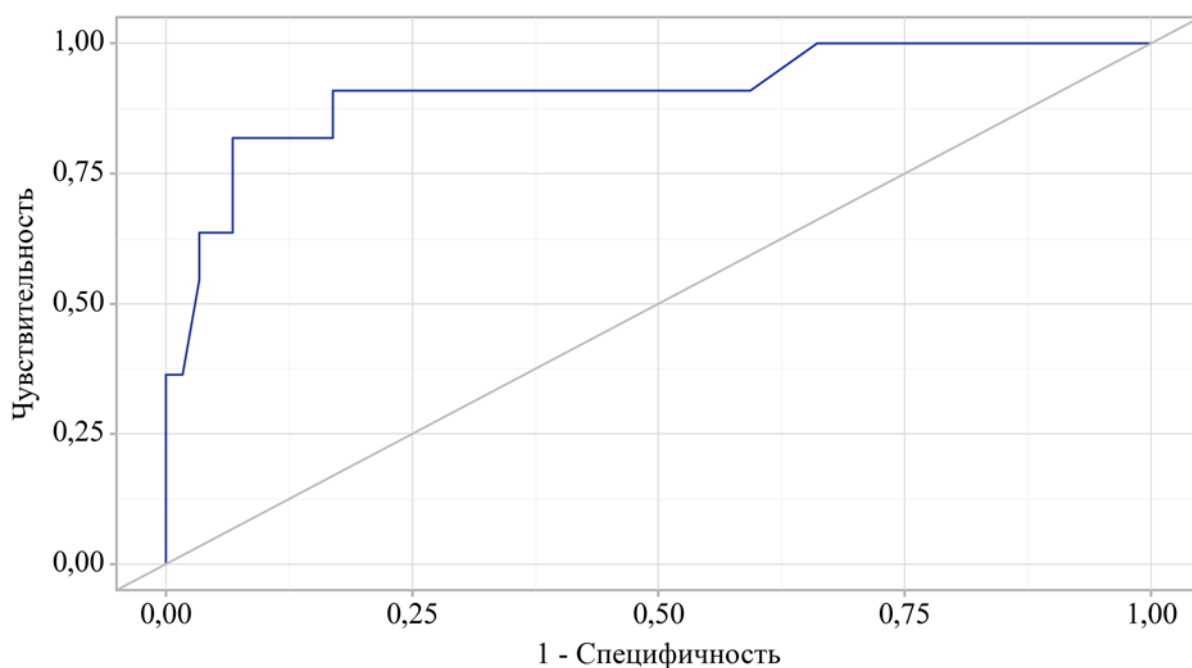


Рисунок 59 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ДТ после лечения от значения логистической функции P

3.5.3. Факторный анализ потенциальных предикторов активности ГГГ оси

Через 12 месяцев высокие значения ЛГ и ФСГ наблюдались у 41 (59,4%) и у 50 (71,4%) пациентов, соответственно. Учитывая эти данные активности ГГГ оси в той или иной степени сохранялись у 52 (75,4%) пациентов. Для выявления клинических характеристик, значимо влияющих на активности ГГГ оси после лечения, был проведен сравнительный анализ с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Далее, с учетом статистически значимых факторов такие как возраст и вида химиотерапии, была разработана прогностическая модель для определения вероятности активности ГГГ оси после лечения методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 38. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (8):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \quad (8)$$

$$z = -7,960 + 0,252 \times X_B + 2,395 \times X_{\text{БЕР}} + 23,090 \times X_{R-\text{СНОР}},$$

где P – вероятность наличия активности ГГГ оси;

X_B – возраст (лет);

X_{BER} – химиотерапия по схеме ВЕР (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_{R-CHOP} – химиотерапия по схеме R-CHOP (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 51,9% наблюдаемой дисперсии ГГГ активности после лечения.

При увеличении возраста на 1 год шансы наличия активности увеличивались в 1,287 раза. При оценке вида ХТ шансы наличия активности ГГГ оси увеличивались при наличии ХТ по схеме ВЕР в 10,968 раза.

Таблица 59 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления активности ГГС

Предикторы	<i>Unadjusted</i>		<i>Adjusted</i>	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст	1,162; 1,016–1,328	0,028*	1,287; 1,048–1,581	0,016*
ПХТ: ВЕР	3,800; 0,780–18,504	0,098	10,968; 1,164–103,337	0,036*
ПХТ: R-CHOP	2322941250,366; 0,000 – inf	0,999	10662513330,647; 0,000 – inf	0,999
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

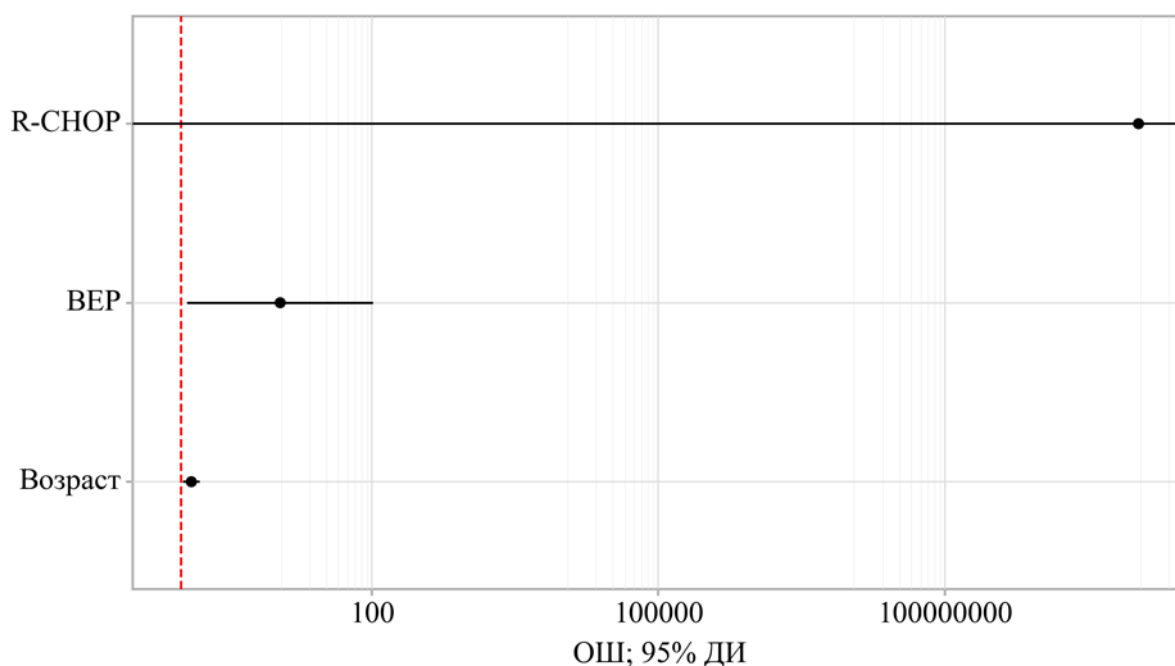


Рисунок 60 – Оценки отношения шансов с 95% -м ДИ для изучаемых предикторов активности ГГС

При оценке зависимости вероятности наличия активности от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 61).

Площадь под ROC-кривой составила $0,921 \pm 0,043$ с 95% -м ДИ 0,836–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,559. Наличие прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 90,0%, соответственно.

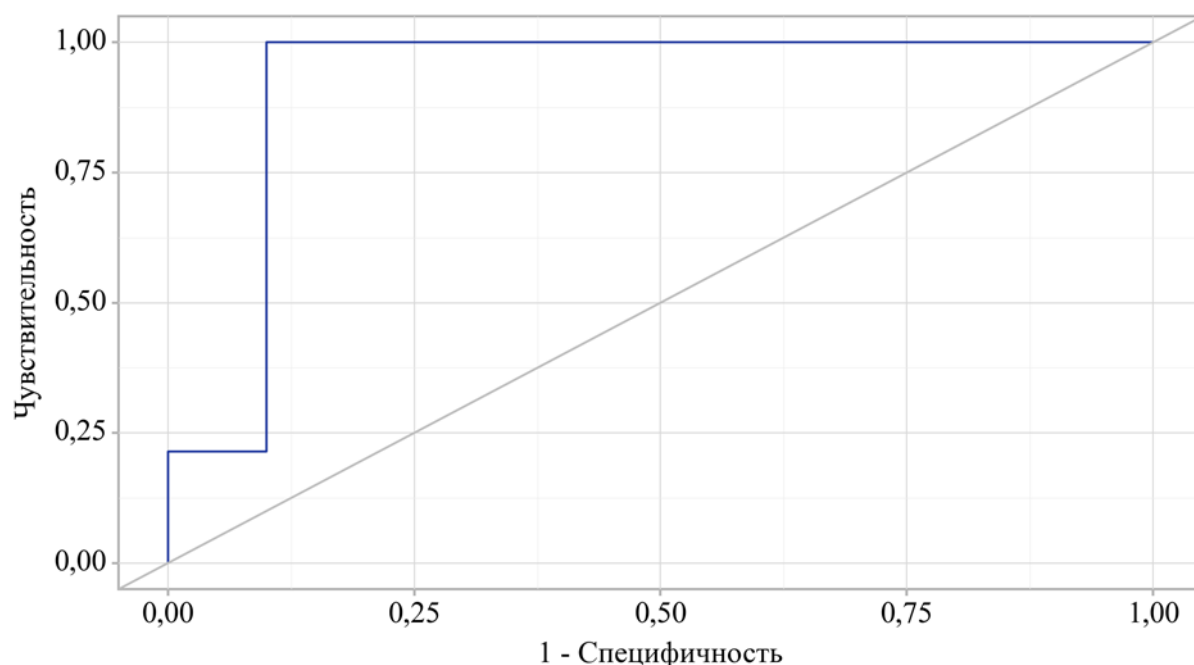
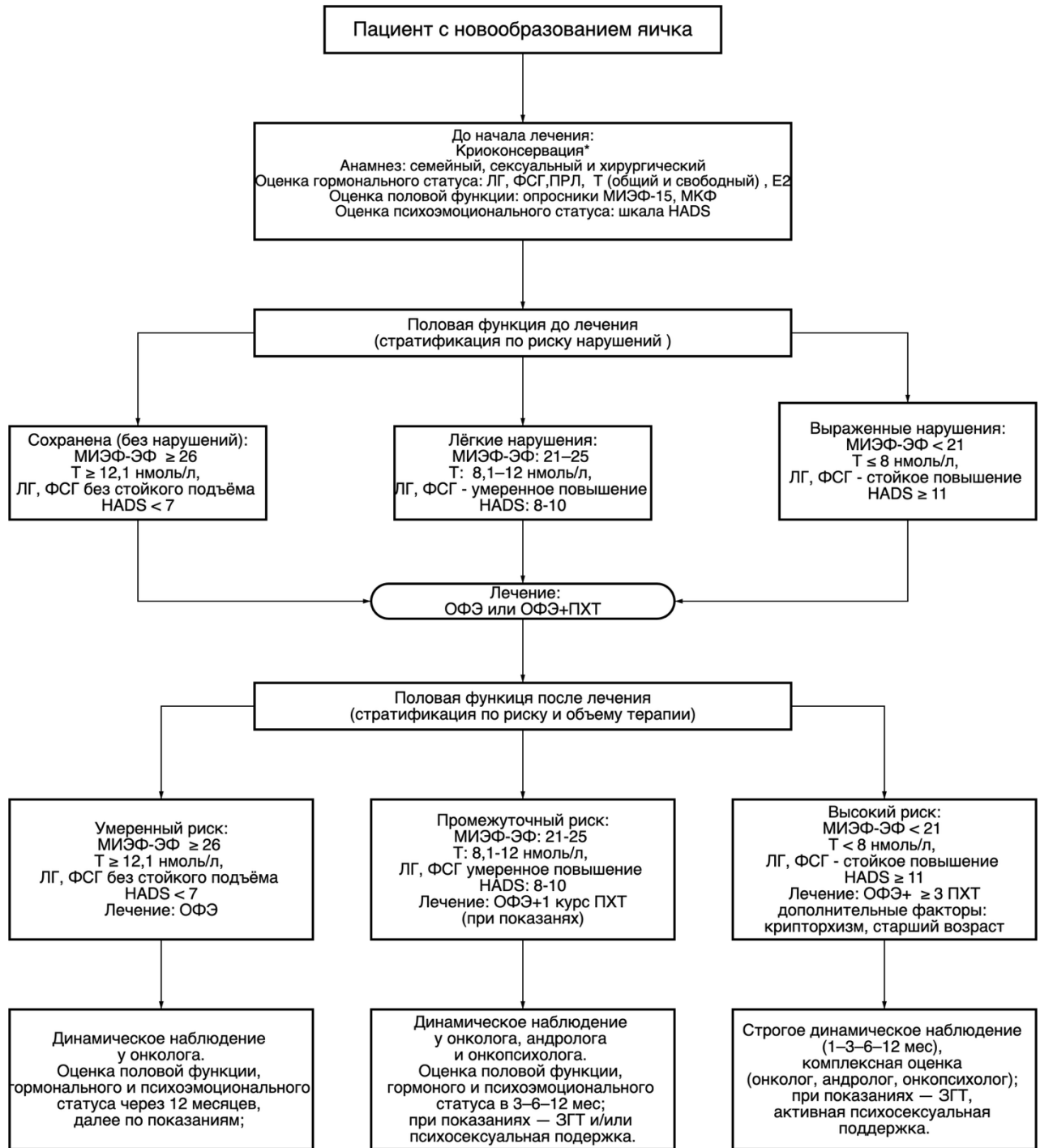


Рисунок 61 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности активности ГГС после лечения от значения логистической функции P

Разработанные в ходе работы прогностические модели, обладающие высокими дискриминационными способностями, дают возможность проводить стратификацию риска развития эректильной дисфункции, дефицита тестостерона и нарушения активности ГГГ-оси.

Таким образом, полученные результаты формируют основу для внедрения персонализированного подхода к диспансерному наблюдению, позволяя своевременно инициировать профилактические и лечебные мероприятия среди пациентов, перенесших лечение по поводу НЯ.

Клинический алгоритм ведения пациентов с НЯ до и после хирургического и лекарственного лечения с акцентом на половую функцию представлен на рисунке 62.



* в случаях планирования лечения рекомендуется обсуждение криоконсервации и информированное согласие по возможным последствиям для фертильности и сексуальной функции.

Список сокращений:

ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ПРЛ - пролактин; Т - тестостерон; Е2 - эстрадиол.
МИЭФ - Международный индекс эректильной функции; МКФ - Международный индекс копулятивной функции;
шкала HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии.
ОФЭ - орхифуникулэктомия; ПХТ - полихимиотерапия; ЗГТ - заместительная гормональная терапия

Рисунок 62 - Алгоритм ведения пациентов с НЯ до и после комплексного лечения с акцентом на половую функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная задача при лечении пациентов с новообразованием яичка (НЯ) заключается в радикальном лечении и достижении онкологического контроля. С учетом продолжающегося прогресса и совершенствования методов диагностики, а также увеличения числа больных, включая молодое население, вопросы сохранения фертильности, гормонального статуса и половой функции после хирургического и химиотерапевтического лечения становятся все более актуальными. Проблема дефицита тестостерона и нарушения эректильной функции у пациентов с НЯ представляет собой значительную клиническую задачу. Половая жизнь пациентов часто является важным аспектом, влияющим на семейное и социальное благополучие, а также на общую удовлетворенность жизнью.

Несмотря на то, что вопросы восстановления фертильности после лечения НЯ изучаются уже длительное время, такие аспекты, как эректильная функция и дефицит тестостерона, остаются менее исследованными. В зарубежной литературе все чаще появляются публикации, посвященные данным вопросам, в то время как отечественные исследования по этой тематике практически отсутствуют. В настоящее время нет единого мнения относительно предоперационных, периоперационных и послеоперационных характеристик, которые могут служить прогностическими факторами, влияющими на половую функцию и гормональный статус после лечения НЯ.

Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 86 пациентов с НЯ, перенесших орхифуникулэктомию или комплексное лечение (ОФЭ + ПХТ) в урологическом отделении с химиотерапией МНИОИ им. П.А. Герцена с сентября 2021 года по январь 2024 года. Срок наблюдения за всеми пациентами составил – 12 месяцев, контрольные точки находились на 3, 6, и 12 месяцах после лечения.

Локализованный, местно-распространенный и метастатический опухолевый процесс наблюдались у 74 (86%), 9 (10,5%) и 3 (3,5%) пациентов, соответственно. Средний возраст пациентов составил $35,3 \pm 10,8$ лет (95% ДИ: 33–38), что указывает на преимущественное поражение молодой возрастной группы (18–44 лет), составляющей 80,2% ($n = 69$) от общего числа исследуемых.

Для достижения целей исследования и проведения соответствующих анализов оно было проведено в несколько этапов. На первом этапе для определения влияния предоперационных факторов на гормональный статус и половую функцию до лечения сравнивали пациентов с НЯ ($n = 86$) с контрольной группой ($n = 44$), состоящей из здоровых мужчин соответствующего возраста. Анализ уровней ЛГ и ФСГ между основной и контрольной группами не выявил статистически значимых различий ($p = 0,210$ и $p = 0,404$ соответственно). Однако уровень ПРЛ показал статистически значимые различия между группами ($p = 0,036$). Подавление и повышение активности гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) наблюдались у 29 (33,7%) и 12 (14%) пациентов

с НЯ до лечения, соответственно. Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение уровня бета-ХГЧ выше нормы на 1 мЕд/мл повышает шансы подавления активности ГГС ($p = 0,008$; ОШ: 1,219; 95% ДИ:1,052–1,412). Напротив, увеличение возраста ($p = 0,019$; ОШ: 1,067; 95% ДИ:1,011–1,127) и наличие крипторхизма в анамнезе ($p = 0,049$; ОШ: 4,281; 95% ДИ:1,003–18,265) увеличивают шансы повышения активности ГГС.

Средние значения стероидных гормонов у пациентов с раком яичка по сравнению с контрольной группой (здоровая популяция) были статистически значимо ниже ($p < 0,001$). Лабораторные признаки дефицита тестостерона (ДТ) выявлены у 21 (24,4%) пациентов с НЯ до лечения. Увеличение ИМТ ($p = 0,003$; ОШ: 0,131; 95% ДИ:0,034–0,510) и наличие крипторхизма в анамнезе ($p = 0,028$; ОШ: 0,195; 95% ДИ:0,046–0,836) ассоциировались с подавлением гонадной активности до начала лечения.

При анализе половой функции по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) у 33 пациентов (38,4%) выявлены нарушения эректильной дисфункции различной степени до лечения: у 15 пациентов (17,4%) диагностирована легкая степень дисфункции, у 15 (17,4%) – тяжелая степень, и у 3 пациентов (3,5%) – средняя степень эректильной дисфункции. Значительное влияние на эректильную дисфункцию у пациентов с НЯ на момент установления диагноза оказывали возраст ($p < 0,05$) и ИМТ ($p = 0,043$).

Согласно анализу данных, на момент установления диагноза субклинические признаки тревоги или депрессии выявлены у 30 пациентов (23,1%), а клинически выраженные симптомы тревоги или депрессии – у 16 пациентов (12,3%) с НЯ. Применение метода хи-квадрат Пирсона позволило оценить зависимость тревожно-депрессивных состояний от семейного статуса и наличия детей среди пациентов с НЯ. Статистический анализ выявил значимые различия между этими демографическими переменными и наличием тревожно-депрессивных состояний ($p = 0,002$ для семейного статуса и $p < 0,001$ для наличия детей). Эти данные подтверждают значимость семейных факторов: наибольшая частота тревожно-депрессивных состояний наблюдалась у неженатых пациентов и пациентов без детей. Шансы на развитие тревожно-депрессивных состояний у пациентов без детей в 6,562 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими детей. Различия шансов были статистически значимыми ($p < 0,001$; 95% ДИ:2,552–16,877).

На втором этапе исследования проводился анализ гормонального статуса и половой функции пациентов непосредственно после ОФЭ и ХТ. После ОФЭ было зафиксировано значительное повышение уровней гонадотропных гормонов при одновременном снижении стероидных гормонов по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Доля пациентов с повышенными уровнями ЛГ и ФСГ после комплексного лечения увеличилась с 12,2% до 61,2% и с 9,8% до 62,7% соответственно ($p < 0,001$), особенно у пациентов, прошедших три или четыре курса лечения препаратами на основе цисплатина ($p = 0,008$) или более одной линии ХТ ($p = 0,007$).

Доля пациентов с ДТ после ОФЭ увеличилась с 24,5% до 59,2%. Этот феномен объясняется удалением яичка, что приводит к уменьшению числа функционирующих клеток Лейдига и, соответственно, к резкому снижению уровней стероидных гормонов. После завершения курса ХТ частота случаев ДТ уменьшилась до 36,7% ($p < 0,001$), однако не достигла исходных значений. Возможным объяснением снижения частота ДТ является компенсаторная реакция оставшихся функциональных клеток Лейдига на повышенные уровни гонадотропных гормонов, что приводит к увеличению продукции стероидных гормонов. Анализ с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса выявил значительное снижение уровней общего и свободного Т после 4 курсов ХТ по схеме ВЕР ($p = 0,006$), а также после применения двух линий ХТ по схемам ВЕР и ТІР ($p < 0,001$). Этот эффект, вероятно, связан с гонадной токсичностью цисплатина, вызывающего повреждение клеток Лейдига и последующее снижение продукции тестостерона.

На третьем этапе исследования проводилась оценка половой функции и гормонального статуса пациентов через 3–6 месяцев после лечения в ходе динамического наблюдения. На этом этапе был зафиксирован рост уровней гонадотропных гормонов: уровень ЛГ увеличился до 54,9%, а уровень ФСГ возрос до 72,5%. Лабораторные признаки ДТ были обнаружены у 28,2% пациентов, при этом 70% случаев ДТ были связаны с проведением комплексного лечения, включающего орхифуникулэктомию (ОФЭ) и последующую химиотерапию (ХТ).

Также наблюдалось увеличение доли пациентов, страдающих ЭД, с 38,4% на начальном этапе лечения до 43,5% через 3–6 месяцев после его завершения. Частота случаев эректильной и оргазмической дисфункции была значительно выше среди пациентов, получавших химиотерапию по протоколу R-СНОР ($p = 0,037$), а также у пациентов, которым проводилось более трех курсов химиотерапии по схеме ВЕР ($p = 0,032$).

Кроме того, у 29,6% пациентов были зафиксированы субклинические и клинически выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Эти расстройства были более выражены у пациентов, прошедших комплексное лечение, по сравнению с теми, кто подвергся только ОФЭ с последующим наблюдением ($p = 0,01$).

Через 12 месяцев после начала лечения высокий уровень ЛГ наблюдался у 59,4% пациентов, а высокий уровень ФСГ – у 71,4% пациентов. Учитывая эти данные, повышенная активность ГГГ оси сохранялась у 52 (75,4%) пациентов. Увеличение возраста ($p = 0,016$; ОШ: 1,287; 95% ДИ: 1,048–1,581) и химиотерапия по схеме ВЕР ($p = 0,036$; ОШ: 10,968; 95% ДИ: 1,164–103,337) повышали вероятность сохранения высокой активности ГГГ оси после лечения.

Через 12 месяцев после лечения наблюдалась положительная динамика в восстановлении ЭФ. Частота ЭД снизилась с 43,5% до 27,1%. Основными предикторами повышения вероятности сохранения ЭД после лечения были:

- комплексное лечение: $p = 0,004$; ОШ: 7,965; 95% ДИ: 1,931–32,852;
- наличие ЭД до лечения: $p = 0,015$; ОШ: 4,389; 95% ДИ: 1,330–14,483;
- увеличение возраста: $p = 0,004$; ОШ: 1,089; 95% ДИ: 1,027–1,155.

Через 12 месяцев после лечения признаки ДТ сохранялись у 15,7% пациентов. Основными факторами, увеличивающими вероятность сохранения ДТ, были:

- возраст: $p = 0,004$; ОШ: 1,124; 95% ДИ: 1,038–1,217;
- наличие ДТ до лечения: $p = 0,003$; ОШ: 16,345; 95% ДИ: 2,651–100,786.

Полученные результаты демонстрируют вероятность нарушения половой функции и гормонального статуса у пациентов с новообразованием яичка (НЯ) до, во время и после лечения. Выявленные в нашем исследовании факторы, влияющие на восстановление половой функции и гормонального статуса после лечения, могут быть использованы при консультировании пациентов с НЯ относительно возможных исходов лечения. Кроме того, эти данные могут способствовать разработке оптимального алгоритма наблюдения за пациентами после завершения лечения.

Выводы

1. Установлено, что до начала лечения у 38,4 % пациентов с НЯ выявлялась ЭД различной степени; подавление ГГС отмечалось у 33,7 % пациентов, повышение активности — у 14 %, ДТ — у 24,4 % пациентов.

2. После ОФЭ происходит нарушение половой функции и ее компонентов: статистически значимое повышение уровней гонадотропных гормонов при одновременном снижении уровней стероидных гормонов ($p < 0,001$); доля пациентов с ДТ увеличивается с 24,5 % до 59,2 %, а после комплексного лечения снижается до 36,7 % ($p < 0,001$). При этом уровни ЛГ и ФСГ после ПХТ возрастали с 12,2 % до 61,2 % и с 9,8 % до 62,7 % соответственно ($p < 0,001$), что было особенно выражено у пациентов, прошедших ≥ 3 курсов ПХТ на основе цисплатина ($p = 0,008$) или более одной линии ПХТ ($p = 0,007$).

3. Определено, что основными предикторами развития ЭД после лечения являются комплексный режим терапии ($p = 0,004$), наличие ЭД до начала лечения ($p = 0,015$) и возраст пациента ($p = 0,004$). Возраст ($p = 0,004$) и исходный ДТ ($p = 0,003$) увеличивают вероятность сохранения ДТ в ходе и после лечения. Факторами, ассоциированными с повышенной активностью ГГС после терапии, являются возраст на момент установления диагноза ($p = 0,016$) и ПХТ по схеме ВЕР ($p = 0,036$).

4. Нарушение половой функции и ее компоненты носят преимущественно транзиторный характер, особенно у молодых пациентов и при проведении лишь ОФЭ или одного курса ХТ по схемам карбоплатин или ВЕР. В период от начала лечения до 12 месяцев после его завершения частота ДТ снизилась с 65,7 % до 15,7 %, ЭД — с 43,5 % до 27,1 %. У пациентов с исходными нарушениями компонентов половой функции, а также при проведении ≥ 3 курсов ПХТ на основе цисплатина ($p = 0,004$) через 12 месяцев после лечения сохранялась ЭД в 27,1 % случаев ($p = 0,015$), ДТ — в 15,7 % ($p = 0,003$), а повышенная активность ГГС — у 75,4 % ($p = 0,036$).

5. Разработан алгоритм диагностики и диспансерного наблюдения со стратификацией риска. Он стандартизирует график визитов 3–6–12 месяцев (далее — ежегодно), устанавливает пороги для строгого динамического контроля ($T < 12$ нмоль/л, $МИЭФ < 26$, стойкое повышение ЛГ/ФСГ) и определяет маршрутизацию. Выделены уровни риска с соответствующей коррекцией (консультации андролога, эндокринолога, сексолога, медикаментозные и немедикаментозные мероприятия), что обеспечивает персонализированное ведение.

Практические рекомендации

1. При информировании пациентов с НЯ на момент установления диагноза необходимо разъяснять возможные эффекты комплексного лечения на эректильную функцию и гормональный статус. При выявлении тревожно-депрессивных расстройств рекомендуется консультация онкопсихолога или психотерапевта.

2. В процессе лечения следует учитывать возможные нарушения половой функции и ее компонентов, такие как ухудшение эректильной и оргазмической функций, а также изменения гормонального статуса, в виде повышения уровней гонадотропных гормонов и снижения уровней стероидных гормонов, особенно у пациентов, проходящих ≥ 3 курсов ХТ на основе цисплатина или более одной линии ХТ.

3. До начала лечения НЯ важно учитывать следующие факторы, влияющие на половую функцию и гормональный статус после лечения: возраст пациента, состояние эректильной функции до лечения, необходимость комплексного лечения, наличие ДТ до лечения.

4. Перед началом активного лечения целесообразно обсудить с пациентами временный характер возможных нарушений половой функции и ее компонентов, особенно с молодыми пациентами и теми, кому предстоит только ОФЭ или ОФЭ в сочетании с одним курсом ХТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НЯ – новообразования яичка

ОФЭ – орхифуникулэктомия

ХТ – химиотерапия

ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия

ЛТ – лучевая терапия

СД – сексуальная дисфункция

ДТ– дефицит тестостерона

ЭД– эректильная дисфункция

ГОЯ – герминогенные опухоли яичка

АФП – альфа-фетопротеин

ГГГ ось – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

ГГС – гипоталамо-гипофизарная система

КТ – компьютерная томография

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МЛАЭ – медиастинальная лимфаденэктомия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПРЛ – пролактин

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография

Т – тестостерон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека (β -субъединица)

ЭФ – эректильная функция

E2 – эстрадиол

IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group

TNM – (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей

UICC – Union for International Cancer Control

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.
2. Клинические рекомендации. Герминогенные опухоли у мужчин. 2024. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/germinogennyye-opuholi_-final.docx (дата обращения: 13.01.2025).
3. Румянцев, А. А. Герминогенные опухоли / А. А. Румянцев [и др.] // *Malignant tumours*. – 2023. – № 3s2-1 (13). – С. 661–694.
4. Трякин, А. А. Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра / А. А. Трякин [и др.] // *Онкоурология*. – 2013. – № 4.
5. Чураянц, В. В. Магнитно-резонансная диагностика заболеваний органов мошонки / В. В. Чураянц, В. А. Ковалев, С. В. Королева // *Медицинская визуализация*. – 2006. – № 1. – С. 90–97.
6. Albers, P. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German testicular cancer study group / P. Albers [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – № 18 (26). – P. 2966–2972.
7. Al-Jebariid, Y. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study / Y. Al-Jebariid [et al.] // *PLoS medicine*. – 2019. – № 6 (16).
8. Annam, K. Understanding and Managing Erectile Dysfunction in Patients Treated for Cancer / K. Annam, M. Voznesensky, K. J. Kreder // *Journal of oncology practice*. – 2016. – № 4 (12). – P. 297–304.
9. Antonio, L. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone / L. Antonio [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 101. – P. 2647–2657.
10. Bachner, M. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for post-chemotherapy seminoma residual lesions: A retrospective validation of the sempet trial / M. Bachner [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – № 1 (23). – P. 59–64.
11. Bandak, M. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin / M. Bandak [et al.] // *European urology focus*. – 2018. – № 4 (4). – P. 591–598.
12. Bandak, M. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup / M. Bandak [et al.] // *Journal of Urology*. – 2018. – № 4 (200). – P. 794–800.
13. Bandak, M. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis / M. Bandak [et al.] // *Andrology*. – 2016. – № 3 (4). – P. 382–388.
14. Bandak, M. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer / M. Bandak [et al.] // *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. – 2011. – № 17 (47). – P. 2585–2591.
15. Bang, A. K. Testosterone Production is Better Preserved After 16 than 20 Gray Irradiation Treatment Against Testicular Carcinoma In Situ Cells / A. K. Bang [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2009. – № 3 (75). – P. 672–676.
16. Barlow, L. M. J. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors / L. M. J. Barlow, G. M. Badalato, J. M. McKiernan // *Nature Reviews Urology*. – 2010. – Vol. 7, № 11. – P. 610–617.
17. Barnett, M. Psychosocial outcomes and interventions among cancer survivors diagnosed during adolescence and young adulthood (AYA): a systematic review / M. Barnett [et al.] // *Journal of cancer survivorship : research and practice*. – 2016. – № 5 (10). – P. 814–831.
18. Barros, R. Changes in male sexuality after urologic cancer: a narrative review / R. Barros [et al.] // *International Braz. J. Urol.* – 2023. – Vol. 49, № 2. – P. 175–183.

19. Bellizzi, K. M. Positive and negative psychosocial impact of being diagnosed with cancer as an adolescent or young adult / K. M. Bellizzi [et al.] // *Cancer*. – 2012. – № 20 (118). – P. 5155–5162.
20. Berney, D. M. An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours / D. M. Berney [et al.] // *Histopathology*. – 2022.
21. Besse, B. Nonseminomatous germ cell tumors: Assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis / B. Besse [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – № 2 (137). – P. 448–452.
22. Beyer, J. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer / J. Beyer [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2013. – № 4 (24). – P. 878–888.
23. Beyer, J. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium / J. Beyer [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2021. – № 14 (39). – P. 1553–1562.
24. Bhasin, S. A Perspective on the Evolving Landscape in Male Reproductive Medicine / S. Bhasin // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – № 3 (101). – P. 827–836.
25. Bhasin, S. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline / S. Bhasin [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 2536–2559.
26. Bogefors, C. Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome / C. Bogefors [et al.] // *Andrology*. – 2017. – № 4 (5). – P. 711–717.
27. Bray, F. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – № 3 (74). – P. 229–263.
28. Brydøy, M. Paternity following treatment for testicular cancer / M. Brydøy [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – № 21 (97). – P. 1580–1588.
29. Bumbasirevic, U. Health-related quality of life, depression, and sexual function in testicular cancer survivors in a developing country: A Serbian experience / U. Bumbasirevic [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2013. – № 3 (21). – P. 757–763.
30. Capelouto, C. C. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? / C. C. Capelouto [et al.] // *J. Urol*. – 1995 Mar. – № 153 (3 Pt 2). – P. 981–985.
31. Capogrosso, P. Long-term recovery of normal sexual function in testicular cancer survivors / P. Capogrosso [et al.] // *Asian Journal of Andrology*. – 2016. – № 1 (18). – P. 85–89.
32. Catanzariti, F. Testicular prosthesis: Patient satisfaction and sexual dysfunctions in testis cancer survivors / F. Catanzariti, B. Polito, M. Polito // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. – 2016. – № 3 (88). – P. 186–188.
33. Cordova, M. J. Responses to cancer diagnosis and treatment: posttraumatic stress and post-traumatic growth / M. J. Cordova, M. A. Andrykowski // *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. – 2003 Oct. – № 4 (8). – P. 286–296.
34. Culine, S. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: A randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP) / S. Culine [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2007. – № 5 (18). – P. 917–924.
35. Dahl, A. A. Aspects of posttraumatic stress disorder in long-term testicular cancer survivors: cross-sectional and longitudinal findings / A. A. Dahl [et al.] // *Journal of cancer survivorship : research and practice*. – 2016. – № 5 (10). – P. 842–849.
36. Dahl, A. A. Is the Sexual Function Compromised in Long-Term Testicular Cancer Survivors? / A. A. Dahl [et al.] // *European Urology*. – 2007. – № 5 (52). – P. 1438–1447.
37. Dahl, A. A. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer / A. A. Dahl [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – № 10 (23). – P. 2389–2395.

38. Daneshmand, S. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer / S. Daneshmand [et al.] // *European Urology*. – 2012. – Vol. 62, № 5. – P. 867–876.
39. Dantsev, I. S. Genes associated with testicular germ cell tumors and testicular dysgenesis in patients with testicular microlithiasis / I. S. Dantsev [et al.] // *Asian Journal of Andrology*. – 2018. – № 6 (20). – P. 593–599.
40. Daugaard, G. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974) / G. Daugaard [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – № 5 (22). – P. 1054.
41. De Santis, M. The role of positron emission tomography in germ cell cancer / M. De Santis, J. Pont // *World journal of urology*. – 2004. – № 1 (22). – P. 41–46.
42. de Wit, M. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial / de M. Wit [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2008. – № 9 (19). – P. 1619–1623.
43. Dieckmann, K. P. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment / K. P. Dieckmann [et al.] // *BioMed Research International*. – 2019 May 28. – № 2019. – P. 5030349.
44. Dieckmann, K.-P. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features / K.-P. Dieckmann, N. E. Skakkebaek // *Int. J. Cancer*. – 1999 Dec 10. – № 6 (83). – P. 815–822.
45. Dimitropoulos, K. Sexual dysfunction in testicular cancer patients subjected to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: a focus beyond ejaculation disorders / K. Dimitropoulos [et al.] // *Andrologia*. – 2016. – № 4 (48). – P. 425–430.
46. Donohue, J. P. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation / J. P. Donohue [et al.] // *The Journal of urology*. – 1993. – № 2 (149). – P. 237–243.
47. Donohue, J. P. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage b testis cancer: the indiana university experience (1965 to 1989) / J. P. Donohue [et al.] // *J. Urol.* – 1995 Jan. – № 1 (153). – P. 85–89.
48. Eberhard, J. Emotional disorders in testicular cancer survivors in relation to hypogonadism, androgen receptor polymorphism and treatment modality / J. Eberhard [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2010. – № 3 (122). – P. 260–266.
49. Eberhard, J. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients / J. Eberhard [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2008. – № 4 (158). – P. 561–570.
50. Eberhard, J. Sexual function in men treated for testicular cancer / J. Eberhard [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2009. – № 7 (6). – P. 1979–1989.
51. Ehrlich, Y. Serum tumor markers in testicular cancer / Y. Ehrlich [et al.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 17–23.
52. Ellis, J. H. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma / J. H. Ellis, J. R. Bies, K. K. Kopecky [et al.]. – DOI 10.1097/00004728-198408000-00023 // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1984. – № 4 (8). – P. 709–719.
53. Feldman, D. R. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options—An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group / D. R. Feldman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – № 4 (34). – P. 345–351.
54. Fiers, T. A critical evaluation of salivary testosterone as a method for the assessment of serum testosterone / T. Fiers [et al.] // *Steroids*. – 2014. – № 8. – P. 5–9.
55. Finkelstein, J. S. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men / J. S. Finkelstein [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2013. – № 11 (369). – P. 1011–1022.
56. Fleer, J. Objective and subjective predictors of cancer-related stress symptoms in testicular cancer survivors / J. Fleer [et al.] // *Patient Education and Counseling*. – 2006. – № 1–3 (64). – P. 142–150.

57. Fossa, S. D. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer / S. D. Fossa, A. A. Dahl, J. H. Loge // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2003. – № 7 (21). – P. 1249–1254.
58. Fosså, S. D. Fertility in Norwegian testicular cancer patients / S. D. Fosså, O. Kravdal // *British Journal of Cancer*. – 2000. – № 3 (82). – P. 737.
59. Fosså, S. D. Short Form 36 and Hospital Anxiety and Depression Scale: A comparison based on patients with testicular cancer / S. D. Fosså, A. A. Dahl // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2002. – № 2 (52). – P. 79–87.
60. Fung, C. Multi-institutional assessment of adverse health outcomes among north American testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy / C. Fung [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – № 11 (35). – P. 1211–1222.
61. Germa Á-Lluch, J. R. Clinical Pattern and Therapeutic Results Achieved in 1490 Patients with Germ-Cell Tumours of the Testis: the Experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG) / J. R. Germa Á-Lluch [et al.] // *Eur. Urol.* – 2002 Dec. – № 6 (42). – P. 553–563.
62. Gillessen, S. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium / S. Gillessen [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2021. – № 14 (39). – P. 1563–1574.
63. Gilligan, T. NCCN Guidelines Version 1.2023 Testicular Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures / T. Gilligan [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2023 Sep. – № 9 (21). – P. 900–909.
64. Giona, S. The Epidemiology of Testicular Cancer / S. Giona. – Exon Publications, 2022. – P. 107–116.
65. Giton, F. Comparative determinations of non SHBG-bound serum testosterone, using ammonium sulfate precipitation, Concanavalin A binding or calculation in men / F. Giton, J. Guéchet, J. Fiet // *Steroids*. – 2012. – № 12 (77). – P. 1306–1311.
66. Goldman, A. L. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications / A. L. Goldman [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2017. – № 4 (38). – P. 302–324.
67. Gröschl, M. Current Status of Salivary Hormone Analysis / M. Gröschl // *Clinical Chemistry*. – 2008. – № 11 (54). – P. 1759–1769.
68. Gunnes, M. W. Reproduction and marriage among male survivors of cancer in childhood, adolescence and young adulthood: A national cohort study / M. W. Gunnes [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2016. – № 3 (114). – P. 348–356.
69. Guthrie, J. A. Ultrasound diagnosis of testicular tumours presenting as epididymal disease / J. A. Guthrie, R. C. Fowler // *Clinical Radiology*. – 1992. – № 6 (46). – P. 397–400.
70. Hain, S. F. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours / S. F. Hain, M. J. O'Doherty, A. R. Timothy [et al.]. – DOI 10.1007/s002590050547 // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – № 5 (27). – P. 590–594.
71. Hale, G. R. Lymph node imaging in testicular cancer / G. R. Hale [et al.] // *Translational andrology and urology*. – 2018. – № 5 (7). – P. 864–874.
72. Hartmann, J. T. Original Paper Comparison of Histological Results from the Resection of Residual Masses at Different Sites After Chemotherapy for Metastatic Non-seminomatous Germ Cell Tumours / J. T. Hartmann [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 1997 May. – № 6 (33). – P. 843–847.
73. Hartung, T. J. Age-related variation and predictors of long-term quality of life in germ cell tumor survivors / T. J. Hartung [et al.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2016. – № 2 (34). – P. 60.e1–60.e6.
74. Hilton, S. CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria / S. Hilton [et al.] // *AJR : American journal of roentgenology*. – 1997. – № 2 (169). – P. 521–525.
75. Ho, C. K. M. Calculated free testosterone in men: comparison of four equations and with free androgen index / C. K. M. Ho [et al.]. – DOI 10.1258/ 000456306778520115 // *Ann. Clin. Biochem.* – 2006. – № 5 (43). – P. 389–397.

76. Hogeboom, W. The role of magnetic resonance imaging and computed tomography in the treatment evaluation of retroperitoneal lymph-node metastases of non-seminomatous testicular tumors / W. Hogeboom [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 1991 Jul-Aug. – № 1 (13). – P. 31–36.
77. Hsu, B. Evaluating Calculated Free Testosterone as a Predictor of Morbidity and Mortality Independent of Testosterone for Cross-sectional and 5-Year Longitudinal Health Outcomes in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project / B. Hsu [et al.] // *The Journals of Gerontology: Series A.* – 2018. – № 6 (73). – P. 729–736.
78. Huang, H. F. S. Acute and Chronic Effects of Cisplatin upon Testicular Function in the Rat / H. F. S. Huang [et al.] // *Journal of Andrology.* – 1990. – № 5 (11). – P. 436–445.
79. Huddart, R. A. 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Prediction of Relapse in Patients With High-Risk, Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Preliminary Report of MRC Trial TE22 / R. A. Huddart [et al.] ; The NCRI Testis Tumour Clinical Study Group // *Journal of Clinical Oncology.* – 2007. – № 21 (25). – P. 3090–3095.
80. Huddart, R. A. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer / R. A. Huddart [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2005. – № 2 (93). – P. 200–207.
81. Huddart, R. A. Programmed cell death in response to chemotherapeutic agents in human germ cell tumour lines / R. A. Huddart [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 1995. – № 5 (31). – P. 739–746.
82. Hudolin, T. Correlation Between Retroperitoneal Lymph Node Size and Presence of Metastases in Nonseminomatous Germ Cell Tumors / T. Hudolin [et al.] // *International Journal of Surgical Pathology.* – 2012. – № 1 (20). – P. 15–18.
83. Huyghe, E. Fertility after Testicular Cancer Treatments: Results of a Large Multicenter Study / E. Huyghe [et al.] // *Cancer.* – 2004. – № 4 (100). – P. 732–737.
84. Jacobsen, K. D. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage i: field type, testicular dose, and spermatogenesis / K. D. Jacobsen [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997 Apr 1. – № 1 (38). – P. 95–102.
85. Jankowska, M. Sexual functioning of testicular cancer survivors and their partners – A review of literature / M. Jankowska // *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy.* – 2012. – № 1 (17). – P. 54.
86. Javadpour, N. The Role of Biologic Tumor Markers in Testicular Cancer / N. Javadpour. – DOI 10.1002/cncr.1980.45.s7.1755 // *Cancer.* – 1980. – № 45, suppl. 7. – P. 1755–1761.
87. Jim, H. S. L. Posttraumatic stress and posttraumatic growth in cancer survivorship: a review / H. S. L. Jim, P. B. Jacobsen // *Cancer journal (Sudbury, Mass.).* – 2008. – № 6 (14). – P. 414–419.
88. Jones, G. Y. Searching for safety signals: the experience of medical surveillance amongst men with testicular teratomas / G. Y. Jones, S. Payne // *Psychooncology.* – 2000 Sep-Oct. – № 5 (9). – P. 385–394.
89. Jonker-Pool, G. Sexual Functioning After Treatment for Testicular Cancer-Review and Meta-Analysis of 36 Empirical Studies Between 1975–2000 / G. Jonker-Pool [et al.] // *Arch. Sex. Behav.* – 2001 Feb. – № 1 (30). – P. 55–74.
90. Keevil, B. G. Assessment of free testosterone concentration / B. G. Keevil, J. Adaway // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* – 2019. – № 190. – P. 207–211.
91. Kerie, S. Erectile dysfunction among testicular cancer survivors: A systematic review and meta-analysis / S. Kerie [et al.] // *Heliyon.* – 2021. – № 7 (7). – P. e07479.
92. Kerns, S. L. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: A multi-institutional study / S. L. Kerns [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2018. – № 15 (36). – P. 1505–1512.
93. Kim, C. Sexual Functioning among Testicular Cancer Survivors: A Case-Control Study in the U.S. / C. Kim [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research.* – 2012. – № 1 (73). – P. 68.
94. Kreydin, E. I. Testicular cancer: what the radiologist needs to know / E. I. Kreydin [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology.* – 2013. – № 6 (200). – P. 1215–1225.
95. Laguna, M. P. Testicular Cancer EAU Guidelines on 2022 / M. P. Laguna (Chair) [et al.]. – EAU, 2021.

96. Lange, P. H Serum Alpha Fetoprotein and Human Chorionic Gonadotropin in the Diagnosis and Management of Nonseminomatous Germ-Cell Testicular Cancer / P. H. Lange, K. R. McIntire, T. A. Waldmann [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1976. – Vol. 295, № 22. – P. 1237–1240.
97. Large, M. C. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates / M. C. Large, J. Sheinfeld, S. E. Eggener // *BJU International*. – 2009. – № 9b (104). – P. 1369–1375.
98. Leibovitch, I. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes / I. Leibovitch [et al.] // *J. Urol.* – 1995 Nov. – № 5 (154). – P. 1759–1763.
99. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens: Langversion 1.1 (AWMF-Registernummer: 043/049OL). – Berlin : AWMF, 2020. – 193 с. – URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (дата обращения: 13.01.2025).
100. Ljungman, L. Sexual Dysfunction and Reproductive Concerns in Young Men Diagnosed With Testicular Cancer: An Observational Study / L. Ljungman [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2019. – № 7 (16). – P. 1049–1059.
101. Maines, M. D. cis-Platinum-Mediated Decrease in Serum Testosterone is Associated with Depression of Luteinizing Hormone Receptors and Cytochrome P-450scc in Rat Testis / M. D. Maines, P. M. Sluss, M. Iscan // *Endocrinology*. – 1990. – № 5 (126). – P. 2398–2406.
102. Masterson, T. A. The Evolution and Technique of Nerve-Sparing Retroperitoneal Lymphadenectomy / T. A. Masterson [et al.] // *The Urologic clinics of North America*. – 2015. – № 3 (42). – P. 311–320.
103. Mathur, R. S. Plasma Androgens and Sex Hormone-Binding Globulin in the Evaluation of Hirsute Females / R. S. Mathur [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 1981. – № 1 (35). – P. 29–35.
104. Mead, G. M. Clinical Oncology Editorial The International Germ Cell Consensus Classification: A New Prognostic Factor-Based Staging Classification for Metastatic Germ Cell Tumours / G. M. Mead, S. P. Stenning // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. – 1997. – № 4 (9). – P. 207–209.
105. Moch, H. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours / H. Moch [et al.] // *European Urology*. – 2022. – Vol. 82, № 5. – P. 458–468.
106. Murray, M. J. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours / M. J. Murray, R. A. Huddart, N. Coleman // *Nature Reviews Urology*. 2016. – Vol. 13, № 12. – P. 715–725.
107. Nason, G. J. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience // G. J. Nason [et al.] // *Urologic oncology*. – 2020. – № 6 (38). – P. 605.e19–605.e24.
108. Nazareth, I. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer A systematic review / I. Nazareth, J. Lewin, M. King // *J. Psychosom. Res.* – 2001 Dec. – № 6 (51). – P. 735–743.
109. Nef, S. A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism / S. Nef, T. Shipman, L. F. Parada // *Developmental Biology*. – 2000. – № 2 (224). – P. 354–361.
110. Nichols, C. R. Randomized Comparison of Cisplatin and Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in Treatment of Advanced Disseminated Germ Cell Tumors / C. R. Nichols [et al.] ; An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group ; Cancer and Leukemia Group B Study // *J. Clin. Oncol.* – 1998 Apr. – № 4 (16). – P. 1287–1293.
111. Nicolai, N. A surveillance study of clinical stage i nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup / N. Nicolai, G. Pizzocaro // *J. Urol.* – 1995 Sep. – № 3 (154). – P. 1045–1049.
112. Nord, C. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer / C. Nord [et al.] // *European Urology*. – 2003. – № 3 (44). – P. 322–328.
113. O’Carrigan, B. Testosterone deficiency and quality of life in Australasian testicular cancer survivors: a prospective cohort study / B. O’Carrigan [et al.] // *Internal medicine journal*. – 2014. – № 8 (44). – P. 813–817.

114. Oldenburg, J. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / J. Oldenburg [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2022. – № 4 (33). – P. 362–375.
115. Oliver, R. T. D. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: Mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214) / R. T. D. Oliver [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – № 8 (29). – P. 957–962.
116. Ondrusova, M. Testosterone Deficiency and Bone Metabolism Damage in Testicular Cancer Survivors / M. Ondrusova [et al.] // *American Journal of Men's Health*. – 2018. – № 3 (12). – P. 628–633.
117. Oosterhuis, J. W. Human germ cell tumours from a developmental perspective / J. W. Oosterhuis, L. H. J. Looijenga // *Nature reviews. Cancer*. 2019. – № 9 (19). – P. 522–537.
118. Ozen, H. Psychosocial adjustment after testicular cancer treatment / H. Ozen [et al.] // *The Journal of Urology*. – 1998. – № 6 (159). – P. 1947–1950.
119. Pallotti, F. Long-term follow up of the erectile function of testicular cancer survivors / F. Pallotti [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – № 10.
120. Park, J. S. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality / J. S. Park [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2018. – № 37 (97).
121. Patel, H. D. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis // H. D. Patel [et al.] // *Urologic oncology*. – 2020. – № 5 (38). – P. 344–353.
122. Pedersen, A. F. Fear of recurrence and causal attributions in long-term survivors of testicular cancer / A. F. Pedersen [et al.] // *Psycho-oncology*. – 2012. – № 11 (21). – P. 1222–1228.
123. Pedersen, M. R. Elastography and diffusion-weighted MRI in patients with testicular microlithiasis, normal testicular tissue, and testicular cancer: an observational study / M. R. Pedersen [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2019. – № 4 (60). – P. 535–541.
124. Pierorazio, P. M. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review / P. M. Pierorazio [et al.] // *The Journal of urology*. – 2020. – № 5 (203). – P. 894–901.
125. Pühse, G. Chronic pain has a negative impact on sexuality in testis cancer survivors / G. Pühse [et al.] // *Journal of Andrology*. – 2012. – № 5 (33). – P. 886–893.
126. Raffo, M. Testicular Cancer Treatments and Sexuality: A Narrative Review / M. Raffo [et al.] // *Medicina (Lithuania)*. – 2024. – Vol. 60, № 4.
127. Richie, J. P. Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors? / J. P. Richie, M. B. Garnick, H. Finberg // *The Journal of urology*. – 1982. – № 4 (127). – P. 715–717.
128. Ritenour, C. W. M. Erectile Dysfunction in Male Survivors of Childhood Cancer – A Report From the Childhood Cancer Survivor Study / C. W. M. Ritenour [et al.] // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2016. – № 6 (13). – P. 945–954.
129. Rocher, L. Characterization of Testicular Masses in Adults: Performance of Combined Quantitative Shear Wave Elastography and Conventional Ultrasound / L. Rocher [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2019. – № 3 (45). – P. 720–731.
130. Rosen, R. C. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction / R. C. Rosen [et al.] // *Urology*. – 1997 Jun. – № 6 (49). – P. 822–830.
131. Rosner, W. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement / W. Rosner [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – № 2 (92). – P. 405–413.
132. Rossen, P. B. Health-related quality of life in long-term survivors of testicular cancer / P. B. Rossen [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2009. – № 27 (35). – P. 5993–5999.
133. Rossen, P. Sexuality and body image in long-term survivors of testicular cancer / P. Rossen [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2012. – № 4 (48). – P. 571–578.

134. Rudberg, L. Health-Related Quality of Life in Survivors of Testicular Cancer 3 to 13 Years After Treatment / L. Rudberg, S. Nilsson, K. Wikblad // *Journal of Psychosocial Oncology*. – 2000. – № 3 (18). – P. 19–31.
135. Ruf, C. G. Testicular germ cell tumours' clinical stage I: comparison of surveillance with adjuvant treatment strategies regarding recurrence rates and overall survival – a systematic review / C. G. Ruf [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2022. – № 12 (40). – P. 2889–2900.
136. Sadovsky, R. Cancer and sexual problems / R. Sadovsky [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2010. – № 1 Pt 2 (7). – P. 349–373.
137. Schepisi, G. Psychosocial issues in long-term survivors of testicular cancer / G. Schepisi [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019 Feb 25. – № 10. – P. 113.
138. Seitz, D. C. M. Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence / D. C. M. Seitz [et al.] // *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). – 2010. – № 9 (46). – P. 1596–1606.
139. Sharpe, R. M. Topic 3.4 Male reproductive disorders and the role of endocrine disruption: Advances in understanding and identification of areas for future research / R. M. Sharpe, N. E. Skakkebaek // *Pure and Applied Chemistry* January. – 2003. – № 75. – P. 11–12.
140. Siafaka, V. Personality factors associated with psychological distress in testicular cancer survivors / V. Siafaka [et al.] // *Journal of Personality Assessment*. – 2008. – № 4 (90). – P. 348–355.
141. Siddiqui, B. A. Systemic therapy for primary and extragonadal germ cell tumors: Prognosis and nuances of treatment / B. A. Siddiqui [et al.] // *Translational Andrology and Urology*. – 2020. – Vol. 9. – P. 56–65.
142. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2022 / R. L. Siegel [et al.] // *CA : A cancer journal for clinicians*. – 2022. – № 1 (72). – P. 7–33.
143. Skakkebaek, N. E. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects / N. E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, K. M. Main // *Human reproduction* (Oxford, England). – 2001. – № 5 (16). – P. 972–978.
144. Skoogh, J. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: A population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors / J. Skoogh [et al.] // *International Journal of Andrology*. – 2011. – № 2 (34). – P. 183–192.
145. Smith, A. B. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors / A. B. Smith C. Rutherford, P. Butow [et al.] // *Psychooncology*. – 2018. – № 4 (27). – P. 1129–1137.
146. Smith, A. B. The prevalence, severity, and correlates of psychological distress and impaired health-related quality of life following treatment for testicular cancer: a survivorship study / A. B. Smith [et al.] // *Journal of Cancer Survivorship*. – 2016. – № 2 (10). – P. 223–233.
147. Smith, A. W. Health-related quality of life of adolescent and young adult patients with cancer in the United States: the Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience study / A. W. Smith [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2013. – № 17 (31). – P. 2136–2145.
148. Smith, A. W. Understanding care and outcomes in adolescents and young adult with Cancer: A review of the AYA HOPE study / A. W. Smith [et al.] // *Pediatric. blood & cancer*. – 2019. – № 1 (66).
149. Sohaib, S. A. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours / S. A. Sohaib [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2009. – № 4 (64). – P. 362–367.
150. Sohaib, S. A. The role of imaging in the diagnosis, staging, and management of testicular cancer / S. A. Sohaib, D. M. Koh, J. E. Husband // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2008. – № 2 (191). – P. 387–395.
151. Spermon, J. R. Fertility in men with testicular germ cell tumors / J. R. Spermon [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2003. – № 3 (79). – P. 1543–1549.
152. Spermon, J. R. The role of 18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours / J. R. Spermon [et al.] // *BJU Int*. – 2002 Apr. – № 6 (89). – P. 549–556.

153. Sprauten, M. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors / M. Sprauten [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – № 6 (32). – P. 571–578.
154. Strohmeyer, T. Value of Computed Tomography in the Staging of Testicular Tumors / T. Strohmeyer [et al.] // *Urol. Int.* – 1988. – № 4 (43). – P. 198–200.
155. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung [et al.] // *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – № 3 (71). – P. 209–249.
156. Tal, R. Erectile dysfunction in men treated for testicular cancer / R. Tal [et al.] // *BJU International*. – 2014. – № 6 (113). – P. 907–910.
157. Tasdemir, C. Erectile dysfunction in testicular cancer patients treated with chemotherapy / C. Tasdemir [et al.] // *Andrologia*. – 2012. – № 4 (44). – P. 226–229.
158. Thompson, P. I. Disease Relapse in Patients With Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumor of the Testis on Active Surveillance / P. I. Thompson, J. Nixon, V. J. Harvey // *J. Clin. Oncol.* – 1988 Oct. – № 6 (10). – P. 1597–1603.
159. Tsili, A. C. When to ask for an MRI of the scrotum / A. C. Tsili [et al.] // *Andrology*. – 2021. – № 5 (9). – P. 1395–1409.
160. Ussher, J. M. Threat of biographical disruption: The gendered construction and experience of infertility following cancer for women and men / J. M. Ussher [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – № 1 (18). – P. 1–17.
161. van Basten, J. P. Sexual functioning in testosterone-supplemented patients treated for bilateral testicular cancer / J. P. van Basten [et al.] // *Br. J. Urol.* – 1997 Mar. – № 3 (79). – P. 461–467.
162. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck, J. M. Kaufman // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1999. – № 10 (84). – P. 3666–3672.
163. Vignera, S. La Testicular microlithiasis: Analysis of prevalence and associated testicular cancer in central-eastern Sicilian andrological patients / S. La Vignera [et al.] // *Andrologia*. – 2012. – № 1 (44, suppl.). – P. 295–299.
164. Walsh, J. S. Testosterone replacement in young male cancer survivors: A 6-month double-blind randomised placebo-controlled trial / J. S. Walsh [et al.] // *PLoS medicine*. – 2019. – № 11 (16).
165. Wiechno, P. The quality of life and hormonal disturbances in testicular cancer survivors in Cisplatin era / P. Wiechno [et al.] // *European urology*. – 2007. – № 5 (52). – P. 1448–1455.
166. Williams, S. D. Brain metastases in disseminated germinal neoplasms: incidence and clinical course / S. D. Williams, L. H. Einhorn // *Cancer*. – 1979 Oct. – № 4 (44). – P. 1514–1516.
167. Wohlfahrt-Veje, C. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems / C. Wohlfahrt-Veje, K. M. Main, N. E. Skakkebaek // *Clinical endocrinology*. – 2009. – № 4 (71). – P. 459–465.
168. Workshop on Genitourinary Cancer Immunology, Iowa City, Iowa, August 30-September 1, 1976 / ed. U. U. Bonny. – Bethesda, Md. : National Cancer Institute, 1978. – (NCI Monographs; № 49). – 400 p. – DHEW Publication No. (NIH) 78-1467/.
169. Wortel, R. C. Orchiectomy and Radiotherapy for Stage I-II Testicular Seminoma: A Prospective Evaluation of Short-Term Effects on Body Image and Sexual Function / R. C. Wortel, W. G. Alemayehu, L. Incrocci // *Journal of Sexual Medicine*. – 2015. – № 1 (12). – P. 210–218.
170. Yagil, Y. Role of Doppler Ultrasonography in the Triage of Acute Scrotum in the Emergency Department / Y. Yagil [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2010. – № 1 (29). – P. 11–21.
171. Zengerling, F. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance – A systematic review / F. Zengerling [et al.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 448–458.

Приложение А
(справочное).
Международный индекс эректильной функции (МИЭФ)

Таблица А.1 – Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [Rosen R.C.et al., 1997]

1. В течение последних 4 недель, как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности?					
Не было сексуальной активности	Почти никогда или никогда	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)	Иногда (около половины)	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
0	1	2	3	4	5
2. В течение последних 4 недель, когда Вы достигали эрекции при сексуальной стимуляции, как часто Ваша эрекция была достаточной для введения полового члена во влагалище?					
Не было сексуальной активности	Почти никогда или никогда	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)	Иногда (около половины)	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
0	1	2	3	4	5
3. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии ввести половой член (войти) во влагалище партнерши?					
Не было сексуальной активности	Почти никогда или никогда	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)	Иногда (около половины)	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
0	1	2	3	4	5
4. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии сохранить эрекцию после введения полового члена во влагалище партнерши?					
Не было сексуальной активности	Почти никогда или никогда	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)	Иногда (около половины)	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
0	1	2	3	4	5
5. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как трудно Вам было сохранить эрекцию до конца полового акта?					
Не было попыток проведения полового акта	Исключительно трудно	Очень трудно	Трудно	Не очень трудно	Совсем не трудно
0	1	2	3	4	5
6. В течение последних 4 недель, сколько раз Вы предпринимали попытку проведения полового акта?					
Не было попыток	Одну-две попытки	Три-четыре попытки	Пять-шесть попыток	Семь-десять попыток	Одиннадцать или более
0	1	2	3	4	5

Продолжение таблицы А.1

7. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытку проведения полового акта, как часто Вы были удовлетворены?					
Не было попыток проведения полового акта	Почти никогда или никогда	Несколько раз (гораздо меньше, чем половину)	Иногда (около половины)	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)	Почти всегда или всегда
0	1	2	3	4	5
8. В течение 4 недель, насколько Вы были удовлетворены половым актом?					
Не было попыток проведения полового акта	Не получил удовлетворения	Не очень большое удовлетворение	Достаточное удовлетворение	Большое удовлетворение	Очень сильное удовлетворение
0	1	2	3	4	5
9. В течение последних 4 недель, при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто у Вас происходила эякуляция?					
Не было попыток проведения сексуальной стимуляции или полового акта	Почти всегда или никогда.	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)	Иногда (около половины)	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)	Почти всегда или всегда
0	1	2	3	4	5
10. В течение последних 4 недель, при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто Вы испытывали оргазм (с или без эякуляции?)					
Не было попыток проведения сексуальной стимуляции или полового акта.	Почти всегда или никогда.	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев).	Иногда (около половины).	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине).	Почти всегда или всегда.
0	1	2	3	4	5
11. В течение последних 4 недель, как часто Вы испытывали сексуальное желание?					
Почти никогда или никогда.	Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев).	Иногда (около половины).	В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине).	Почти всегда или всегда.	
1	2	3	4	5	
12. В течение последних 4 недель, какова Ваша оценка уровня Вашего сексуального желания?					
Очень низкий или совсем отсутствует.	Низкая.	Средняя.	Высокая.	Очень высокая.	
1	2	3	4	5	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5
13. В течение последних 4 недель, насколько Вы в целом удовлетворены сексуальной жизнью?				
Очень не удовлетворён.	Не удовлетворён.	В равной степени удовлетворен и не удовлетворён.	Достаточно удовлетворен.	Полностью удовлетворен.
1	2	3	4	5
14. В течение последних 4 недель, насколько Вы удовлетворены сексуальными отношениями с партнершей?				
Очень неудовлетворен.	Не удовлетворен.	В равной степени удовлетворен и не удовлетворён.	Достаточно удовлетворен.	Полностью удовлетворен.
1	2	3	4	5
15. В течение последних 4 недель, как Вы оцениваете свою уверенность в возможности достигать и сохранять эрекцию?				
Очень низко.	Низко.	Средне.	Высоко.	Очень высоко.
1	2	3	4	5

Приложение Б
(справочное).
Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ)

Таблица Б.1 – Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ)

В течение последнего месяца как часто у Вас возникало желание иметь половое сношение (независимо от эрекции)?					
Не возникло	1-2 раза	3-4 раза	2-3 раза в неделю	Почти ежедневно	Ежедневно
0	1	2	3	4	5
В течение последнего месяца как часто у Вас возникали спонтанные (не связанные с половой активностью) эрекции?					
Не возникали	Несколько раз	2-3 раза в неделю	4-5 раз в неделю	Ежедневно	Ежедневно многократно
0	1	2	3	4	5
Когда Вы в последний раз совершали или были способны совершить повторное половое сношение в течение суток?					
Никогда	В возрасте 25–35 лет	В возрасте 36–50 лет	Способен в настоящее время	Практикую эпизодически	Практикую постоянно
0	1	2	3	4	5
Каково Ваше настроение перед сношением в течение последнего месяца?					
Из-за страха неудачи попыток не предпринимал	Из-за неуверенности ишу предлог уклониться от сношения	Испытывал неуверенность, но от попыток не уклонялся	Неуверенности почти не испытывал	Неуверенности нет	Жду наслаждения
0	1	2	3	4	5
Сколько попыток иметь половое сношение Вам удалось в течение последнего месяца?					
Ни одной	Меньше половины	В большинстве случаев была попытка	Для её возникновения требовалась активная стимуляция	Подавляющее большинство	Все
0	1	2	3	4	5
Какова была эрекция при половых сношениях в течение последнего месяца?					
Отсутствовала	В большинстве случаев была недостаточной для введения полового члена, пропадала перед введением или во время акта	Для ее возникновения требовалась активная стимуляция, была неполной, но обычно достаточной для сношения	Была иногда неполной, но вполне достаточной для сношения	Была полной за редким исключением	Всегда была полной
0	1	2	3	4	5

Продолжение таблицы Б.1

Какова была продолжительность половых сношений в течение последнего месяца?					
Нельзя определить из-за отсутствия семяизвержения при сношениях	Более 15 мин. (не прекращалось)	Явно излишняя или около 30 секунд	Излишняя или около 3 минут	От 3 до 6 минут	Могу её регулировать
0	1	2	3	4	5
Каково было семяизвержение в течение последнего месяца?					
Оно отсутствовало при сношениях	Наступало не при каждом сношении	Низкоинтенсивным (вытекание эякулята) или болезненным	Умеренно интенсивным	Интенсивным	Крайне интенсивным
Каково было семяизвержение в течение последнего месяца?					
Каков был оргазм в течение последнего месяца?					
Он отсутствовал при семяизвержении	Наступал не при каждом семяизвержении	Низкоинтенсивным	Умеренно интенсивным	Интенсивным	Крайне интенсивным
Сколько завершённых (независимо от качества) половых сношений Вы имели в течение последнего месяца?					
Ни одного	От 1 до 3 раз	1-2 раза в неделю	2-3 раза в неделю	3-4 раза в неделю	Ежесуточно
0	1	2	3	4	5
Сколько у Вас произошло семяизвержений (при сношении, поллюции, онанизме и др.) в течение последнего месяца?					
Ни одного	От 1 до 3 раз	1-2 раза в неделю	2-3 раза в неделю	3-4 раза в неделю	Ежесуточно
0	1	2	3	4	5
Как давно наблюдается у Вас расстройство половой функции?					
С начала половой жизни	От 10 до 20 лет	От 1 года до 10 лет	Не отмечаю существенного расстройства	Не отмечаю какого-либо расстройства	Не задумывался о возможности расстройства
0	1	2	3	4	5
Как Вы оцениваете свою половую потенцию за последний месяц?					
Полностью отсутствовала	Неудовлетворительно	Удовлетворительно	Хорошо	Хорошо / отлично	Отлично
0	1	2	3	4	5

Таблица Б.2 – Возрастные нормативы шкалы МКФ

Возраст	Баллы	Макс. Сумма баллов	Составляющая копулятивного цикла				Состояние копулятивной функции в целом (10, 11, 12)
			Психическая (4, 5)	Нейрогуморальная (1, 2, 3)	Эрекционная (2, 3, 6)	Эякуляторная (7, 8, 9)	
Юноши или сильная половая конституция	5	60	10	15	15	15	15
20–35 лет	4	48	8	12	12	12	12
36–50 лет	3	36	6	9	9	9	9
51–65 лет	2	24	4	6	6	6	6
Старше 65 лет	1	12	2	3	3	3	3

Приложение В
(справочное).
Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Таблица В.1 – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)			
Я испытываю напряжение, мне не по себе			
все время	часто	время от времени, иногда	совсем не испытываю
3	2	1	0
Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться			
определенно это так, и страх очень велик	да, это так, но страх не очень велик	иногда, но это меня не беспокоит	совсем не испытываю
3	2	1	0
Беспокойные мысли крутятся у меня в голове			
постоянно	большую часть времени	время от времени и не так часто	только иногда
3	2	1	0
Я легко могу присесть и расслабиться			
совсем не могу	лишь изредка, это так	наверно, это так	определенно, это так
3	2	1	0
Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь			
очень часто	часто	иногда	совсем не испытываю
3	2	1	0
Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться			
определенно, это так	наверно, это так	лишь в некоторой степени, это так	совсем не испытываю
3	2	1	0
У меня бывает внезапное чувство паники			
очень часто	довольно часто	не так уж часто	совсем не бывает
3	2	1	0
Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)			
1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство			
это совсем не так	лишь в очень малой степени, это так	наверное, это так	определенно, это так
3	2	1	0

Продолжение таблицы В.1

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное			
совсем не способен	лишь в очень малой степени, это так	наверное, это так	определенно, это так
3	2	1	0
3. Я испытываю бодрость			
совсем не испытываю	очень редко	иногда	практически все время
3	2	1	0
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно			
практически все время	часто	иногда	совсем нет
3	2	1	0
5. Я не слежу за своей внешностью			
определенно, это так	я не уделяю этому столько времени, сколько нужно	может быть, я стал меньше уделять этому времени	я слежу за собой так же, как и раньше
3	2	1	0
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения			
совсем так не считаю	значительно меньше, чем обычно	да, но не в той степени, как раньше	точно так же, как и обычно
3	2	1	0
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы			
очень редко	редко	иногда	часто
3	2	1	0