

Сохранение фертильности пациентов с герминогенными опухолями яичка: онкологические, юридические и религиозные аспекты

Э.М. Мамижев¹, Т.Х. Кемрюгов², Б.И. Асланов³, Д.В. Некрасов¹, О.В. Лавринович¹, Д.И. Румянцева¹, А.К. Носов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет»; Россия, 196601 Санкт-Петербург, Пушкин, Петербургское шоссе, 2

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев mamijev@mail.ru

Показатели выживаемости онкологических пациентов продолжают неуклонно расти благодаря повышению эффективности проводимых методов лечения. Однако, несмотря на достижение значительных онкологических результатов, не стоит забывать и о качестве жизни данной когорты пациентов, в частности тех, кто подвергается гонадотоксической терапии рака с развитием преждевременной недостаточности яичников у женщин и азооспермии у мужчин. Сохранение фертильности как у женщин, так и у мужчин онкологического профиля в настоящее время возможно и должно быть интегрировано на всех уровнях оказания медицинской помощи. Цель данного обзора – отражение темы фертильности лиц мужского пола, подвергшихся лечению по поводу онкологического заболевания, во всех аспектах жизни.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, фертильность, криоконсервация

Для цитирования: Мамижев Э.М., Кемрюгов Т.Х., Асланов Б.И. и др. Сохранение фертильности пациентов с герминогенными опухолями яичка: онкологические, юридические и религиозные аспекты. Онкоурология 2023;19(1):115–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-115-128

Preservation of fertility in patients with testicular germ cell tumors: oncological, legal, and religious aspects

E.M. Mamizhev¹, T.Kh. Kemryugov², B.I. Aslanov³, D.V. Nekrasov¹, O.V. Lavrinovich¹, D.I. Rumyantseva¹, A.K. Nosov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

³Saint Petersburg State Agrarian University; 2 Peterburgskoe Shosse, Pushkin, Saint Petersburg 196601, Russia

Contacts: Eldar Muhamedovich Mamizhev mamijev@mail.ru

Survival rates for cancer patients continue to steadily increase due to improvement of effectiveness of current treatments. However, despite significant oncological results, one should not forget about the quality of life of this cohort of patients, in particular those who undergo gonadotoxic cancer therapy with development of premature ovarian failure in women and azoospermia in men. Preservation of fertility in both women and men with cancer is currently possible and should be integrated at all levels of cancer care. In this regard, the main purpose of this review is to consider the topic of fertility in men treated for cancer in the context of various aspects of human life.

Keywords: germ cell tumor, fertility, cryopreservation

For citation: Mamizhev E.M., Kemryugov T.Kh., Aslanov B.I. et al. Preservation of fertility in patients with testicular germ cell tumors: oncological, legal, and religious aspects. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):115–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-115-128

Введение

Показатели выживаемости онкологических пациентов продолжают неуклонно расти благодаря повышению эффективности проводимых методов лечения. Однако, несмотря на достижение значительных онкологических результатов, не стоит забывать и о качестве жизни данной когорты пациентов, в частности тех, кто подвергается гонадотоксической терапии рака с развитием преждевременной недостаточности яичников у женщин и азооспермии у мужчин. Сохранение фертильности как у женщин, так и у мужчин онкологического профиля в настоящее время возможно и должно быть интегрировано на всех уровнях оказания медицинской помощи.

В связи с этим основной целью данного обзора являлось отражение темы фертильности лиц мужского пола, подвергшихся лечению по поводу онкологического заболевания.

Любое современное общество признает здоровье человека главной ценностью как для государства, так и для личности. Следует отметить, что субъективно правосознание граждан эпохи Советского Союза было намного выше, чем сегодня. Статья 3 Основ законодательства СССР гласила, что граждане имеют право на охрану здоровья. Это право обеспечивается бесплатной квалифицированной медицинской помощью, оказываемой государственными учреждениями здравоохранения; расширением сети учреждений для лечения и укрепления здоровья граждан; развитием и совершенствованием техники безопасности и производственной санитарии; проведением широких профилактических мероприятий; мерами по оздоровлению окружающей среды; особой заботой о здоровье подрастающего поколения, включая запрещение детского труда, не связанного с обучением и трудовым воспитанием; развертыванием научных исследований, направленных на предупреждение и снижение заболеваемости, на обеспечение долголетней активной жизни граждан [1].

Забота о здоровье – социальная установка вести себя определенным образом по отношению к собственному здоровью, ориентируясь на контекст. Такую установку еще называют аттитюдом. Аттитюд предполагает 3 компонента: осознанное мнение, эмоциональное отношение и поведение. Например, человек имеет позитивный аттитюд по отношению к вакцинации. Это значит, что у него есть накопленные знания о ценности вакцин, и он, скорее всего, испытает радость, узнав об изобретении важной вакцины, и при благоприятном

стечении обстоятельств постарается провести вакцинацию в положенное время. Забота о здоровье предполагает внимание к здоровью (человек должен быть озабочен собственным здоровьем, обращать внимание на свое психическое, социальное и физическое состояние, формировать мнение по поводу него), понимание здоровья как ценности (человек должен испытывать положительные эмоции, повышая качество своего здоровья и расширяя свои возможности, а не просто избавляясь от конкретных заболеваний), формирование правильного образа жизни (человек должен придерживаться практик, распределенных во времени, направленных на укрепление здоровья). Здоровье – это точка приложения усилий, оно не может сформироваться сию секунду, это ресурс, который стоит накапливать.

Сегодня данные нормы пережили колоссальную трансформацию и нашли свое отражение в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 27 этого закона, в свою очередь, гласит:

1. Граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья (забота о здоровье становится обязанностью гражданина и требует определенных действий от личности).
2. Граждане в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации, обязаны проходить медицинские осмотры, а граждане, страдающие заболеваниями, представляющими опасность для окружающих, в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации, обязаны проходить медицинское обследование и лечение, а также заниматься профилактикой этих заболеваний.
3. Граждане, находящиеся на лечении, обязаны соблюдать режим лечения, в том числе определенный на период их временной нетрудоспособности, и правила поведения пациента в медицинских организациях.

Именно непонимание и несоблюдение этих норм делает медицинский персонал особо уязвимым. Низкий уровень правосознания и пренебрежительное отношение к здоровью трансформируются в перекалывание ответственности с себя на работников практического звена здравоохранения, что подтверждается сегодня огромным количеством административных и уголовных дел по отношению к медицинскому персоналу в России. При описании заботы о здоровье стоит упомянуть концепт «локус контроля». Забота о здоровье ориентируется на внутренний локус контроля, когда человек понимает,

что сам отвечает за свое тело и здоровье в соответствии с контекстом и различными ситуациями. Зачастую врачи проделывают огромную работу по сбору информации, изучению болезней и синтезу методик по профилактике и лечению различных заболеваний, но все это может обернуться провалом, если пациент пренебрежительно относится к своему здоровью.

Одним из таких аспектов является проблема сохранения фертильности у пациентов с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ), большая часть которых достаточно молоды и не реализованы репродуктивно.

По оценкам специалистов, около 15–20 % пар во всем мире не могут зачать ребенка после 12 мес регулярных половых актов [2, 3]. Одной из причин этого является мужское бесплодие. Опубликованные обзоры литературы имеют ограниченные сведения о распространенности мужского бесплодия в мире, поскольку в ряде стран установленные этнические и культурные традиции могут препятствовать сбору и получению точных статистических данных. Кроме этого, в настоящее время полигамия зачастую считается не только формой брачного союза между мужчиной и женщиной, но и в ряде некоторых стран нередко расценивается как возможность преодоления бесплодия путем увеличения вероятности рождения ребенка. Также множество исследований, посвященных изучению мужской infertility, представлены только мужчинами, обратившимися за медицинской помощью по лечению бесплодия, данные когорты пациентов не являются репрезентативными для большей части бесплодных мужчин. Это приводит к занижению данных о распространенности мужского бесплодия и сохранению маскулинной идентичности мужчины в глазах общества [4].

Поэтому мужское бесплодие следует отнести к глобальной и злободневной проблеме, требующей незамедлительных действий не только со стороны медицинских работников, но и общества в целом.

С 1 января 2021 г. действует обновленный Приказ Минздрава Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», согласно которому в целях сохранения фертильности пациентам онкологического профиля перед химио- и лучевой терапией показана криоконсервация биоматериалов [5]. Консультирование пациента врачом-онкологом включает обследование, гистологическую верификацию диагноза, интерпретацию визуальных методов исследования, что позволяет установить степень распространения опухолевого процесса, составить мнение о прогнозе заболевания, поставить клинический диагноз, а также провести оценку гонадотоксичности планируемой специализированной терапии, степени заинтересованности в реализации репродуктивной функции и определить необходимость направления к репродуктологу.

Консультирование пациента репродуктологом включает оценку репродуктивного потенциала, предоставление информации о возможных вариантах сохранения фертильности, составление и реализацию индивидуальной программы сохранения фертильности без отрицательного влияния на злокачественный процесс и с учетом безопасной отсрочки старта специализированной терапии. Значимым фактом является не только сохранение биологического материала в целях реализации репродуктивной функции после лечения, но и обеспечение быстрого начала онкологической терапии, коррекция побочных эффектов, в том числе половой дисфункции, своевременное назначение контрацепции. В этом аспекте консультирование репродуктологом приобретает более широкое значение и должно также проводиться параллельно динамическому наблюдению после окончания онкологической терапии, если пациент в данный момент не желает заводить детей. Предоставление информации онкологическим пациентам репродуктивного возраста о возможности реализации своих прав по сохранению фертильности должно стать обязательным, подразумевая высокую приверженность к радикальному лечению и возможность иметь семью в будущем, нивелируя потенциально большое количество побочных эффектов от проводимой терапии [6].

Оценка мужского здоровья состоит в определении потенциально обратимых эффектов гонадотоксичной терапии, поддающихся коррекции вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), необратимых эффектов (возможна донорская инсеминация спермы для зачатия), опасных для жизни или здоровья состояний, которые могут лежать в основе бесплодия и требуют медицинской помощи, и наличия генетических аномалий, способных повлиять на здоровье ребенка, если будут использоваться ВРТ. Своевременное прогнозирование, выявление, профилактика и лечение обратимых состояний помогут повысить мужскую фертильность, а обнаружение неизлечимых последствий избавит пары от мучений, связанных с потенциально безуспешными методами лечения. Кроме того, выявление генетических причин мужского бесплодия позволит парам быть информированными о возможности передачи генетических аномалий их детям. Также необходимо помнить, что мужское бесплодие может быть проявлением потенциально опасного для жизни заболевания, такого как ГОЯ, несвоевременная диагностика которой может иметь серьезные последствия, вплоть до летального исхода [7].

Связь риска бесплодия с герминогенной опухолью яичка

Варикоцеле встречается примерно у 15 % всего мужского населения и в анамнезе у 40 % бесплодных мужчин. В 85 % случаев варикоцеле бывает левосторонним, в 15 % — двусторонним либо правосторонним

[8, 9]. Однако в ретроспективном исследовании с участием более 4000 мужчин с варикоцеле (в 8 % случаев правосторонним) продемонстрировано отсутствие различий в диагностике ГОЯ на основе латеральности варикоцеле ($p = 0,313$). При этом рак был диагностирован у 2,67 % пациентов с правосторонним варикоцеле, у 1,63 % – с левосторонним и у 2,15 % – с двусторонним [10]. В крупнейшем из последних метаанализов J. Wang и соавт. продемонстрировали более высокие показатели беременности у женщин, чьи мужчины получили своевременное лечение варикоцеле, по сравнению с теми, у кого отсутствовало лечение. Частота беременности у женщин, чьи мужчины не получали лечения, составила 17 %, а в паре, в которой мужчина перенес субингвинальную микрохирургическую варикоцелэктомия, – 42 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 26–61 %), паховую варикоцелэктомия – 37 % (95 % ДИ 22–58 %), паховую микрохирургическую варикоцелэктомия – 35 % (95 % ДИ 21–54 %). Однако подобные данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку метаанализ включал исследования с нерандомизированным дизайном и выборочной отчетностью о результатах [11].

Аномалии яичек, такие как крипторхизм, повышают риск развития бесплодия. Около 10 % мужчин с признаками инфертильности имеют в анамнезе неопущение яичка и орхидопекию, 20–27 % – азооспермию и 3–8 % – олиготератоастеноспермию; в данной когорте относительный риск развития злокачественных новообразований яичка в 4–9 раз больше, чем в популяции здоровых мужчин [12]. У новорожденных частота развития крипторхизма составляет 2,4–5 %, причем чаще наблюдается у недоношенных детей [13, 14].

В некоторых исследованиях продемонстрирована прямая корреляционная связь длительности крипторхизма с риском развития тестикулярного рака. Шведская группа исследователей под руководством A. Pettersson провела когортное исследование с участием 16 983 мужчин, которые были подвергнуты хирургическому лечению крипторхизма. Выявлено 56 случаев рака яичка за период наблюдения. Относительный риск рака яичка у тех, кто перенес орхиопекию до достижения 13-летнего возраста, составил 2,23 (95 % ДИ 1,58–3,06), у тех, кто лечился в возрасте 13 лет и старше, – 5,40 (95 % ДИ 3,20–8,53). Однако в ряде некоторых работ не удалось найти корреляции времени операции с риском развития ГОЯ [15, 16].

Несмотря на улучшение показателей фертильности у взрослых мужчин, перенесших хирургическую коррекцию крипторхизма в младенчестве, бесплодие остается нерешенной проблемой. После операции 80 % мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе и 30 % мужчин с односторонним крипторхизмом имеют аномальное количество сперматозоидов [17]. При этом количество исследований, посвященных изучению

механизмов развития ГОЯ у пациентов с крипторхизмом, ограничено. Представлены теории о нарушении процессов дифференцировки сперматогониев, исключении сигнальных путей, накоплении дополнительных мутаций, что приводит к смещению от сперматогенеза к преднеопластическим состояниям [18].

Стоит отметить, что по мере увеличения количества исследований, посвященных изучению бесплодия, стало появляться больше работ, в которых подтверждается развитие бесплодия как раннего предиктора злокачественности. Взаимосвязь между мужским бесплодием и ГОЯ является многофакторной и представлена сочетанием гормональных нарушений в процессе эмбриогенеза, сбоям модуляции первичных зародышевых клеток, дифференцировкой мезенхимальных клеток и клеток Сертоли, что приводит к нарушению стероидогенеза и сперматогенеза, создавая в совокупности предрасположенность к бесплодию и тестикулярному раку [19].

J.D. Raman и соавт. провели ретроспективное исследование с участием 3800 мужчин, получивших лечение по поводу бесплодия. У 10 пациентов в спермограмме была выявлена олигоспермия или азооспермия тяжелой степени с сопутствующими дефектами подвижности или морфологии сперматозоидов и диагностирована ГОЯ по данным контрольных обследований. Анализ баз данных показал, что заболеваемость ГОЯ у пациентов всех возрастов и рас составляет 5,1 на 100 тыс. мужского населения. В исследуемой группе частота рака яичка составила 10,6 на 100 тыс. мужского населения [20].

В крупном датском когортном исследовании, включившем 32 442 мужчины, сдавших спермограмму в период с 1963 по 1995 г., продемонстрировано, что среди мужчин, имевших аномалии спермы, был увеличен риск развития ГОЯ по сравнению с населением Дании в целом (стандартизованное отношение заболеваемости (standardized incidence ratio (SIR)) 1,6; 95 % ДИ 1,3–1,9) [21].

В когортном ретроспективном исследовании, проведенном T.J. Walsh и соавт., у 22 562 пар, у которых был подтвержден мужской фактор бесплодия, риск развития рака яичка у мужчин сравнивали с таковым у мужчин в общей популяции без данного фактора. Многопараметрический анализ заболеваемости раком яичка показал более высокий риск развития рака яичка у мужчин с бесплодием (SIR 2,8; 95 % ДИ 1,5–4,8) [22].

В ретроспективном когортном исследовании штата Юта с участием 20 433 мужчин получен повышенный риск развития рака яичка у лиц с олигозооспермией по данным спермограммы (относительный риск 11,9). Также было обнаружено, что мужчины с самым низким квартилем по уровню подвижности, жизнеспособности, морфологии или общего количества подвижных форм сперматозоидов имеют более высокий риск развития рака яичка [23].

Связь мужского бесплодия с ГОЯ подчеркивается и в других исследованиях, показавших, что братья мужчин

с диагнозом рака яичка также могут иметь сниженную фертильность и повышенный риск развития ГОЯ [24].

Статистически подтвержденная ассоциация мужской инфертильности с раком яичка неувидительна, поскольку сперматогенез и опухолевый процесс являются одними из самых высокопроизводительных в организме человека. Несмотря на то что частота встречаемости ГОЯ составляет всего 1 %, это наиболее распространенный вид рака, диагностируемый у лиц мужского пола в возрасте 15–35 лет [25].

В России за последние 10 лет не отмечено существенного роста частоты выявления ГОЯ. В 2019 г. было диагностировано 1540 новых случаев ГОЯ [26]. Несмотря на агрессивное течение заболевания, при своевременной комбинированной терапии 5-летняя выживаемость без прогрессирования и 5-летняя общая выживаемость пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза приближаются к 90 %, а группы неблагоприятного прогноза – к 70 % [27, 28]. Таким образом, возраст манифестации заболевания совпадает с пиком репродуктивного возраста мужчин, желающих реализовать репродуктивную функцию. Длительные выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость обуславливают необходимость своевременного использования репродуктивных технологий, что позволит приблизить качество жизни таких пациентов после проведенного лечения к уровню до развития заболевания.

Значимость использования репродуктивных технологий подчеркивает тот факт, что особое беспокойство у молодых мужчин оказывает сохранение возможности репродуктивной способности после проведенного лечения [29]. С учетом улучшения онкологических показателей за последние десятилетия основным вектором исследований становится рассмотрение физических и психологических особенностей пациентов [30]. Потеря фертильности является разрушительным эмоциональным воздействием для молодых лиц, борющихся с онкологическим заболеванием [31–33]. Цитостатические противоопухолевые препараты кроме ингибирования роста опухолевых клеток приводят к нарушению дифференцировки и пролиферации всех быстроделющихся клеток организма, в том числе участвующих в сперматогенезе [34]. Несмотря на то что риск развития бесплодия, связанного с проводимым онкологическим лечением, зависит от множества факторов, таких как режим химиотерапии, возраст пациента, сопутствующие заболевания, наибольший гонадотоксичный эффект оказывают химио- и лучевая терапия.

Онколог, назначающий цитостатические препараты, несет ответственность за информирование о риске бесплодия до начала лечения, направление к репродуктологу для решения вопроса о сохранении фертильности и должен обсуждать альтернативные стратегии лечения, если таковые применимы. Тем не менее в ряде иссле-

дований показано, что предоставление информации о возможных проблемах фертильности воспринимается пациентами неверно и врачи-онкологи не обладают достаточными знаниями о рисках нарушения фертильности и вариантах ее сохранения [35]. В результате информация предоставляется несвоевременно или не предоставляется вообще [36–38]. Во время постановки онкологического диагноза зачастую вопросы фертильности опускаются из обсуждения, перевешиваются вниманием к излечению и выживанию. Тем не менее в нескольких исследованиях продемонстрирован повышенный психологический стресс, обусловленный утраченной фертильностью, у пациентов, находящихся под динамическим наблюдением после комбинированного лечения по поводу ГОЯ. Это объясняет, что консультация репродуктолога по сохранению фертильности до начала лечения по сравнению с консультацией только врача-онколога связана с лучшим психологическим здоровьем пациентов [39]. В Нидерландах среди медицинского общества онкологов был проведен опрос об информированности сохранения фертильности у онкологических пациентов репродуктивного возраста. Из 392 участников анкету заполнили 120 (30,6 %). Большинство (93,2 %) онкологов были убеждены, что обсуждение влияния лечения рака на фертильность является их обязанностью, но 68,3 % врачей обсуждали эту тему лишь частично. При этом врачи-онкологи, работающие в больницах общего профиля, реже обсуждали вопросы сохранения фертильности ($p = 0,033$). В целом результаты демонстрируют ответственность врачей-онкологов в вопросах сохранения фертильности онкологических больных, однако самооценка знаний сильно различается и большинство респондентов выразили желание получить дополнительное образование по данным вопросам [40]. Таким образом, недостаточная осведомленность врачей-онкологов в вопросах консультирования мужчин по сохранению фертильности до начала специализированного лечения является частой причиной потери репродуктивного здоровья.

С учетом того что пациенты с ГОЯ в абсолютном большинстве находятся в репродуктивном возрасте, своевременная прогностическая оценка и сохранение их фертильности могут стать единственным шансом деторождения после успешного завершения комбинированного лечения. Необходимо помнить, что ГОЯ являются наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди мужчин репродуктивного возраста, но с хорошими показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, поэтому у данных пациентов необходимо оценить фертильность до начала специализированной терапии в целях возможности выполнить репродуктивную функцию. Текущие клинические руководства рекомендуют направлять пациентов с впервые выявленной опухолью яичка, включая тех, у кого уже есть дети, на консультацию

к репродуктологу для обсуждения фертильности в рамках комплексной онкологической помощи [41–44].

Хирургическое лечение

«Золотым стандартом» первого этапа лечения пациентов с ГОЯ является орхфуникулэктомия, позволяющая получить гистологическую верификацию заболевания и удалить первичную опухоль. При наличии диссеминированного метастатического процесса и угрожающих жизни метастазов лечение следует начинать с химиотерапии, отложив проведение орхфуникулэктомии до стабилизации состояния пациента [45].

В последнее время появляется все больше публикаций, посвященных вопросам проведения органосохраняющих операций у пациентов с ГОЯ в целях сохранения эндо- и экзокринной функции яичка и тем самым возможности реализовать репродуктивную функцию. Этому способствовали исследования, проведенные в 1986 г., когда впервые была описана высокая частота выявления доброкачественных образований яичка – 31 % из 233 пациентов с подозрением на ГОЯ, 70 % из которых подверглись орхфуникулэктомии [46]. Также доступность и совершенствование методов визуализации увеличили верификацию небольших гистологически доброкачественных и медленно растущих образований яичка [47]. Частота данных непальпируемых (размером 10–15 мм) образований достигает 7,4 % [48]. Тем не менее исследования с высоким уровнем доказательности, посвященные сравнению онкологических результатов органосохраняющих операций и радикальной орхфуникулэктомии, отсутствуют. Необходимы дальнейшие проспективные исследования в целях определения показаний для отбора пациентов для органосохраняющего лечения злокачественных новообразований яичек.

Клинический случай 1

Пациент К., 30 лет, в марте 2014 г. самостоятельно обратился к онкологу в клинко-диагностическое

отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Из анамнеза известно, что при профилактическом обследовании пациенту была проведена ультразвукография мошонки, при которой выявлено гипэхогенное образование правого яичка размером 10 × 12 мм, неоднородной структуры, с четким ровным контуром (рис. 1).

При дополнительном обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (компьютерной томографии (КТ) органов грудной, брюшной полости и малого таза) патологии не выявлено. Результат магнитно-резонансной томографии мошонки: яички обычно расположены, симметричны, структура яичек и их придатков гомогенная; размер правого яичка 37 × 32 × 22 мм (объем 13,5 см³), левого – 27 × 24 × 33 мм (объем 11,1 см³); белочная оболочка визуализируется отчетливо, не утолщена; накопление контрастного препарата однородное; отмечается умеренное расширение вен лозовидного сплетения слева; данных о наличии опухоли не получено.

Оценен фертильный статус пациента: анализы крови на лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон, онкомаркеры (α -фетопротейн, лактатдегидрогеназу, β -хорионический гонадотропин человека) в пределах нормы. В спермограмме – нормоспермия.

С учетом непальпируемого асимптомного образования правого яичка пациенту предложена резекция яичка под ультразвуковой навигацией и с использованием операционного микроскопа ($\times 1,6$). При срочном гистологическом исследовании выявлены клетки, подозрительные на семиному. В связи с этим принято решение о выполнении радикальной орхфуникулэктомии. Гистологическое заключение операционного материала: фокус семиномы, 4 мм в наибольшем измерении, на фоне семиномы *in situ*. Пациенту установлен диагноз: герминогенная семинозная опухоль правого яичка pT1N0M0, S0, стадия Ia, группа благоприятного прогноза по классификации Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Consensus Classification Group, IGCCCG).

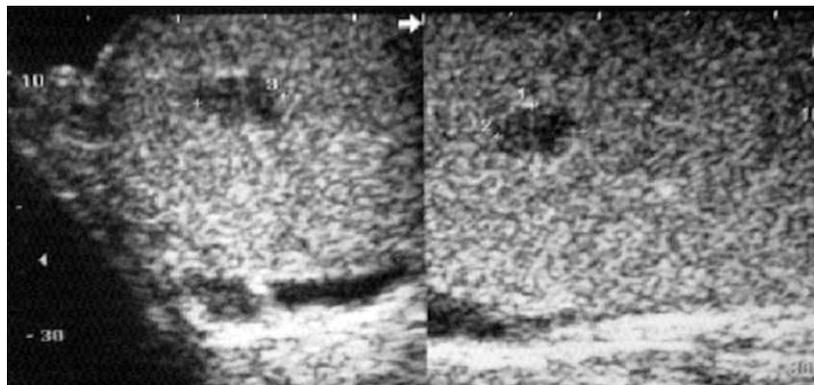


Рис. 1. Ультразвуковое исследование мошонки: образование правого яичка размером 10 × 12 мм
Fig. 1. Ultrasound exam of the scrotum: lesion in the right testicle, size 10 × 12 mm

Проведен 1 курс адъювантной химиотерапии карбоплатином АUC7. В настоящее время (при контрольном обследовании в марте 2022 г.) клиничко-инструментальных данных о наличии рецидива опухоли не выявлено. При оценке фертильного статуса анализы крови на ЛГ, ФСГ, тестостерон, показатели спермограммы в пределах нормы.

У супруги пациента наступила беременность через 8 мес после проведенного лечения. В настоящее время родились 3 детей после лечения.

Важное значение имеют соблюдение онкологических принципов лечения, динамического наблюдения и соответствующий отбор пациентов. Таким образом, у тщательно отобранных пациентов и в опытных руках резекция яичка – перспективный метод сохранения функциональной ткани яичек и потенциальной фертильности.

Клинический случай 2

Пациент С., 30 лет, в июле 2018 г. обратился к урологу-андрологу по поводу бесплодия. При ультразвуковом исследовании мошонки выявлено гипозохогенное неоднородное образование яичка размером 26×16 мм, с четким ровным контуром. Пациент направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза патологии не выявлено. Результат магнитно-резонансной томографии мошонки: правое яичко размером $45 \times 33 \times 35$ мм (объем 27 см^3), неоднородной структуры за счет наличия в средней трети образования общим размером 25×30 мм, с четким неровным контуром, характеризующегося гипоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на T2-взвешенном изображении (с гиперинтенсивными включениями в центральных

отделах), изоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на T1-взвешенном изображении, активным неоднородным накоплением контрастного препарата на постконтрастных изображениях.

Пациенту были рекомендованы оперативное лечение в объеме орхфуникулэктомии, а также консультация репродуктолога, от которых пациент отказался без объяснения причин.

В июне 2021 г. пациент повторно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с жалобами на увеличение яичка до $35 \times 30 \times 28$ см (масса 9856 г) (рис. 2, а). При КТ отдаленных метастазов не выявлено. Уровень онкомаркеров в пределах референсных значений. Анализы на ЛГ, ФСГ, тестостерон в пределах нормы. В спермограмме – астенотератозооспермия.

Пациенту была выполнена орхфуникулэктомия (рис. 2, б). От дальнейшего лечения и наблюдения пациент отказался. По телефону сообщил об отсутствии беременности у супруги.

Химиотерапия

В литературе достаточно хорошо освещены вопросы о режимах химиотерапии и их воздействии на мужскую фертильность. М. Ghezzi и соавт. оценили влияние химиотерапии на репродуктивную функцию после орхфуникулэктомии, сравнили лечение карбоплатином в монорежиме с терапией по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). В группу сравнения вошли пациенты без химиотерапии, которым после хирургического лечения выполнялось динамическое наблюдение. Оценивались общие параметры сперматогенеза, анеуплоидия сперматозоидов и фрагментация ДНК. В исследовании 212 пациентов наблюдали в 12- и 24-месячный



Рис. 2. Герминогенная опухоль правого яичка до (а) и после (б) хирургического лечения у пациента 30 лет
Fig. 2. Germ cell tumor of the right testicle before (a) and after (b) surgical treatment in a 30-year-old patient

интервальный период. Через 24 мес после окончания химиотерапии по схеме ВЕР были отмечены увеличение частоты анеуплоидии сперматозоидов, сохранение фрагментации ДНК. При этом 1 цикл карбоплатином в монорежиме не влиял на показатели анеуплоидии и фрагментации ДНК сперматозоидов [49].

Отрицательное воздействие химиопрепаратов для лечения рака яичка на ДНК и хроматин сперматозоидов является важным фактором, поскольку повреждение отцовского генома, безусловно, может отразиться на будущем ребенке. Однако до настоящего времени вопрос об изменениях структуры ДНК сперматозоидов вследствие химиотерапевтического воздействия остается спорным. В одном исследовании выявлено увеличение повреждения ДНК, которое сохранялось через 6–24 мес после окончания комбинированного лечения [50], в другом исследовании, наоборот, не обнаружено увеличения повреждения ДНК [51].

Лучевая терапия

Отрицательное воздействие на сперматогенез происходит при очаговой дозе 0,1–1,2 Гр, необратимое повреждение гонад – при дозе 4 Гр [52]. Доза облучения <0,8 Гр может привести к олигоспермии, доза >0,8 Гр – к азооспермии. Тем не менее совершенствование технического оснащения, прицельное планирование и защита половых желез позволяют в некоторых случаях восстановить сперматогенез через 9–18 мес после лучевой терапии в очаговой дозе 1 Гр, через 30 мес при очаговой дозе до 2–3 Гр и через 5 лет при очаговой дозе до 4 Гр [53].

Стратегия сохранения фертильности мужчин с онкологическим диагнозом

Несмотря на высокие риски потери фертильности вследствие проводимого лечения, в ряде исследований число пациентов, выполнивших криоконсервацию спермы, было существенно ниже, чем можно было ожидать. Так, в исследовании L.R. Schover и соавт. 91 % респондентов согласились с необходимостью предлагать криоконсервацию спермы всем пациентам, подверженным риску бесплодия в результате лечения рака. Однако 48 % из них либо никогда не информировали об этом пациента, либо упоминали об этом лишь в 1/4 всех случаев. Ни более глубокие знания о криоконсервации спермы, ни ежегодное наблюдение за большим числом пациентов с высоким риском потери фертильности не повысили вероятность обсуждения этого вопроса. Основными препятствиями для обсуждения данного вопроса являлись нехватка времени, кажущаяся высокая стоимость и отсутствие необходимых условий [54]. Так, в исследовании с участием более 800 пациентов в возрасте 14–30 лет с впервые выявленными ГОЯ только 18 % мужчин выполнили криоконсервацию спермы [55]. В исследовании D.W. Sonnenburg и соавт.

было проведено анкетирование 200 пациентов с ГОЯ, 139 (70 %) из них отказались от криоконсервации спермы: 18 % – вследствие желания безотлагательно начать системную терапию, 9 % – из-за стоимости, 51 % пациентов не интересовались данным вопросом, 24 (17 %) пациента указали на отсутствие информированности по этому вопросу со стороны лечащего врача [56]. Эти данные подчеркивают несоответствие между рекомендациями и числом пациентов, которые воспользовались услугами криоконсервации спермы.

Метаанализ В. Gerstl и соавт. показал, что уровень зачатия у пар после лечения ГОЯ составил 22 %, при этом более половины (52,29 %) всех пар были заинтересованы в деторождении. Воспользовались услугами ВРТ для зачатия (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI) – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или внутриматочная инсеминация) 31,8 % пар. Большинство пар имели менее 25 (19–23) % шансов зачать ребенка с партнером после лечения ГОЯ в объеме орхфуникулэктомии с химиотерапией, лучевой терапией, забрюшинной лимфаденэктомией или без них. Среди пар, которым удалось зачать ребенка, менее чем у половины (37 %) родились живые дети [57].

Однако, по данным литературы, бесплодие возникает только у 25 % пациентов после комбинированного лечения рака яичка в течение первых 2–5 лет [58]. В исследовании А. Syse и соавт. мужчины после терапии по поводу рака яичка имели на 24 % меньший шанс завести первого ребенка по сравнению с мужским населением в целом при сопоставлении по возрасту и образованию [59]. Аналогичные результаты были получены D.M. Green и соавт., в исследовании которых мужчины после терапии рака яичка имели на 44 % меньший шанс на зачатие по сравнению с кровными братьями, не получавшими лечение от злокачественного заболевания [31].

С учетом низких показателей рождаемости у пациентов после комбинированного лечения рака яичка по сравнению с мужским населением общей популяции необходимо придерживаться международных принципов и направлять пациентов к репродуктологам для обсуждения связанных с лечением рисков нарушений фертильной функции до начала специализированной терапии. Следует отметить, что у онкологических пациентов развитие бесплодия может быть связано не только со злокачественным процессом, но и с сопутствующей патологией (импотенцией, сахарным диабетом, низкой выработкой спермы, повреждением семявыводящих протоков, причинами, препятствующими доставке спермы). Данная категория пациентов подвержена наибольшему риску развития бесплодия.

Достоверным и надежным вариантом сохранения фертильности лиц мужского пола, которые способны

на донацию образца спермы, является сбор и криоконсервация спермы. Оценку полового созревания следует проводить специалисту, имеющему опыт такой оценки, но ни один клинический параметр не может точно предсказать наличие и качественный состав спермы.

Криоконсервация спермы — легкодоступный вариант сохранения мужской фертильности более чем у 95 % пациентов. Существует 2 возможных варианта криоконсервации спермы:

- криоконсервация в виалах объемом до 1–2 мл, если у пациента высокая концентрация сперматозоидов;
- криоконсервация единичных сперматозоидов на индивидуальных носителях при наличии криптозооспермии.

Для пациентов онкологического профиля важно, чтобы криоконсервированный биологический материал был разделен на несколько порций в целях удобного использования при расконсервации и обеспечения нескольких попыток ЭКО. В случае азооспермии, выявленной в день сдачи, должна существовать возможность экстренной консультации андролога с проведением TESA/TESE (testicular sperm aspiration/extraction) — процесса экстракции сперматозоидов непосредственно из ткани семенников путем чрескожной биопсии яичка. После получения биоптата возможна его криоконсервация [60].

Криоконсервация ткани яичка. Представлены работы по криоконсервации тестикулярной ткани, однако эффективность данного метода еще не изучена достаточным образом. В настоящее время данная процедура проводилась на экспериментальных моделях животных и требует дальнейших исследований [61]. Для пациентов, находящихся в предпубертатном возрасте, и в случаях, когда получение образца спермы невозможно, сохранение фертильности должно быть осуществлено с помощью забора биоптата яичка. Для пациентов пубертатного возраста, неспособных получить удовлетворительный образец спермы, должна быть рекомендована биопсия яичек с интраоперационным анализом для получения тканей, содержащих сперматозоиды. Данная манипуляция должна проводиться хирургом, эмбриологом или андрологом с использованием микроскопа и наличием опыта анализа тестикулярной ткани. В случае отсутствия сперматозоидов в образцах или получения сомнительных результатов ткань следует криоконсервировать по протоколу, используемому для пациентов препубертатного возраста.

Культивирование сперматогонимальных стволовых клеток (SSC) *in vitro*. Методы культивирования *in vitro* для увеличения и очистки SSC гонад направлены на улучшение их дифференцировки в жизнеспособные сперматиды, а затем — на достижение оплодотворения с помощью ICSI. Однако остаются нерешенными

вопросы наиболее оптимального метода криоконсервации тестикулярной ткани для сохранения максимальной жизнеспособности клеток и разработки эффективных методов дифференцировки человеческих SSC в сперматиды *in vitro* с последующим созреванием до зрелой стадии сперматозоида. На сегодняшний день данные методы являются экспериментальными и не получили широкого распространения [62].

Лиофилизация спермы позволяет хранить материал без использования жидкого азота в течение длительного времени. Метод основан на высушивании сперматозоидов под давлением. Основными проблемами являются сохранность ДНК сперматозоидов и отсутствие подвижности после лиофилизации, что создает сложности отбора таких сперматозоидов при ICSI. Кроме того, исследования возможностей лиофилизации спермы человека еще проводятся [63, 64].

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI) представляет собой отбор наилучшего по морфологии сперматозоида с последующей его механической инъекцией в ооцит. Данный метод применяется при тяжелой патоспермии, нарушениях подвижности и сниженной морфологии сперматозоидов.

Intracytoplasmic Morphologically-selected Sperm Injection (IMSI) — метод отбора сперматозоида, у которого отсутствует вакуоль в области ядра головки. Эффективность метода по увеличению процента беременности не доказана.

Physiological IntraCytoplasmic Sperm Injection (PICSI) — метод, основанный на том, что сперматозоиды со зрелой ДНК связываются с гиалуроновой кислотой, которая участвует в связывании сперматозоидов с клетками кумулуса. Гиалуроновая кислота наносится на дно чашки, где сперматозоиды со зрелой ДНК связываются в области нанесения, а сперматозоиды с незрелой ДНК двигаются беспорядочно и связывания не происходит. Далее эмбриолог осуществляет отбор сперматозоидов, связавшихся с подложкой, и проводит ICSI.

На сегодняшний день количество данных о результатах применения ВРТ у пациентов онкологического профиля ограничено для достоверных выводов. Однако существующие технологии и возможный потенциал требуют проведения дальнейших исследований в этой области, а также их полноценного внедрения для сохранения мужской фертильности.

Методы сохранения фертильности с точки зрения религии

Религиозные взгляды и исходящие из них нравственно-этические нормы являются цивилизационной детерминантой не только для христианского мира, но также и для народов, исповедующих ислам, буддизм, иудаизм или иные, имеющие локальное распространение

религиозные направления. Следует отметить, что именно нравственно-этические нормы, закрепленные в религиозном мировоззрении, испытывают наибольшее давление со стороны постоянно нарастающего потока изменений во всех сферах жизни, обусловленного научно-техническим прогрессом, в том числе ВРТ.

В Русской Православной Церкви (РПЦ) разделяют понятия «искусственное оплодотворение» и «экстракорпоральное оплодотворение». Первое из них подразумевает искусственное введение в матку женщины половых клеток мужа, что не нарушает целостности брачного союза, второе – внетелесное оплодотворение, заготовление, консервацию и намеренное разрушение «избыточных» эмбрионов, что в целом недопустимо. Однако, по мнению священника А. Кнута и протоиерея И. Аксенова, при данной трактовке отсутствует достаточная степень ясности и четкости, которая требуется для раскрытия вопросов в отношении человеческой жизни. Существует серьезная терминологическая ошибка: искусственное оплодотворение – это наименование явления, отличного от естественного зачатия, а ЭКО – конкретный метод искусственного оплодотворения. РПЦ соотносит искусственное оплодотворение и ЭКО как общее и частное, что создает значительные трудности при пастырском наставлении [65]. С точки зрения С.Л. Болховитиной, искусственное оплодотворение не должно являться противопоказанием и трудностью морального порядка для супружеской пары, поскольку речь идет об оказании врачебной вспомогательной помощи в акте деторождения [66]. Кроме этого, РПЦ не дает четкого ответа на вопрос, является ли нравственно допустимым формирование *in vitro* ограниченного числа эмбрионов с последующей пересадкой всех в полость матки, принимая во внимание, что многоплодная беременность нежелательна, расценивается как осложнение и сопряжена с повышенными перинатальными рисками для матери и ребенка. В ряде работ предполагается, что человек несет нравственную ответственность не только за «избыточные» эмбрионы, но и за пересаженные в матку эмбрионы, если беременность не возникнет и они погибнут. Пересадка эмбрионов в матку представляет собой эксперимент, ценой которого является человеческая жизнь [67]. Однако такая точка зрения не учитывает, что не менее 70 % эмбрионов в условиях естественного зачатия не могут имплантироваться и погибают или происходит нарушение процессов эмбрионального развития. Кроме того, использование донорского материала нарушает целостность личности и исключительность брачных отношений, допуская наличие в них третьей стороны. На основании всего перечисленного использование ЭКО с христианской точки зрения является грехом [68].

Вторая по распространенности религия – ислам. Очевидно, что от отношения ислама к достижениям

биомедицинских технологий, в частности к ВРТ, будет зависеть степень их внедрения в медицинскую практику и распространенности по всему миру. Наиболее полный и развернутый ответ исламского вероисповедания на вопросы, связанные с ВРТ, представлен в фикхе по вопросам биоэтики. Также существуют фетва об искусственном оплодотворении шейха Мухаммада Салих-аль-Мунаджида и целый ряд статей мусульманских авторов по вопросам биоэтики. Особенности исламского взгляда на ВРТ определяются прежде всего присущей ему точкой зрения об одушевлении плода в организме матери на 40-й день. В случаях, когда по причине того или иного заболевания естественное оплодотворение невозможно и было предпринято лечение, которое не помогло, ислам не препятствует проведению оплодотворения вне организма женщины. Однако к ЭКО не прибегают до тех пор, пока не был испробован и не удался естественный путь. При этом, согласно вердикту исламских богословов-законоведов, чтобы проведение такой процедуры было разрешено, «оплодотворение в пробирке» должно происходить сперматозоидом мужа яйцеклетки жены, а оплодотворенная яйцеклетка затем должна быть помещена в матку жены. Запрещается подсаживать яйцеклетку в матку другой женщины, т. е. суррогатной матери. Также запрещается проводить оплодотворение сперматозоидом мужа яйцеклетки другой женщины, не жены, даже если после этого яйцеклетка будет помещена в матку жены. Запрещается также оплодотворять яйцеклетку жены сперматозоидом другого мужчины, не мужа, даже если затем яйцеклетка будет помещена в матку жены. Три перечисленные формы оплодотворения запрещены по закону шариата, так как они ведут к смешению и потере родства, это запрещено в исламе [69].

Искусственное оплодотворение не противоречит буддийскому учению. Буддисты считают, что сознание не производится мозгом, оно существует всегда и само по себе. Когда яйцеклетка оплодотворяется сперматозоидом, в этот момент сознание соединяется, связывается с будущим телом, и уже тогда появляется живое человеческое существо. Поэтому нельзя бездумно относиться к гибели оплодотворенных эмбрионов, нужно всеми средствами стремиться, чтобы все они выжили. Учение о карме мотивирует буддистов действовать так, чтобы приносить счастье, радость, свободу и защиту существам, любить и сочувствовать им и не совершать действий, приносящих страдание. Рождение и воспитание ребенка считаются одними из буддийских добродетелей. Если по состоянию здоровья нет возможности иметь детей естественным путем, можно усыновить ребенка, от которого отказались родители, и вернуть ему счастье в семье. Кроме этого, человек может воспользоваться всеми достижениями современной медицины для зачатия и вынашивания плода.

Все пути возможны, и буддизм положительно относится к научным и технологическим открытиям, если они уменьшают физические и психические страдания существ и увеличивают количество их счастья. Социальные стереотипы не так важны, как индивидуальное счастье человека. Буддизм не налагает никаких жестких условий, ограничений и правил для проведения ЭКО [65].

Когда появились первые возможности искусственного оплодотворения, возник вопрос, разрешает ли это иудаизм. С точки зрения религиозных авторитетов в иудаизме, если супруги по объективным причинам медицинского или физиологического характера не могут зачать и родить детей обычным путем, они вправе прибегнуть к искусственному оплодотворению, в том числе с помощью ЭКО. Вопрос об использовании методов ЭКО для зачатия ребенка супружеской парой правоверных иудеев в каждом случае решается индивидуально, однако обычно религиозные авторитеты одобрительно относятся к такому решению, поскольку иудаизм разрешает использовать все существующие способы, чтобы продолжить свой род, нет ограничения ни на донорство спермы, ни на суррогатное материнство. Помимо этого, абсолютными доводами в пользу проведения программы ЭКО в иудаизме считаются необходимость помощи в выполнении заповеди «плодитесь и размножайтесь», обязанность совершать добрые поступки, облегчать страдания бесплодных пар, спасти целостность семьи [21]. Тем не менее в данной области существует ряд проблем: сомнения в установлении отцовства ребенка, родившегося в результате процедур ВРТ; сомнения в материнстве в случае программ ЭКО с донорскими яйцеклетками; сомнения в ответственности медицинского персонала, который может подменить или перепутать семя; оплодотворение донорской спермой может оказаться эквивалентным измене, если будущая мать замужем; если женщина не состоит в браке, такие процедуры приводят к проблеме разрушения понятия традиционной религиозной семьи. Проведение программ ЭКО с использованием биологического материала супружеской пары разрешается практически всеми религиозными авторитетами в иудаизме [70]. При этом часть вопросов между ВРТ и религией остаются дискуссионными.

Практикующим врачам необходимо знать о религиозных страхах и сомнениях пациентов, исповедующих и практикующих ту или иную религию, в отношении методов ВРТ. Также пациентам, которые нуждаются в сохранении фертильности, при наличии беспокойства целесообразно обратиться к религиозному консультированию перед лечением.

При анализе этих норм становится очевидным, что их реализация способствует сохранению и укреплению как духовного, так и физического благосостояния человека, что является одной из высших ценностей в Конституции Российской Федерации, статья 28 которой гласит: «Каждому гарантируется свобода совести, свобода вероисповедания, включая право исповедовать индивидуально или совместно с другими любую религию или не исповедовать никакой, свободно выбирать, иметь и распространять религиозные и иные убеждения и действовать в соответствии с ними». Эта норма позволяет исповедовать религию с соблюдением всех канонов (не противоречащих законам Российской Федерации).

С 12.04.2020 вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 12.04.2020), где в пункте 1 статьи 27 говорится, что граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья [18]. «Здоровье человека является высшим неотчуждаемым благом, без которого утрачивают свое значение многие другие блага и ценности, а следовательно, его сохранение и укрепление играют основополагающую роль как в жизни каждого человека, так и в жизни общества и государства...» [24]. При этом возможность репродуктивной реализации зачастую лежит в основе духовного, социального и психологического комфорта.

Заключение

Мужское бесплодие — сложный и гетерогенный процесс, точная этиология которого в половине случаев не поддается объяснению. Тем не менее существуют прямые корреляционные связи бесплодия с повышенным риском развития злокачественных новообразований у мужчин. Однако многие современные эпидемиологические исследования мужского бесплодия и его потенциальные риски осложнены низким уровнем отчетности проведенных исследований. Мужской фактор бесплодия должен стать важным показателем качества здоровья, выходящего за рамки способности зачать ребенка. При этом понимание правовых и религиозных аспектов поможет создать благоприятные юридические, социально-биологические и общечеловеческие принципы для реализации репродуктивной функции при всем многообразии возможностей. Поэтому, несмотря на дальнейшее развитие новых методов сохранения фертильности в будущем, в настоящее время необходимо добиться максимальной интеграции репродуктивных технологий в рутинную практику онкологов в целях повышения качества жизни онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Закон СССР от 19.12.1969 № 4589-7 «Об утверждении основ законодательства Союза ССР и союзных республик о здравоохранении» (Ведомости Верховного Совета СССР, 1969, № 52, ст. 466).
USSR Law from 19.12.1969 No. 4589-7 "On establishment of the healthcare legal basis in the Union of SSR and union republics" (Gazette of the Supreme Union of the USSR, 1969, No. 52, p. 466) (In Russ.).
2. Winters B.R., Walsh T.J. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am* 2014;41(1):195–204. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.08.006
3. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T. et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
4. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 31.07.2020 No. 803n "On the use of assisted reproductive technologies, contraindications for their use". (In Russ.).
6. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
7. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol* 2021;205(1):36–43. DOI: 10.1097/JU.0000000000001521
8. Biyani C.S., Cartledge J., Janetschek G. Varicocele. *BMJ Clin Evid* 2009;2009:1806.
9. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G., Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(2):179–81. DOI: 10.4103/1008-682X.172640
10. Elmer DeWitt M., Greene D.J., Gill B. et al. Isolated right varicocele and incidence of associated cancer. *Urology* 2018;117:82–5. DOI: 10.1016/j.urology.2018.03.047
11. Wang J., Xia S.J., Liu Z.H. et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2015;17(1):74–80. DOI: 10.4103/1008-682X.136443
12. Venn A., Healy D., McLachlan R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):343–67. DOI: 10.1016/s1521-6934(02)00128-1
13. Serrano T., Chevrier C., Multigner L. et al. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. *Hum Reprod* 2013;28(7):1974–86. DOI: 10.1093/humrep/det111
14. Lee P.A., Coughlin M.T. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res* 2001;55(1):28–32. DOI: 10.1159/000049960
15. Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjöld A. et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356(18):1835–41. DOI: 10.1056/NEJMoa067588
16. Hack W.W., Sijstermans K., van der Voort-Doedens L.M. Correction of cryptorchidism and testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;357(8):825–7.
17. Cortes D., Thorup J., Lindenberg S., Visfeldt J. Infertility despite surgery for cryptorchidism in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating hormone and identified at orchidopexy. *BJU Int* 2003;91(7):670–4. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04177.x
18. Ferguson L., Agoulnik A.I. Testicular cancer and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:32. DOI: 10.3389/fendo.2013.00032
19. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96(1):55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015
20. Raman J.D., Nobert C.F., Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005;174(5):1819–22; discussion 1822. DOI: 10.1097/01.ju.0000177491.98461.aa
21. Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G. et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321(7264):789–92. DOI: 10.1136/bmj.321.7264.789
22. Walsh T.J., Croughan M.S., Schembri M. et al. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 2009;169(4):351–6. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.562
23. Hanson H.A., Anderson R.E., Aston K.I. et al. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril* 2016;105(2):322–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.027
24. Richiardi L., Akre O., Montgomery S.M. et al. Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(2):145–7. DOI: 10.1093/jnci/djh012
25. Shanmugalingam T., Soultati A., Chowdhury S. et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol* 2013;5:417–27. DOI: 10.2147/CLEP.S34430
26. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
27. Gillessen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting outcomes in men with metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
28. Beyer J., Collette L., Sauvé N. et al. Survival and new prognostic factors in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1553–62. DOI: 10.1200/JCO.20.03292
29. Vassilakopoulou M., Boostandoost E., Papaxoinis G. et al. Anticancer treatment and fertility: effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:328–34. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.002
30. Demark-Wahnefried W., Aziz N.M., Rowland J.H., Pinto B.M. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5814–30. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.230
31. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(2):332–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9037
32. Meirou D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):535–43. DOI: 10.1093/humupd/7.6.535
33. Reinmuth S., Hohmann C., Rendtorff R. et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(12):2071–8. DOI: 10.1007/s00432-013-1527-9

34. Dohle G.R. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol* 2010;17(4):327–31. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02484.x
35. Buske D., Sender A., Richter D. et al. Patient-physician communication and knowledge regarding fertility issues from German oncologists' perspective – a quantitative survey. *J Cancer Educ* 2016;31(1):115–22. DOI: 10.1007/s13187-015-0841-0
36. Armuand G.M., Rodriguez-Wallberg K.A., Wettergren L. et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2147–53. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.6470
37. Balthazar U., Deal A.M., Fritz M.A. et al. The current fertility preservation consultation model: are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod* 2012;27(8):2413–9. DOI: 10.1093/humrep/des188
38. Logan S., Perz J., Ussher J. et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: a systematic review. *Psychooncology* 2018;27(3):748–56. DOI: 10.1002/pon.4518
39. Logan S., Perz J., Ussher J.M. et al. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: informing on an improved model of care. *Psychooncology* 2019;28(1):22–30. DOI: 10.1002/pon.4927
40. Krouwel E.M., Birkhoff E.M.L., Nicolai M.P.J. et al. An educational need regarding treatment-related infertility and fertility preservation: a national survey among members of the Dutch society for medical oncologists. *J Canc Educ* 2021;38(1):106–14. DOI: 10.1007/s13187-021-02084-1
41. Krouwel E.M., Albers L.F., Nicolai M.P.J. et al. Discussing sexual health in the medical oncologist's practice: exploring current practice and challenges. *J Cancer Educ* 2020;35(6):1072–88. DOI: 10.1007/s13187-019-01559-6
42. Fertilititsbehoud bij vrouwen met kanker, version 1.0. National guideline IKNL. NVOG, 2016.
43. Peccatori F.A., Azim H.A.Jr, Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160–70. DOI: 10.1093/annonc/mdt199
44. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500–10. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678
45. Gilligan T., Lin D.W., Aggarwal R. et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(12):1529–54. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0058
46. Haas G.P., Shumaker B.P., Cerny J.C. The high incidence of benign testicular tumors. *J Urol* 1986;136(6):1219–20. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)45288-8
47. Bieniek J.M., Juvet T., Margolis M. et al. Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. *J Urol* 2018;199(2):481–6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.004
48. Rocher L., Ramchandani P., Belfield J. et al. Incidentally detected non-palpable testicular tumours in adults at scrotal ultrasound: impact of radiological findings on management Radiologic review and recommendations of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 2016;26(7):2268–78. DOI: 10.1007/s00330-015-4059-7
49. Ghezzi M., Berretta M., Bottacin A. et al. Impact of BEP or carboplatin chemotherapy on testicular function and sperm nucleus of subjects with testicular germ cell tumor. *Front Pharmacol* 2016;7:122. DOI: 10.3389/fphar.2016.00122
50. O'Flaherty C., Hales B.F., Chan P., Robaire B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril* 2010;94(4):1374–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.068
51. Smit M., van Casteren N.J., Wildhagen M.F. et al. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. *Hum Reprod* 2010;25(8):1877–83. DOI: 10.1093/humrep/deq104
52. Stahl O., Eberhard J., Jepson K. et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006;21(12):3199–205. DOI: 10.1093/humrep/del292
53. Okada K., Fujisawa M. Recovery of spermatogenesis following cancer treatment with cytotoxic chemotherapy and radiotherapy. *World J Mens Health* 2019;37(2):166–74. DOI: 10.5534/wjmh.180043
54. Schover L.R., Brey K., Lichtin A. et al. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1890–7. DOI: 10.1200/JCO.2002.07.174
55. Neal M.S., Nagel K., Duckworth J. et al. Effectiveness of sperm banking in adolescents and young adults with cancer: a regional experience. *Cancer* 2007;110(5):1125–9. DOI: 10.1002/cncr.22889
56. Sonnenburg D.W., Brames M.J., Case-Eads S., Einhorn L.H. Utilization of sperm banking and barriers to its use in testicular cancer patients. *Support Care Cancer* 2015;23(9):2763–8. DOI: 10.1007/s00520-015-2641-9
57. Gerstl B., Bertoldo M.J., Sullivan E. et al. Fatherhood following treatment for testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020;9(3):341–53. DOI: 10.1089/jayao.2019.0164
58. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):12–7. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi003
59. Syse A., Kravdal O., Tretli S. Parenthood after cancer – a population-based study. *Psychooncology* 2007;16(10):920–7. DOI: 10.1002/pon.1154
60. Bernie A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;104(5):1099–103.e1–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136
61. Hermann B.P., Sukhwani M., Lin C.C. et al. Characterization, cryopreservation, and ablation of spermatogonial stem cells in adult rhesus macaques. *Stem Cells* 2007;25(9):2330–8. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0143
62. Kawamura N., Sahara K. *In vitro* cultivation of spermatocysts to matured sperm in the silkworm *Bombyx mori*. *Dev Growth Differ* 2002;44(4):273–80. DOI: 10.1046/j.1440-169x.2002.00641.x
63. Keskinetepe L., Eroglu A. Freeze-drying of mammalian sperm. *Methods Mol Biol* 2015;1257:489–97. DOI: 10.1007/978-1-4939-2193-5_25
64. Olaciregui M., Gil L. Freeze-dried spermatozoa: a future tool? *Reprod Domest Anim* 2017;52(Suppl 2):248–54. DOI: 10.1111/rda.12838
65. Аксенов Игорь, протоиерей. Прогресс и современное человеческое достоинство. Этические вопросы современных вспомогательных репродуктивных технологий. Православие и проблемы биоэтики. Сборник работ. М., 2017.
Aksenov Igor, protoiereus. Progress and modern human dignity. Ethical problems of modern assisted reproductive technologies. Orthodoxy and bioethical problems. Collection. Moscow, 2017. (In Russ.).
66. Болховитинова С.Л. Этические проблемы новых репродуктивных технологий. Биоэтика сегодня 2004;(1).
Bolkhovitina S.L. Ethical problems of new reproductive technologies. Bioetika segodnya = Bioethics Today 2004;(1). (In Russ.).
67. Мамедов В., Мамедов Р., Мустафаева А. Религиозные учения и морально-правовые критерии биоэтики. НИИ по правам человека Национальной Академии наук Азербайджана, 2011.
Mamedov V., Mamedov R., Mustafayeva A. Religious teachings and moral and legal bioethical criteria. Research Institute for Human rights of the Azerbaijan National Academy of Sciences, 2011. (In Russ.).
68. Кнященко Л.П., Бронфман С.А., Майленова Ф.Г. Status Praesens: проблема духовного, религиозного и этического в биомедицинских технологиях помощи пациентам с бесплодием. Вестник Русской христианской гуманитарной академии 2018;19(4):145–57. DOI: 10.25991/VRHGA.2018.19.3.027

- Kiyashchenko L.P., Bronfman S.A., Mailenova F.G. Status Praesens: the spiritual, religious and ethical aspects of biomedical technologies in support of patients with infertility. *Vestnik Russkoy khristianskoy gumanitarnoy akademii = Bulletin of the Russian Christian Academy for the Humanities* 2018;19(4):145–57. (In Russ.). DOI: 10.25991/VRHGA.2018.19.3.027
69. Шейх Абд аль-Маджид аз-Зиндани, Шейх Мустафа Ахмад, Кейт Мур. Стадии развития человеческого эмбриона (по Корану и Сунне).
Sheikh Abdul al-Majeed Zindani, Sheikh Mustafa Ahmed, Keith Moore. Stages of human embryo development (per Quran and Sunnah). (In Russ.).
70. Зорина И.М. Биоэтические и юридические проблемы вспомогательных репродуктивных технологий. *Национальное здоровье* 2017;(1–2):74–86.
Zorina I.M., Bioethical and legal problems of assisted reproductive technologies. *Natsionalnoe zdorovie = National Health* 2017;(1–2): 74–86. (In Russ.).

Вклад авторов

Э.М. Мамижев: патентный поиск литературы, разработка концепции исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Т.Х. Кемрюгов, Б.И. Асланов, Д.В. Некрасов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
О.В. Лавринович: анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
Д.И. Румянцева: патентный поиск литературы;
А.К. Носов: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

E.M. Mamizhev: patent literature search, developing the research concept, analysis of the obtained data, article writing;
T.Kh. Kemryugov, B.I. Aslanov, D.V. Nekrasov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
O.V. Lavrinovich: analysis and interpretation of research results for literature review;
D.I. Rumyantseva: patent literature search;
A.K. Nosov: developing the research concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>
Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>
А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.