



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Издается с 2000 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин
- Возможности стационарорзамещающих технологий в уроандрологии
- Генетически обусловленные формы тератозооспермии
- Первый опыт применения абиратерона ацетата у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы
- Гибкая пиелокаликотэкстракция в газовой (CO_2) среде
- Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела

ТОМ 16

№

3

2015

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо



ЗДОРОВОЕ
СЕМЬЯ



Сбалансированный комплекс для улучшения мужской фертильности

Позволяет нормализовать
параметры спермограммы^{1,2}

Рекомендован для подготовки
к процедурам ВРТ (ЭКО, ИКСИ)²

Доказанная эффективность в рамках
многоцентрового исследования¹



1 - Многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности многокомпонентного комплекса «АндроДоз», капсулы, у пациентов с патоспермией, 2013 г

2 - «Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности», д.м.н., проф. Неймарк А.И. / Андрология и генитальная хирургия – 2013 - №4 – С. 49-52

Производитель –
ООО «Витамер»,
маркетинг и дистрибуция –
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU.77.99.11.003.E.016993.12.12

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щелев Петр Андреевич, д.м.н., профессор, член Европейской ассоциации урологов, Американской урологической ассоциации, Международного общества андрологов, Европейского общества по сексуальной медицине, член правления Европейского общества по гениоуринарной реконструкции, секции андрологической урологии Европейского общества урологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА, НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор Урологической клиники ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Гарин Николай Николаевич, к.м.н., руководитель группы медицинской информации, ученый секретарь Профессиональной ассоциации андрологов России (Москва, Россия)

Председатель редакционного совета

Рапопорт Леонид Михайлович, д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Тарусин Дмитрий Игоревич, д.м.н., профессор, врач высшей категории, член-корреспондент Российской академии естественных наук, руководитель Международного детского андрологического центра (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, главный уролог Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

Кадыров Зияратшо Абдуллоевич, д.м.н., профессор, член Всероссийского, Московского и Европейского обществ урологов, член Всероссийского общества андрологов, онкоурологов и эндохирургов, член Всемирной ассоциации эндоурологов (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, член-корр. РАО, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПК Российского университета дружбы народов (Москва, Россия)

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России (Москва, Россия)

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент Международной академии общественных наук, член президиума Профессиональной ассоциации андрологов России, член правления секции Европейской ассоциации урологов по урогенитальной и реконструктивной хирургии, член Межрегионального общества специалистов по сексуальной и репродуктивной медицине, Российского общества урологов, Международного экспертного совета по мужскому здоровью, Международного общества андрологов, Международной ассоциации сексуальной хирургии, Европейской ассоциации урологов, Европейского общества по сексуальной медицине, Международной профессиональной ассоциации за трансгендерное здоровье, Международного общества по изучению старения мужчин (Москва, Россия)

ТОМ 16
№ 3
2 0 1 5

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор В.Е. Ефремова
Корректор О.А. Наврузов
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru

Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г.
выдано Министерством Российской
Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Андрология и генитальная хирургия.
2015. Том 16. № 3. 1–54

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 91731

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 2500 экз.



Михайличенко Владимир Васильевич, д.м.н., профессор, член Российского общества урологов, Европейской ассоциации урологов, Американской урологической ассоциации, председатель Санкт-Петербургского клуба андрологов, член диссертационного совета Военно-медицинской академии, член Международной академии авторов открытий и изобретений (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Андрей Иванович, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заместитель председателя Санкт-Петербургского общества урологов, член правления Российского общества урологов, член Российского общества онкоурологов, Европейской ассоциации урологов (Санкт-Петербург, Россия)

Сегал Александр Самуилович, д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии РУДН Клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (Россия, Москва)

Чепуров Александр Константинович, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

Секция генитальной хирургии

Адамян Рубен Татевосович, д.м.н., профессор, секретарь Российского общества реконструктивных, эстетических и пластических хирургов, член Ассоциации реконструктивных и пластических микрохирургов России, действительный член Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова, член общества Московских и областных хирургов (Москва, Россия)

Гвасалия Бадри Роинович, д.м.н., руководитель медицинского отдела Профессиональной ассоциации андрологов России, заведующий отделом андрологии ФГБУ «3-й центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция эндокринологии

Гончаров Николай Петрович, д.м.н., профессор, действительный член Европейской академии андрологии (Москва, Россия)

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

Секция детской урологии-андрологии

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

Казанская Ирина Валерьевна, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, председатель правления Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов (Москва, Россия)

Коварский Семен Львович, д.м.н., профессор, заведующий курсом детской урологии и андрологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, специалист кафедры отделения урологии и плановой хирургии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Осипов Игорь Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, главный детский уролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Файзуллин Айвар Кабирович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член Европейской ассоциации детских урологов, Европейской ассоциации урологов, лауреат премии Москвы «Уролог года» (Москва, Россия)

Секция сексуальной медицины

Кибрик Николай Давидович, д.м.н., профессор, почетный член Профессионального объединения врачей-сексологов, член Правления Российского общества психиатров, почетный член Российского психоаналитического общества, почетный член Профессиональной психотерапевтической лиги, почетный член Российского научного сексологического общества (Москва, Россия)

Секция генитальной дерматологии

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор, член Российского общества дерматовенерологов, член Диссертационного совета ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (Москва, Россия)

Секция доказательной медицины

Власов Василий Валентинович, к.м.н., ассистент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия)

Секция нейроандрологии

Кривобородов Григорий Георгиевич, д.м.н., профессор, член Московского и Российского общества урологов, Европейской ассоциации урологов, Международного общества по удержанию мочи, член Диссертационного совета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Ромих Виктория Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Росмедтехнологий (Москва, Россия)

Жуков Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения, член-корреспондент Российской академии естественных наук, член Европейской ассоциации урологов, секции андрологической урологии Европейской ассоциации урологов, Европейского общества радиологов, Европейского общества урогенитальной радиологии (Москва, Россия)

Секция мужской репродукции

Курило Любовь Федоровна, д.б.н., профессор, член Диссертационного совета ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», эксперт рабочей группы по созданию Протокола по защите эмбриона и плода человека к Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (Конвенция о правах человека и биомедицине) Руководящего комитета по биоэтике Совета Европы (Москва, Россия)

Брагина Елизавета Ефимовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Божедомов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, научный руководитель Поликлиники по андрологии и репродукции Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

Виноградов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Евдокимов Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздрава России (Москва, Россия)



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринев Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (Смоленск, Россия)

Жиборев Борис Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, председатель Рязанского регионального отделения Российского общества урологов, заслуженный врач РФ (Рязань, Россия)

Кирпатовский Игорь Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии, академик Российской академии медико-технических наук (Москва, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, президент Ассоциации урологов Дона, член президиума Российского общества урологов, председатель комитета по образованию Российского общества урологов, член президиума Российского общества онкологической урологии, член Европейской ассоциации урологов, Международного общества по изучению старения мужчин, Американской урологической ассоциации, почетный член Грузинской урологической ассоциации, почетный член российского общества урологов, Заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Короткий Николай Гаврилович, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тиктинский Олег Леонидович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (Санкт-Петербург, Россия)

Зелик И. Фришер, Департамент хирургии медицинского университета города Нью-Йорк (Нью-Йорк, США)

Андрежи Гомула, Медицинский университет города Варшава (Варшава, Польша)

Франческо Монторси, Медицинский институт им. Святого Рафаэля, (Милан, Италия)

Дэвид Джон Ральф, Исследовательский университет, Центр биомедицинской инженерии (Кранфилд, Великобритания)

Ефим Р. Шейнкин, Медицинский институт Стоуни Брук, кафедра урологии (Стони Брук, США)

Вейн С. Вальтцер, Медицинский институт Стоуни Брук, кафедра урологии (Стони Брук, США)

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Андрология и генитальная хирургия», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

- Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование общепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: androu@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.

IN 2014, THE JOURNAL "ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY" WAS INCLUDED IN THE RESEARCH ELECTRONIC LIBRARY AND THE RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI) AND HAS AN IMPACT FACTOR

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

IN 2015, THE JOURNAL HAS BEEN REGISTERED WITH CROSSREF; ITS PAPERS ARE INDEXED WITH THE DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



EDITOR-IN-CHIEF

Scheplev Petr A., MD, PhD, DSc, Professor, Member of the European Association of Urology, American Urological Association, International Society of Andrology, European Society for Sexual Medicine, Member of the Board of the European Society for Genitourinary Reconstruction, Section of Andrologic Urology of the European Society of Urologists (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Garin Nikolay N., PhD, Head of Health Information, Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia (Moscow, Russia)

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

Tarusin Dmitry I., MD, PhD, DSc, Professor, Doctor of the Highest Category, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Director of the International Children's Andrology Center (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

Darenkov Sergey P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Head Urologist at Head Medical Office of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kadyrov Zieratsho A., MD, PhD, DSc, Professor, Member of the National, Moscow and European Society of Urology, Member of the National Russian Society of Andrologists, Oncourologists and Endosurgeons, Member of the World Association of Endourology (Moscow, Russia)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kostin Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science of FSBI "P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurbatov Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the International Academy of Social Sciences, Member of the Presidium of the Professional Association of Andrology of Russia, Member of the Board of Urogenital and Reconstructive Surgery Section of the European Association of Urology, Member of the Inter-Regional Society of Sexual and Reproductive Medicine specialists, Russian Society of Urologists, International Expert Council for Men's Health, International Society of Andrology, International Association for Sexual Surgery, European Association of Urology, European Society for Sexual Medicine, International professional association for transgender health, International Society for the Study of the aging male (Moscow, Russia)

VOL. 16
№ 3
2 0 1 5

Editorial Office:

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

Articles should be sent
androur@yandex.ru

Editor V.E. Efremova
Proofreader O.A. Navruzov
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass
Media (IIT No. 77-3324 dated
28 April 2000).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Andrologiya
i genital'naya khirurgiya".
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

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

Andrology and genital surgery.
2015. Vol. 16. No 3. 1–54

© PH "ABV-Press", 2015
Pressa Rossii catalogue index:
91731

Printed at the Tver
Printing Factory

2500 copies



Mikhaylichenko Vladimir V., MD, PhD, DSc, Professor, Member of the Russian Society of Urologists, European Association of Urology, American Urological Association, Chairman of the St. Petersburg Club of Andrologists, Member of the Dissertation Council of the Military Medical Academy, Member of the International Academy of Authors of Discoveries and Inventions (St.-Petersburg, Russia)

Novikov Andrey I., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Urology of SBEI HPE "I.I. Mechnikov Northwest State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Deputy Chairman of the St. Petersburg Society of Urologists, Member of the Board of the Russian Society of Urologists, Member of the Russian Society of Oncurologists, European Association of Urology (St. Petersburg, Russia)

Segal Aleksander S., MD, PhD, DSc, Head of Department, Professor of Urology and Operative Nephrology Peoples' Friendship University Clinic of Urology of SBEI HPE "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medical and Dental" (Moscow, Russia)

Chepurov Aleksander K., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Urology of SBEI HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Honorary Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Section of genital surgery

Adamyan Ruben T., MD, PhD, DSc, Professor, Secretary of the Russian Society of Reconstructive, Aesthetic and Plastic Surgeons, Member of the Association of Reconstructive and Plastic Microsurgeons of the Russian Federation, Fellow of N.I. Pirogov Association of Surgeons, Member of the Moscow and Regional Surgeons Society (Moscow, Russia)

Gvasalia Badri R., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Medicine of the Professional Association of Andrologists of Russia, Head of the Department of Andrology of FSBI "A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Russia, Professor at the Department of Urology of SBEI HPE "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of endocrinology

Goncharov Nikolai P., MD, PhD, DSc, Professor, Member of the European Academy of Andrology (Moscow, Russia)

Dreval Aleksander V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Clinical Endocrinology of the Postgraduate Medical Faculty, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology of FBHI of Moscow Region "M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute", Head Endocrinologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Section of pediatric urology-andrology

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

Kazanskaya Irina V., Professor, Head Researcher at the FSBI "Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery" of the Ministry of Health of Russia, Chairman of the Inter-regional Public Organization of Pediatric Urologists and Andrologists (Moscow, Russia)

Kovarskiy Semyon L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the course of Pediatric Urology and Andrology of the Faculty of Continuing Medical Education of SBEI HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Specialist at the Department of Urology and Selective Surgery of N.F. Filatov Children's Clinical Hospital № 13 of the Department of Health in Moscow (Moscow, Russia)

Osipov Igor B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Head Pediatric Urologist of the Health Committee of St. Petersburg (Russia, St Petersburg)

Fayzulin Ayvar K., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Pediatric Surgery of SBEI HPE "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of Russia, Member of the European Association of Pediatric Urologists, European Association of Urology, Winner of Moscow Award "Urologist of the Year" (Moscow, Russia)

Section of sexual medicine

Kibrik Nikolay D., MD, PhD, DSc, Professor, Honorary Member of the Professional Association of Doctors-Sexologists, Member of the Board of the Russian Society of Psychiatrists, Honorary Member of the Russian Psychoanalytic Society, Honorary Member of Professional Psychotherapeutic League, Honorary Member of the Russian Scientific Sexological Society (Moscow, Russia)

Section of genital dermatology

Matushevskaya Elena V., MD, PhD, DSc, Professor, Member of the Russian Society of Dermatovenereologists, Member of the Dissertation Council of Federal State Institution (FSI) "State Research Center of Dermatology and Venereology of the Federal Agency for high-tech medical care" (Moscow, Russia)

Section of evidence-based medicine

Vlasov Vasily V., Ph.D, Assistant at the Department of Urology of SBEI HPE "Nizhny Novgorod State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia)

Section of neuroandrology

Krivoborodov Gregoriy G., MD, PhD, DSc, Professor, Member of Moscow and Russian Society of Urologists, European Association of Urology, International Society for Continence, Member of the Dissertation Council of SBEI HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Romikh Victoria V., Ph.D, Head of Laboratory of Urodynamics and Functional Disorders of Pelvic Organs of FSI "Research Institute of Urology" of Russian Medical Technologies (Moscow, Russia)

Zhukov Oleg B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Member of the European Association of Urology, Section of Andrological Urology of the European Association of Urology, European Society of Radiology, European Society of Urogenital Radiology (Moscow, Russia)

Section of male reproduction

Kurilo Lubov F., PhD, DSc, Professor, Member of the Dissertation Council of the Federal State Budgetary Scientific Institution (FSBSI) "Medical Genetics Research Center", Expert of the Working Group on Creation of Protocol for Protection of Human Embryo and Fetus to the Convention on Protection of Human Rights and Dignity Resulting from the Use of Achievements Biology and Medicine (Convention on Human Rights and Biomedicine) of the Management Committee on Bioethics of the Council of Europe (Moscow, Russia)

Bragina Elizaveta E., PhD, DSc, Senior Research Fellow at FSBSI "Medical Genetics Research Center" (Moscow, Russia)

Bozhedomov Vladimir A., MD, PhD, DSc, Professor, Science Director of the Clinic of Andrology and Reproduction of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Vinogradov Igor V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology of the Faculty Training of Health Workers FSAEI "Russian Peoples' Friendship University" (Moscow, Russia)

Evdokimov Valeriy V., MD, PhD, DSc, Professor, Head Researcher at the Department of Andrology of FSI "Research Institute of Urology" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)



EDITORIAL COUNCIL

Grinyov Andrey V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Urology of SBEI HPE "Smolensk State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Smolensk, Russia)

Zhiborev Boris N., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Course of Urology of SBEI HPE "Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Chairman of the Ryazan Regional Branch of the Russian Society of Urologists, Honorary Doctor of the Russian Federation (Russia, Ryazan)

Kirpatovsky Igor D., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Operational Surgery and Clinical Anatomy, Member of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences (Moscow, Russia)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology, Andrology Faculty Training and Retraining SBEI HPE "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Director of the Research Institute of Urology and Nephrology of SBEI HPE "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, President of the Association of Urologists of Don, Member of the Presidium of the Russian Society of Urologists, Chairman of the Education Committee of the Russian Society of Urologists, Member of the Presidium of the Russian Society of Oncological Urology, Member of the European Association of Urology, the International Society for the Study of the aging male, American Urological Association and an Honorary Member of the Georgian Urological Association, Honorary Member of the Russian Society of Urologists, Honored Scientist of Russia (Moscow, Russia)

Korotkiy Nicholay G., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases of SBEI HPE "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tiktinskiy Oleg L., MD, PhD, DSc, Professor of Urology and Andrology St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education (St. Petersburg, Russia)

Frischer Z.I., Department of Surgery, State University of New York (New York, United States)

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

Montorsi F., Universita Vita-Salute San Raffaele (Milan, Italy)

Ralph D.J., Cranfield University, Centre for Biomedical Engineering (Cranfield, United Kingdom)

Sheynkin Y.R., Stony Brook Medicine, Department of Urology (Stony Brook, United States)

Walzer W.C., Stony Brook University School of Medicine, Department of Urology (Stony Brook, United States)



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.А. Кузнецова, А.С. Адамчик, Н.П. Гончаров, Г.В. Каця*
Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин 10
- Т.И. Деревянко, И.А. Панченко, М.И. Состин, Э.С. Марабян,
О.Н. Гармаш, А.Б. Бруснев, А.И. Шипилов*
Возможности стационарозамещающих технологий в уроандрологии 17
- Т.Х. Назаров, Б.Г. Гулиев, О.В. Стецик, М.А. Ахмедов, Е.О. Стецик, С.А. Маджидов, И.В. Рычков*
Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом
после удаления камней эндоскопическими методами 22
- Е.Е. Брагина, Т.М. Сорокина, Е.А. Арифутин, Л.Ф. Курило*
Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. 29
- Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, А.В. Кондрашина*
Первый опыт применения абиратерона ацетата
у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. 40

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, М.Э. Еникеев, Д.О. Королев*
Гибкая пиелокalikолитэкстракция в газовой среде (CO₂) при лапароскопической хирургии гидронефроза 44

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

- С.В. Котов*
Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела (хирургическая техника). 49

ВЕСТНИК АССОЦИАЦИИ

- Фундаментальные и практические вопросы детской уроандрологии 53



CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- E.A. Kuznetsova, A.S. Adamchik, N.P. Goncharov, G.V. Katsiya*
Choice of method of diagnosis hypogonadism in obesity and metabolic syndrome in men 10
- T.I. Derevyanko, I.A. Panchenko, M.I. Sostin, E.S. Marabyan, O.N. Garmash, A.B. Brusnev, A.I. Shipilov*
Possibilities of technologies that replace in-patient facilities in uroandrology 17
- T.Kh. Nazarov, B.G. Guliev, O.V. Stetsik, M.A. Akhmedov, E.O. Stetsik, S.A. Madzhidov, I.V. Rychkov*
Diagnostics and correction of metabolic disorders in patients with recurrent urolithiasis
after endoscopic removal of stones. 22
- E.E. Bragina, T.M. Sorokina, E.A. Arifulin, L.F. Kurilo*
Genetically determined patozoospermia. Literature review and research results 29
- L.M. Rapoport, E.A. Bezrukov, A.V. Kondrashina*
The first experience in using abiraterone acetate in patients with castration-refractory prostate cancer 40

CLINICAL CASE

- L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, M.E. Enikeev, D.O. Korolev*
Flexible pyelocalicolithoextraction in gas medium (CO₂) during the laparoscopic surgery for hydronephrosis 44

SURGICAL TECHNIQUE

- S.V. Kotov*
Non-transecting anastomotic urethroplasty (surgical atlas) 49

BULLETIN OF THE ASSOCIATION

- Basic and practical problems in pediatric uroandrology (according to the proceedings
of the IV Congress of Pediatric Urologists/Andrologists, Moscow, 4–5 April 2015). 53

Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин

Е.А. Кузнецова¹, А.С. Адамчик¹, Н.П. Гончаров², Г.В. Кацыя²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;

²лаборатория гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Д. Ульянова, 11

Контакты: Елена Анатольевна Кузнецова dr.v.smith@mail.ru

В настоящее время ожирение и метаболический синдром рассматриваются как симптомы мужского гипогонадизма, что подчеркивает необходимость гормонального скрининга у данной категории пациентов. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы лабораторной диагностики дефицита андрогенов. В частности, существуют противоречия в выборе метода исследования свободного тестостерона. В задачи нашей работы входило проведение сравнительной оценки методов исследования андрогенного статуса мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ожирением и метаболическим синдромом, и определение взаимосвязей между гормональными показателями и метаболическим профилем, артериальным давлением, антропометрическими характеристиками ожирения. Обследован 51 пациент в возрасте от 20 до 50 лет с признаками ожирения и метаболического синдрома, контрольную группу составили 19 паритетных по возрасту мужчин с нормальной массой тела. Выявлено достоверное снижение уровня общего тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом. Найдена зависимость концентрации общего тестостерона от возраста и содержания глобулина, связывающего половые гормоны. Показана роль свободного тестостерона в формировании метаболического синдрома. Установлено, что свободный тестостерон слюны достоверно коррелирует с уровнем свободного расчетного тестостерона сыворотки. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом наблюдается статистически значимое увеличение показателей тестостерона слюны в сравнении со свободным расчетным тестостероном сыворотки, в то время как при нормальной массе тела различия отсутствуют. Сделан вывод, что тестостерон слюны является более чувствительным и адекватным маркером при ожирении и метаболическом синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, мужской гипогонадизм, общий тестостерон, свободный расчетный тестостерон, тестостерон слюны, глобулин, связывающий половые гормоны, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-10-16

Choice of method of diagnosis hypogonadism in obesity and metabolic syndrome in men

E.A. Kuznetsova¹, A.S. Adamchik¹, N.P. Goncharov², G.V. Katsiya²

¹Department of Propedeutics Of Internal Diseases, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia;

²Laboratory of Hormonal analysis, Endocrinological Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 D. Uliyanova st., Moscow, 117036, Russia

Nowadays, obesity and metabolic syndrome are considered as symptoms of male hypogonadism, which underlines the need for hormonal screening in these patients. However, remain unsolved some questions of laboratory diagnostics testosterone deficiency. In particular, there are contradictions in the choice of research method of free testosterone. The objectives of our work was to conduct a comparative evaluation of methods for studying androgen status of young and middle-aged men with obesity and metabolic syndrome, and determining the relationship between hormonal indicators and metabolic profile, blood pressure, anthropometric characteristics of obesity. The study included 51 patients with symptoms of obesity and metabolic syndrome, aged from 20 to 50 years, the control group consisted of 19 equal-age men with normal body weight. A significant decrease in total testosterone in men with metabolic syndrome was revealed. The dependence of the concentration of total testosterone with age and content sex-steroid-binding globulin was found. The role of free testosterone in the formation of the metabolic syndrome was shown. It was found that free saliva testosterone significantly correlated with the level of calculated serum free testosterone. In patients with obesity and metabolic syndrome there are a statistically significant increase in saliva testosterone indicators compared to calculated serum free testosterone, while at normal body weight differences are absent. It is concluded that saliva testosterone is more sensitive and appropriate marker for obesity and metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, obesity, male hypogonadism, total testosterone, calculated free testosterone, saliva testosterone, sex-steroid-binding globulin, hyperinsulinemia, insulin resistance, abdominal obesity

Введение

В многочисленных исследованиях доказана связь висцерального ожирения и метаболического синдрома (МС) с дефицитом тестостерона (Т) у мужчин, причем отправной точкой может стать любое из этих событий [1–4]. Ожирение способствует снижению возрастного порога развития андрогенного дефицита у мужчин [5]. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов и Международного общества по изучению проблем стареющих мужчин (The International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), ожирение и состояния, связанные с инсулинорезистентностью (МС и сахарный диабет 2-го типа), рассматриваются как клинические симптомы гипогонадизма, что подчеркивает необходимость гормонального скрининга у данной категории пациентов [6, 7].

На сегодняшний день проблемы диагностики мужского гипогонадизма остаются до конца не решенными, что обусловлено несколькими причинами:

- 1) отсутствие специфических симптомов дефицита Т (существование различных урологических, эндокринологических, терапевтических и неврологических «масок») и отсутствие в связи с этим высокоспецифичных опросников и четких диагностических критериев гипогонадизма [7];
- 2) индивидуальные различия в чувствительности к Т, связанные с мутациями гена, кодирующего андрогеновые рецепторы, а также различия в половой конституции [8, 9], что приводит к появлению понятия индивидуальной нормы Т и является ощутимым препятствием для формирования лабораторных критериев гипогонадизма;
- 3) изменчивость концентрации Т, обусловленная временем суток, сезоном, физической активностью, характером питания, курением, психосоциальным состоянием и т. д. [9, 10];
- 4) сложности лабораторного измерения концентрации Т и интерпретации результатов, обусловленные существованием свободной и связанной с белками фракций, завышением показателей при использовании прямых безэкстракционных методов определения общего Т, отсутствием единого стандартизированного метода и различием референсных значений, что зависит от фирмы-производителя набора [11].

Известно, что биологической активностью обладает свободный Т, кроме того, биодоступным считается связанный с альбумином Т, так как скорость диссоциации комплекса Т–альбумин в 20 раз выше в сравнении с комплексом Т – глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ). Поэтому для подтверждения факта гипогонадизма необходимо определение концентрации не только общего, но и свободного Т. ISSAM рекомендует считать 12,1 нмоль/л нижней границей нормы общего и 225 пмоль/л – свободного Т,

однако специалистами отмечено, что наличие симптомов гипогонадизма может соответствовать более высоким пороговым значениям как общего, так и свободного Т. В частности для свободного Т это 243 пмоль/л, а по мнению отдельных авторов – 347 пмоль/л [7].

Определение свободного Т сыворотки – трудоемкий процесс. Поскольку его концентрация крайне низка, необходимо применение высокочувствительных методов с предварительным разделением свободной и связанной фракций, тогда как использование прямых методов является недопустимым [10].

Наиболее доступным является математический расчет содержания свободного Т по формуле, предложенной A. Vermeulen et al. [12], для чего требуется адекватный лабораторный анализ общего Т и ГСПГ, а также оценка уровня альбумина.

Перспективной альтернативой вышеуказанным методам является определение свободного Т в слюне, отличающееся простотой, неинвазивностью и высокой аналитической чувствительностью. Скорость слюноотделения не влияет на концентрацию неполярных молекул с низкой молекулярной массой, в слюну проникают только свободные формы стероидов. Именно эти факты позволяют использовать саливадиагностику в качестве адекватного метода оценки андрогенного статуса [13].

В задачи нашей работы входило проведение сравнительной оценки методов исследования андрогенного статуса мужчин молодого и среднего возраста, имеющих признаки ожирения и МС, и определение взаимосвязей между гормональными показателями и метаболическим профилем, артериальным давлением, антропометрическими характеристиками ожирения.

Цель исследования – совершенствование диагностики гипогонадизма при ожирении и МС у мужчин молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

Обследован 51 мужчина в возрасте от 20 до 50 лет (медиана – 36 лет) с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 27–62 кг/м²), с окружностью талии (ОТ) > 94 см.

МС диагностировали согласно рекомендациям Международной федерации диабета (в модификации 2009 г.) [14]: ОТ > 94 см, повышение триглицеридов до 1,7 ммоль/л и более, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 1,03 ммоль/л и менее, повышенное артериальное давление (систолическое (САД) – 130 мм рт. ст. и более, диастолическое (ДАД) – 85 мм рт. ст. и более или проведение антигипертензивной терапии), глюкоза плазмы натощак 5,6 ммоль/л и более. Для констатации МС необходимо наличие как минимум трех критериев.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я – 35 мужчин с МС, 2-я – 16 мужчин с избыточной массой тела и ожирением без сформировавшегося МС.

Контрольную группу составили 19 мужчин, паритетных по возрасту (23–50 лет, медиана — 35 лет), с нормальной массой тела (ИМТ 20,8–24,9 кг/м²).

Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, роста, ИМТ, ОТ, окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ.

Проводили анкетирование больных с использованием опросника выраженности возрастных симптомов мужчины AMS (Aging Males Symptoms), который рекомендован ISSAM в качестве предварительного метода оценки андрогенного статуса. Он состоит из 17 вопросов с оценкой ответов по пятибалльной шкале и позволяет выявить сексуальные, психологические и соматические нарушения, связанные с дефицитом андрогенов. Выраженность клинических симптомов дефицита андрогенов оценивали по общему количеству набранных баллов. Симптомы считались не выраженными при сумме баллов от 17 до 26, слабо выраженными — от 27 до 36, умеренно выраженными — от 37 до 49 и резко выраженными — при результате 50 баллов и более.

Проводили биохимическое исследование крови натошак: определяли концентрацию глюкозы, ЛПВП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (автоматический анализатор Hitachi 912 фирмы Roche, Франция).

В утренних образцах сыворотки определяли содержание общего Т, ГСПГ, иммунореактивного инсулина (ИРИ). Общий Т анализировали методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J) на автоматическом анализаторе Vitros Eci. ГСПГ и ИРИ определяли методом отсроченной во времени флюоресценции на анализаторе Autodelphia.

Исследовали концентрацию свободного Т в слюне. Образцы слюны собирали дважды (утром в 9.00 и вечером в 22.00) в контейнеры SaliCaps (IBL-Hamburg, Германия) с помощью специальной полипропиленовой соломинки, не сорбирующей стероиды. Т слюны определяли люминесцентным LIA-методом (IBL-Hamburg). Регистрацию люминесцентного сигнала проводили на мультианализаторе Victor (Wallac, Финляндия).

Содержание свободного Т в крови определяли математическим методом по формуле Vermeulen с помощью интернет-калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 Windows (StatSoft, Inc.). Нормальность распределения оценивали по критерию χ^2 . Значимость различий исследовали с помощью критериев Вилкоксона и Краскала–Уоллиса, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Связи между показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена и регрессионного анализа.

Результаты

Характеристика исследуемых параметров представлена в таблице. Возрастные различия между группами отсутствуют ($p > 0,05$).

Первичная ориентировочная оценка андрогенного статуса путем анкетирования продемонстрировала увеличение выраженности симптомов дефицита Т у пациентов с МС и ожирением, причем наибольшая сумма баллов опросника AMS наблюдалась при МС. Статистически значимая разница по баллам выявлена между группами МС—контроль и ожирение—контроль. При этом лишь в 1-й группе имелись пациенты (8 %) с резко выраженными симптомами дефицита Т (сумма баллов 54–59). Во 2-й группе максимальная сумма баллов составила 44 (умеренно выраженные симптомы), в контрольной группе — 25 (отсутствие признаков дефицита андрогенов).

При МС наблюдается статистически значимое снижение содержания общего Т в сравнении с больными ожирением и контрольной группой. При сравнении уровня свободного Т крови, определяемого математическим методом, разница показателей достоверна только в группах МС—контроль.

Наименьшее содержание свободного Т в утренней слюне (9.00) наблюдалось у пациентов с МС, а наибольшее — в группе больных с ожирением и было сходным с показателями контрольной группы, но разница не достигала степени значимости во всех трех группах. Уровень Т вечерней слюны (22.00) также достоверно не различался между группами.

Исследование вариабельности Т слюны показало нарушение циркадного ритма продукции андрогенов. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп концентрация утреннего и вечернего Т достоверно не различалась ($p_1 = 0,7$; $p_2 = 0,5$) (рис. 1, 2); в контрольной группе суточная динамика сохранена ($p = 0,0001$) (рис. 3).

При сравнении двух методов определения свободного Т (концентрация в слюне и расчетный) найдены достоверные различия его уровня при МС ($p = 0,009$) (рис. 4) и ожирении ($p = 0,01$) (рис. 5), тогда как в контрольной группе значимые различия отсутствуют ($p = 0,6$) (рис. 6).

ГСПГ в большей степени снижается у пациентов с МС, его содержание сопоставимо с данными 2-й группы, но практически в 2 раза ниже, чем в контроле. Разница достоверна между группами МС—контроль и ожирение—контроль.

Уровень ГСПГ повышался с возрастом пациентов при МС ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и уменьшался с увеличением ОТ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = -0,5$; $p < 0,05$) и индекса НОМА ($r = -0,5$; $p < 0,05$) в контрольной группе.

При исследовании зависимости свободного Т и исследуемых параметров у пациентов с МС умеренные статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные корреляции выявлены между содержанием свободного

Характеристика исследуемых параметров (медиана, интерквартильный размах)

Параметр	1-я группа (МС)	2-я группа (ожирение)	Контрольная группа
Возраст, годы	37 (31–47); $p_{1-2} = 0,109$	31 (23,5–37,5); $p_{2-3} = 0,798$	35 (27–43); $p_{1-3} = 1,000$
ОТ, см	112 (106–124); $p_{1-2} = 0,119$	104 (99,5–110); $p_{2-3} = 0,001$	84 (78–88); $p_{1-3} = 0,000$
ОБ, см	108 (100–115); $p_{1-2} = 1,000$	103,5 (100–112); $p_{2-3} = 0,003$	96 (88–99); $p_{1-3} = 0,000$
ОТ/ОБ	1,05 (1,02–1,09); $p_{1-2} = 0,013$	0,99 (0,96–1,02); $p_{2-3} = 0,020$	0,89 (0,86–0,93); $p_{1-3} = 0,000$
ИМТ, кг/м ²	33 (30–39); $p_{1-2} = 0,568$	31 (29–33); $p_{2-3} = 0,0002$	22,5 (21,6–23,7); $p_{1-3} = 0,000$
САД, мм рт. ст.	140 (130–150); $p_{1-2} = 0,000$	123 (120–130); $p_{2-3} = 0,833$	120 (110–125); $p_{1-3} = 0,000$
ДАД, мм рт. ст.	90 (85–100); $p_{1-2} = 0,132$	90 (80–90); $p_{2-3} = 0,008$	70 (70–77,5); $p_{1-3} = 0,000$
Триглицериды, ммоль/л	2,4 (2,0–4,4); $p_{1-2} = 0,002$	1,35 (1–2,2); $p_{2-3} = 0,259$	0,9 (0,6–1,4); $p_{1-3} = 0,000$
ЛПВП, ммоль/л	0,79 (0,69–0,94); $p_{1-2} = 0,131$	0,99 (0,79–1,16); $p_{2-3} = 0,184$	1,4 (1–1,7); $p_{1-3} = 0,000$
ЛПНП, ммоль/л	3,18 (2,7–3,62); $p_{1-2} = 0,145$	2,74 (2,32–2,9); $p_{2-3} = 1,000$	2,64 (2,0–2,8); $p_{1-3} = 0,013$
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,3–5,6); $p_{1-2} = 0,003$	3,85 (3,5–4,7); $p_{2-3} = 1,000$	4,4 (3,5–5); $p_{1-3} = 0,016$
ИРИ, мкЕд/мл	14,4 (10,0–22,1); $p_{1-2} = 0,011$	8,45 (5,4–11,65); $p_{2-3} = 0,415$	4,5 (2,6–8,0); $p_{1-3} = 0,000$
Индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment);	2,78 (2,3–5,4); $p_{1-2} = 0,002$	1,39 (1,01–2,15); $p_{2-3} = 0,728$	0,86 (0,58–1,55); $p_{1-3} = 0,000$
Т общий, нмоль/л	9,8 (8,4–11,6); $p_{1-2} = 0,037$	12,9 (8,5–13,9); $p_{2-3} = 0,025$	17,8 (13,5–22,4); $p_{1-3} = 0,000$
Т свободный расчетный, пмоль/л	214 (175–269); $p_{1-2} = 0,307$	247 (210–313); $p_{2-3} = 0,244$	347 (263–422); $p_{1-3} = 0,000$
Т слюны (9.00);, пмоль/л	281 (232–378); $p_{1-2} = 0,269$	337 (279–416); $p_{2-3} = 1,000$	332 (285–406); $p_{1-3} = 0,135$
Т слюны (22.00);, пмоль/л	215 (121–284); $p_{1-2} = 0,241$	303 (228–399); $p_{2-3} = 1,000$	277 (245–321); $p_{1-3} = 0,792$
ГСПГ, нмоль/л	19,4 (11,8–28,9); $p_{1-2} = 1,000$	22,1 (15–29,9); $p_{2-3} = 0,012$	38,7 (28,9–50); $p_{1-3} = 0,000$
Сумма баллов по AMS	28 (25–37); $p_{1-2} = 0,336$	25,5 (21,5–36); $p_{2-3} = 0,032$	21 (18–23); $p_{1-3} = 0,000$

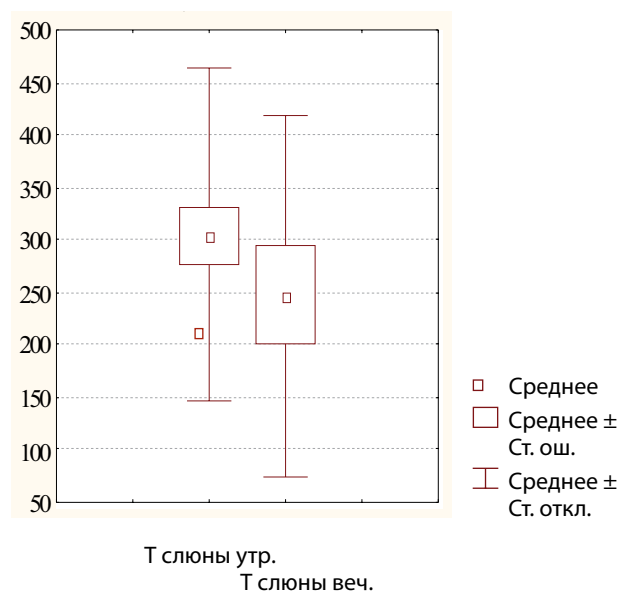


Рис. 1. Суточная динамика Т слюны при МС (1-я группа). $p = 0,7$

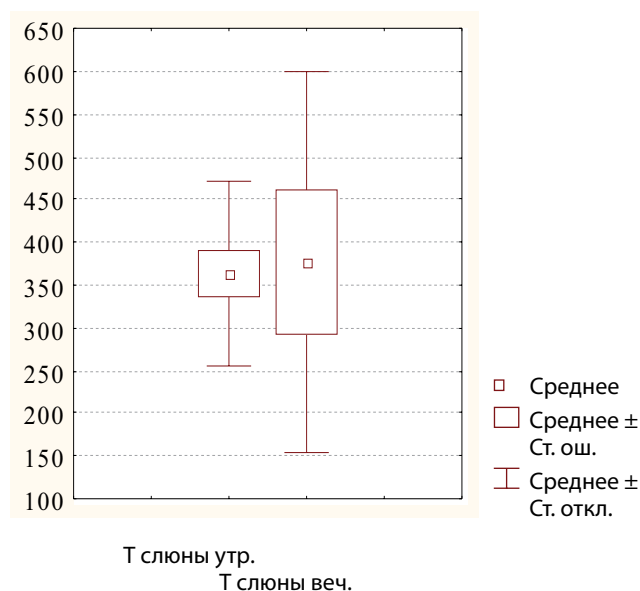


Рис. 2. Суточная динамика Т слюны при ожирении (2-я группа). $p = 0,5$

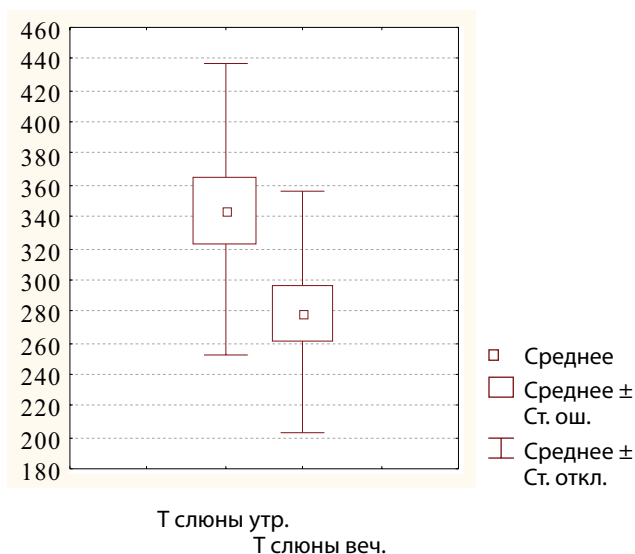


Рис. 3. Суточная динамика Т слюны у мужчин с нормальной массой тела (контрольная группа); $p = 0,0001$

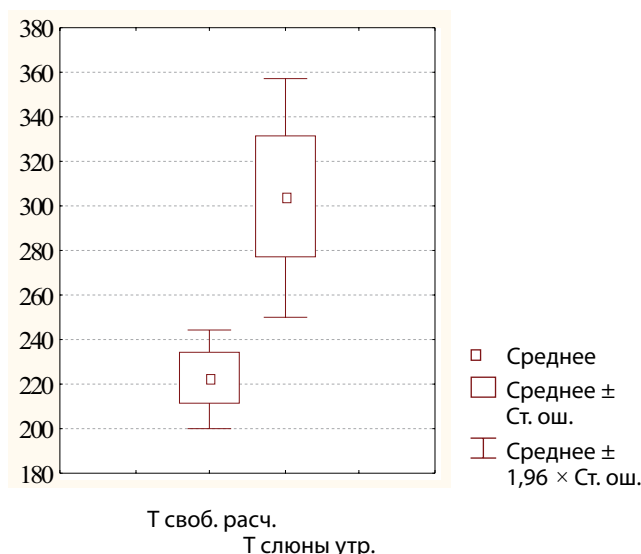


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей свободного Т при МС (1-я группа); $p = 0,009$

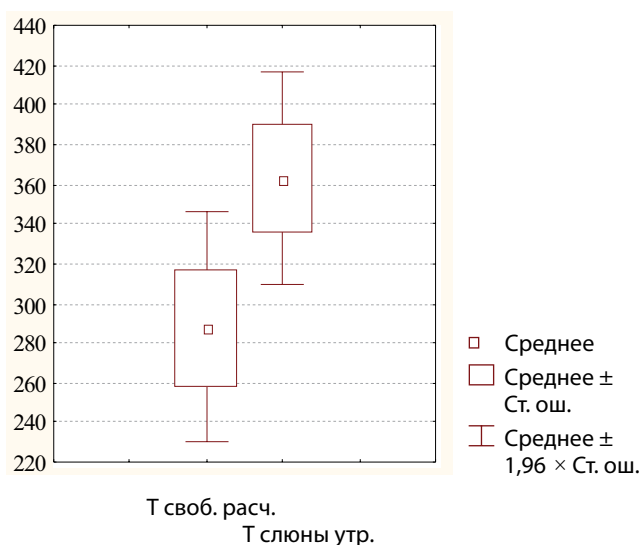


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей свободного Т при ожирении (2-я группа); $p = 0,01$

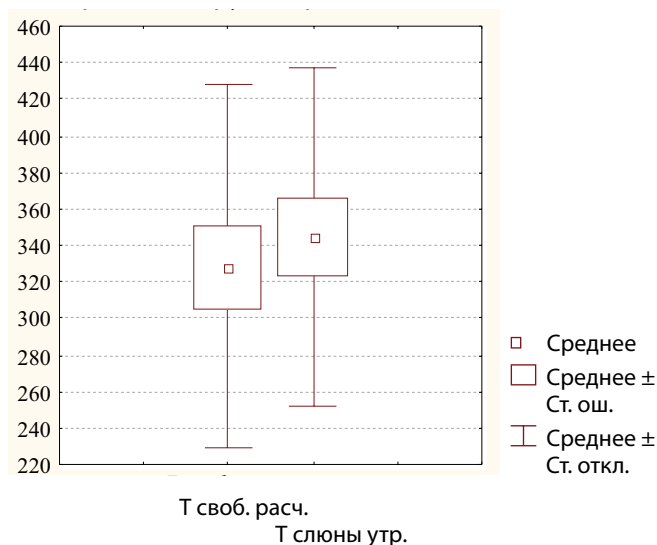


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей свободного Т у мужчин с нормальной массой тела (контрольная группа); $p = 0,6$

расчетного Т и массой тела ($r = -0,4$), ИМТ ($r = -0,45$), ОБ ($r = -0,3$), ОТ ($r = -0,4$), глюкозой ($r = -0,46$), суммой баллов по AMS ($r = -0,35$), САД ($r = -0,5$); между свободным Т слюны (9.00) и массой тела ($r = -0,6$), ОТ ($r = -0,6$), ИМТ ($r = -0,5$), ИРИ ($r = -0,4$), индексом НОМА ($r = -0,5$), глюкозой ($r = -0,5$); свободным Т слюны (22.00) и массой тела ($r = -0,6$), ОТ ($r = -0,65$).

У пациентов с ожирением без МС статистически значимая корреляция найдена между Т слюны (9.00) и ИРИ ($r = -0,6$; $p < 0,05$).

Свободный расчетный Т высоко коррелирует с уровнем Т слюны (22.00) у больных с ожирением ($r = 0,8$; $p < 0,05$). У всех пациентов с избыточной массой тела, ожирением и МС (при объединении 1-й

и 2-й групп) найдена достоверная корреляция уровня свободного расчетного Т и свободного Т утренней ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и вечерней ($r = 0,6$; $p < 0,05$) слюны.

Общий Т значимо ($p < 0,05$) отрицательно коррелировал с возрастом при ожирении ($r = -0,8$) и положительно с уровнем ГСПГ во всех группах: 1-й ($r = 0,6$), 2-й ($r = 0,5$) и контрольной ($r = 0,6$). Достоверные ($p < 0,05$) корреляции выявлены также между возрастом пациентов и расчетным свободным Т при МС ($r = -0,55$), между возрастом и Т утренней ($r = -0,56$) и вечерней ($r = -0,58$) слюны при объединении основных групп.

При проведении регрессионного анализа построена адекватная модель зависимости уровня общего Т

от возраста (β -коэффициент = $-0,6$; $p < 0,05$) и ГСПГ (β -коэффициент = $0,7$; $p < 0,05$). Уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{Общий Т} = 13,27 - 0,2 \times \text{Возраст} + 0,196 \times \text{ГСПГ}.$$

Обсуждение

Полученные нами корреляционные связи между основными параметрами МС и свободным Т, определенным в слюне математическим методом, доказывают исключительную биологическую роль свободных андрогенов.

Современные рекомендации по диагностике и лечению мужского гипогонадизма [6, 7] не содержат указаний об использовании слювадиагностики для определения свободного Т. По всей видимости, несмотря на очевидные технические преимущества метода, это связано с крайне противоречивой его оценкой. Есть работы, доказывающие, что Т слюны является надежным и стабильным маркером, так как он хорошо коррелирует с плазменными концентрациями свободного Т [13, 15–18].

Другие исследователи данной проблемы ставят под сомнение использование слюны для оценки андрогенного статуса, что обосновывается резкими колебаниями слюнных концентраций стероидов [19] и отсутствием значимых корреляций между свободным Т слюны и сыворотки [20].

Наше исследование демонстрирует наличие статистически значимых корреляций между свободным расчетным Т и Т слюны у всех больных с избыточной массой тела и ожирением и усиление корреляционной зависимости в группе больных с ожирением без МС. Увеличение Т слюны при ожирении и МС (в сравнении с расчетным) может свидетельствовать о большей информативности метода, поскольку увеличение свободных форм стероидов является следствием снижения ГСПГ.

В публикациях последних лет встречаются два противоположных утверждения, касающихся уровня ГСПГ при гипогонадизме [21]. Так, при возрастном андрогенном дефиците уровень ГСПГ повышается, что приводит к снижению свободной фракции Т даже при нормальном уровне общего Т. При ожирении концентрация ГСПГ снижается, что в большей степени обусловлено влиянием гиперинсулинемии [22]. Это, с одной стороны, приводит к относительному повышению уровня биодоступных андрогенов, но с другой — увеличивает скорость деградации Т. Результаты нашей работы показывают обоснованность обоих утверждений, учитывая найденные отрицательные корреляционные взаимоотношения ГСПГ с инсулинемией и абдоминальным ожирением и положительную связь с возрастом.

В многочисленных исследованиях доказано, что снижение уровня ГСПГ является предиктором раз-

вития МС и сахарного диабета наряду с дефицитом Т [23]. Некоторые авторы придают ГСПГ самостоятельное значение в развитии инсулинорезистентности [24]. Есть мнение, что именно ГСПГ модифицирует влияние Т на сердечно-сосудистый риск [25]. Недавние исследования показали существование полиморфизма гена ГСПГ, что функционально влияет на его сродство к андрогенам и эстрогенам и другие биохимические свойства. Этот факт ставит под сомнение использование формул для расчета концентраций свободного и биодоступного Т [24, 26].

Кроме того, расчетный метод не учитывает скорость диссоциации Т из связи с альбумином, а также чувствительность андрогеновых рецепторов.

Поэтому мы считаем использование слювадиагностики адекватной альтернативой расчетному методу. Определение Т слюны может включаться в программу обследования мужчин, страдающих ожирением и МС, в качестве дополнительного метода оценки андрогенного статуса. Несмотря на более высокие значения свободного Т в слюне, чем в сыворотке, все же здесь прослеживается некая закономерность. Во-первых, статистически значимое повышение показателей Т слюны в сравнении со свободным расчетным Т у пациентов 1-й и 2-й групп сочетается с достоверным снижением концентрации ГСПГ. Во-вторых, у данных пациентов Т слюны достоверно коррелирует со свободным расчетным Т, а также с уровнем гликемии, инсулинемии, индексом НОМА, ОТ. Кроме того, слювадиагностика наглядно демонстрирует изменения суточного ритма продукции Т. Поэтому можно заключить, что Т слюны является более чувствительным и адекватным маркером при ожирении и МС, равно как и маркером индивидуальных особенностей метаболизма Т.

Выводы

1. Уровень общего Т у мужчин молодого и среднего возраста достоверно снижается при МС.
2. Концентрация общего Т у мужчин в наибольшей степени прогнозируется возрастом и содержанием ГСПГ (Общий Т = $13,27 - 0,2 \times \text{Возраст} + 0,196 \times \text{ГСПГ}$).
3. Свободный Т у мужчин с МС и ожирением может оставаться в пределах нормальных значений, при этом имеются нарушения циркадного ритма Т.
4. При скрининге гипогонадизма у мужчин с ожирением и МС определение свободного Т необходимо, так как именно свободный Т коррелирует с основными параметрами ожирения и МС, а также клинической симптоматикой (оцененной по опроснику AMS).
5. Свободный Т слюны при ожирении и МС, как правило, выше, чем свободный расчетный Т; при нормальном ИМТ статистически значимые различия отсутствуют.

6. Саливадиагностика является более информативным методом в сравнении с математическим расчетом, поскольку на фоне корреляции слюнных и плазменных расчетных концентраций свободного Т исследование Т слюны позволяет оценить особенности его метаболизма.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Stanworth R.D., Jones T.H. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009;37:74–90.
2. Traish A.M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30(1):23–32.
3. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(12):673–81.
4. Muraleedharan V., Jones T.H. Testosterone and the metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1(5):207–23.
5. Goncharov N.P., Katsya G.V., Chagina N.A., Gooren L.J. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. *Andrologia* 2009;41(2):76–83.
6. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology, 2015. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf.
7. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18(1):5–15.
8. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Age-related andropause of men. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2006. 240 p. (In Russ.)].
9. Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007;(2):6–9. [Korneyeva I.A. Reliability of methods of assessment of testosterone and resistance of androgen receptor in diagnostics of age-related andropause of men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2007;(2):6–9. (In Russ.)].
10. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Малышева Н.М. Андрогенный дефицит и проблемы его диагностики современными неизотопными методами определения тестостерона. *Проблемы эндокринологии* 2008;54(5):30–9. [Goncharov N.P., Katsiya G.V., Malysheva N.M. Andropause and problems of its diagnostics with state-of-art non-isotope methods of determination of testosterone. *Problemy endokrinologii = Endocrinology Issues* 2008;54(5):30–9. (In Russ.)].
11. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Тодуа Т.Н. и др. Сравнительный анализ определения тестостерона в сыворотке крови различными методами. *Проблемы эндокринологии* 2005;51(6):31–7. [Goncharov N.P., Katsiya G.V., Todua T.N. et al. Comparative analysis of determination of testosterone in blood serum with various methods. *Problemy endokrinologii = Endocrinology Issues* 2005;51(6):31–7. (In Russ.)].
12. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666–72.
13. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Добрачева А.Д. и др. Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;(3):32–8. [Goncharov N.P., Katsiya G.V., Dobracheva A.D. et al. Free testosterone in saliva as a diagnostic marker of androgen status of males. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2006;(3):32–8. (In Russ.)].
14. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640–5.
15. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. Diagnostic significance of free salivary testosterone measurement using a direct luminescence immunoassay in healthy men and in patients with disorders of androgenic status. *Aging Male* 2006;9(2):111–22.
16. Morley J.E., Perry H.M. 3rd, Patrick P. et al. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male* 2006;9(3):165–9.
17. Arregger A.L., Contreras L.N., Tumilasci O.R. et al. Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2007;67(5):656–62.
18. Cardoso E.M., Contreras L.N., Tumilasci E.G. et al. Salivary testosterone for the diagnosis of androgen deficiency in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):677–83.
19. Wood P. Salivary steroid assays – research or routine? *Ann Clin Biochem* 2009;46(3):183–96.
20. Layegh P., Javidi Z., Layegh P. et al. Comparison of free salivary testosterone versus free serum testosterone levels in patients with hirsutism and control group. *Dermatol Cosmet* 2012;3(4):187–93.
21. Тишова Ю.А., Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной гипогонадизм у мужчин с метаболическим синдромом. *Сахарный диабет* 2010;(1):22–5. [Tishova Yu.A., Mskhalaya G.Zh., Kalinchenko S.Yu. Age-related hypogonadism of men with metabolic syndrome. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus* 2010;(1):22–5. (In Russ.)].
22. Daka B., Rosen T., Jansson P.A. et al. Inverse association between serum insulin and sex hormone-binding globulin in a population survey in Sweden. *Endocr Connect* 2013;2(1):18–22.
23. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):189–207.
24. Ding E.L., Song Y., Manson J.E. et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *New Engl J Med* 2009;361(12):1152–63.
25. Canoy D., Barber T.M., Pouta A. et al. Serum sex hormone-binding globulin and testosterone in relation to cardiovascular disease risk factors in young men: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):863–72.
26. Laurent M.R., Vanderschueren D. Reproductive endocrinology: functional effects of sex hormone-binding globulin variants. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(9):516–7.

Возможности стационарозамещающих технологий в уроandroлогии

Т.И. Деревянко¹, И.А. Панченко^{1,2}, М.И. Состин², Э.С. Марабян²,
О.Н. Гармаш², А.Б. Бруснев², А.И. Шипилов²

¹Кафедра урологии, детской урологии-андрологии с курсом рентгенологии факультета дополнительного профессионального образования Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»; Россия, 355035, Ставрополь, ул. Лермонтова, 208;

²ГАОУ СК «Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр»;
Россия, 355000, Ставрополь, ул. Бруснева, 6/1

Контакты: Игорь Андреевич Панченко pancher88@gmail.com

Одним из основных направлений совершенствования медицинской помощи стало внедрение стационарозамещающих технологий. В Ставрополе с 2007 г. организована служба охраны мужского здоровья на базе Краевого клинического специализированного уроandroлогического центра. В условиях уроandroлогического стационара краткосрочного пребывания успешно оказывается помощь при любых формах мужской генитальной патологии у детей и взрослых с применением малоинвазивных методик при минимальных сроках пребывания и отсутствии послеоперационных осложнений. Операционные укомплектованы всем необходимым оборудованием для осуществления своей деятельности в полном объеме. Все пациенты, пролеченные в стационаре, проходили через жесткие критерии анестезиологического и соматического отбора.

Основными стратегическими направлениями работы центра являются: мужское репродуктивное здоровье, детская урология-андрология, онкоуроandroлогия. Кадровый потенциал, высокотехнологичное оснащение и грамотная организация работы — фундамент для современной стационарозамещающей уроandroлогической службы. Кадровая концепция центра такова: врач уролог-андролог — это уролог-хирург, владеющий лапароскопической, трансуретральной, микрохирургической, реконструктивно-пластической техникой, с навыками эндокринолога и психотерапевта.

Показатели работы центра свидетельствуют о высокой эффективности и возможности высвобождения профильных урологических коек для «большой» хирургической помощи и перевода мужской генитальной хирургии на стационарозамещающие технологии.

Ключевые слова: стационарозамещающие технологии, мужская генитальная хирургия, лапароскопия, трансуретральная хирургия, мужская репродукция, круглосуточный урологический стационар краткосрочного пребывания, клинко-статистические группы, служба охраны мужского здоровья, высокотехнологичная помощь, специализированный уроandroлогический центр

DOI: 10.17650 / 2070-9781-2015-16-3-17-21

Possibilities of technologies that replace in-patient facilities in uroandrology

T.I. Derevyanko¹, I.A. Panchenko^{1,2}, M.I. Sostin², E.S. Marabyan², O.N. Garmash², A.B. Brusnev², A.I. Shipilov²

¹Department of Urology, Pediatric Urology and Andrology with the Course of Radiology, Faculty of Additional Professional Education, Post-Graduate Education Institute, Stavropol State Medical University; 208 Lermontova st., Stavropol, 355035, Russia;

²Regional Clinical Specialized Urology and Andrology Center; 6/1 Brusneva st., Stavropol, 355000, Russia

One of the main directions in improvement of medical service became invasion of stationary substitute technologies. In Stavropol since 2007 has been organized the Men's health protection service based on Regional clinical specialized uroandrological center. In uroandrological short stay surgical department successfully provides treatment in all forms of male genital in children and adult pathology with using minimally invasive methodics in short stay conditions and absence postsurgical complications. The operation rooms are staffed with all necessary equipment for carry out activities in full volume. All patients treated in urological department had sorted by anaesthesiological and somatic criterias.

The main strategical directions are male reproductive health, pediatric urology-andrology, oncouroandrology. Human resources, high technology staff and intelligent work organization are fundamental for modern stationary substitute service. Human resource conception is urologist-andrologist — urologist — surgeon with laparoscopic, transurethral, microsurgery, reconstructive and plastic technique with endocrinology and psychiatric skills.

Work indicators of medical center tells about high effectiveness and possibility of release profile urological beds for "big" surgical help and transfer male genital surgery on stationary substitute technologies.

Key words: stationary substitute technology, male genital surgery, laparoscopy, transurethral surgery, male reproduction, a twenty-four hour short-term urological department, clinical-statistic groups, men's health protection service, high technology help, specialized uroandrological center



Введение

Постановлением Правительства РФ от 05.11.1997 г. № 1387 утверждена концепция развития здравоохранения и медицинской науки в РФ, задачами которой являются повышение эффективности использования коечного фонда, внедрение малозатратных технологий, развитие стационарозамещающих форм организации и оказания медицинской помощи населению, а также перераспределение части ее объемов из стационарного сектора в амбулаторный [1].

В настоящее время одна из приоритетных задач в здравоохранении — оптимизация расходования бюджетных средств. Поэтому основным направлением совершенствования медицинской помощи стало внедрение стационарозамещающих форм ее оказания.

Стационарозамещающая технология — комплекс организационных и лечебно-диагностических мероприятий, позволяющих проводить стандартные операции амбулаторно в условиях хирургического стационара одного дня или стационара кратковременного пребывания (СКП) [2].

Около 80 % финансовых средств, выделяемых на здравоохранение, расходуется на стационарную помощь. В то же время 20–50 % больных, проходивших лечение в стационарах хирургического профиля, могли бы получать такую же эффективную, но значительно менее дорогостоящую медицинскую помощь в стационарозамещающих отделениях [3].

По данным статистики, средняя длительность лечения пациента в урологическом стационаре составляет 12,9 дня, показатель больничной летальности — 0,48 %, средний уровень оперативной активности в урологических стационарах по-прежнему остается низким и не превышает 17,5 % [4].

На территории РФ организовано множество структур хирургического профиля с применением стационарозамещающих технологий, однако примеров уроandroлогической службы нет или ее доля незначительна в общем объеме хирургической помощи [5].

Цель работы — доказать эффективность стационарозамещающих технологий в условиях специализированного уроandroлогического центра.

Материалы и методы

В г. Ставрополе с 2007 г. организована служба охраны мужского здоровья. С 2009 г. клиническую деятельность осуществляет ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроandroлогический центр», имеющий круглосуточный урологический СКП в рамках развития программы стационарозамещающих технологий.

СКП является неотъемлемой составной частью Центра, включенной в цепь уроandroлогической помощи, и соответствует принципу медицинской преемственности между амбулаторно-поликлиническим,

послеоперационным и реабилитационным звеньями. В СКП оказывают плановую хирургическую помощь мужскому населению всех возрастов, в том числе детям при патологии репродуктивной сферы. В составе отделения имеется палата интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, а также палаты для круглосуточного пребывания на 10 коек (6 взрослых, 4 детских). В СКП осуществляется деятельность по трем направлениям: мужское репродуктивное здоровье, детская урология-androлогия, онкоуроandroлогия. Операционный блок имеет две операционные, оснащенные всем необходимым для трансуретральной, лапароскопической, микрохирургической, пластической и открытой уроandroлогии, а также для проведения диагностических манипуляций (оптических и ультразвук-ассистированных (УЗ-ассистированных)). Имеются аппараты искусственной вентиляции легких, две хирургические видеостойки, УЗ-аппараты и необходимое хирургическое и анестезиологическое оборудование для осуществления деятельности в полном объеме в сфере взрослой и детской урологии-androлогии.

Результаты

Был проведен анализ работы СКП за 5 лет. С 2010 по 2013 г. в отделении проводили работу по медико-экономическим стандартам (приказ Министерства здравоохранения Ставропольского края от 02.07.2009 г. № 01–13/285), в 2014 г. — по клинко-статистическим группам.

Очевидно, что показатели деятельности нашего СКП свидетельствуют о высоком качестве работы отделения и высокой эффективности эксплуатации хирургических коек (табл. 1).

Основной контингент составили пациенты с сексуальными расстройствами, репродуктивной патологией, симптомами нижних мочевых путей (СНМП), а также дети и подростки с варикоцеле, фимозом и различными формами крипторхизма (табл. 2).

Кадровая концепция Уроandroлогического центра заключается в том, что врач уролог-androлог — это уролог-хирург, владеющий методами лапароскопической, трансуретральной, микрохирургической и реконструктивно-пластической техник, с навыками эндокринолога и психотерапевта. Оперативные пособия, проводимые в СКП, перечислены в табл. 3.

Объемы хирургической помощи, сложность оперативных вмешательств и количество осложнений связаны с жесткими критериями отбора пациентов для госпитализации в СКП:

- минимальная сопутствующая соматическая патология (оценка анестезиологом-реаниматологом и смежными специалистами);
- отсутствие гнойно-септических очагов (амбулаторная санация на догоспитальном этапе);

Таблица 1. Показатели работы стационара СКП

Показатель	Год					Средний показатель
	2010	2011	2012	2013	2014	
Число пролеченных больных	394	545	565	608	542	529
Средний койко-день	5,49	5,75	6,1	5,53	5,53	5,68
Средний дооперационный койко-день	0	0	0	0	0	0
Оперативная активность, %	70,5	71,7	75,4	81,4	84,9	76,8
Оборот койки	39,4	54,5	56,5	60,8	54,2	52,9
Осложнения	1	1	1	2	1	1,2
Летальность	0	0	0	0	0	0

Таблица 2. Число патологий, пролеченных в условиях СКП

Патология	Год					Средний показатель
	2010	2011	2012	2013	2014	
Хронический простатит и СНМП	114	154	139	113	82	120,4
Патология крайней плоти полового члена	32	97	94	141	107	94,2
Варикоцеле	71	107	122	104	80	96,8
Урологическое стационарное обследование	87	98	86	72	80	84,6
Гипоспадия	0	0	0	3	12	3
Крипторхизм	11	21	37	47	53	33,8
Обструктивное бесплодие	3	1	4	0	2	2
Стриктура уретры	8	6	8	12	6	8
Гидроцеле, сперматоцеле, фуникулоцеле	24	30	32	53	67	41,2
Доброкачественная гиперплазия простаты	21	14	15	19	15	16,8
Доброкачественные образования кожи половых органов	14	15	16	23	26	18,8
Паховая грыжа	0	2	12	18	10	8,4
Эректильная дисфункция	2	0	0	3	2	1,4
Всего	387	545	565	608	542	529,4

- возраст старше 1,5 года («нулевой» дооперационный койко-день, отсутствие предоперационного стресса).

При этом уровень квалификации хирургов позволяет в условиях СКП осуществлять оперативные пособия высокой степени сложности:

- трансуретральные операции при стриктурах уретры и доброкачественной гиперплазии предстательной железы объемом $\leq 100 \text{ см}^3$;
- лапароскопические операции при брюшном крипторхизме любого уровня ретенции;
- микрохирургические операции — варикоцелэктомия по Мармар, вазоэпидидимоанастомоз;

- открытые операции и генитальные пластики — гипоспадии вплоть до наиболее проксимальных форм с деривацией мочи по цистостоме, хирургическую коррекцию геометрии полового члена, фалло-, тестопротезирование.

На сегодняшний день в СКП оказывают хирургическую помощь практически при всех уроandroлогических патологиях. В перспективе — развитие хирургии недержания мочи, освоение инновационных методик в хирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Число операций, проведенных в СКП с применением малоинвазивных технологий, приведено в табл. 4.



Таблица 3. Оперативные пособия, проводимые в СКП

Оперативное пособие	Год					Средний показатель
	2010	2011	2012	2013	2014	
Диагностическая лапароскопия	2	7	4	7	5	5
Низведение яичка с орхопексией, в том числе лапароскопическое	11	14	32	35	38	26
Удаление доброкачественных образований области наружных половых органов, коррекция фимоза и др.	60	132	120	184	121	123,4
Диагностические оперативные пособия (уретроцистоскопия, пункционная мультифокальная биопсия простаты, яичка под УЗ-контролем и др.)	94	102	94	70	101	92,2
Варикоцелектомия (лапароскопическая, микрохирургическая)	71	109	122	104	79	97
Оптическая уретротомия	7	7	6	3	4	5,4
Трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы	21	12	15	14	10	14,4
Операции по поводу гидроцеле, фуникулоцеле, сперматоцеле	25	31	34	46	70	41,2
Паховое грыжесечение, в том числе лапароскопическое	0	4	12	20	19	11
Уретропластика и меатопластика при гипоспадии с применением микрохирургических технологий	1	3	2	10	10	5,2
Фаллоэндопротезирование, орхопротезирование, пластические операции на половом члене	1	0	3	8	16	5,6
Всего	293	421	444	501	473	426,4

Таблица 4. Число операций с применением малоинвазивных технологий

Операции	Год					Средний показатель за 5 лет
	2010	2011	2012	2013	2014	
Лапароскопические	66	43	79	61	41	58 (13,7 %)
Микрохирургические	11	71	76	65	60	57 (13,4 %)
Трансуретральные	72	57	43	29	34	47 (11 %)
УЗ-ассистированные	51	63	75	58	62	62 (14,6 %)
Всего	293	421	431	501	473	424

Таким образом, дополнительные технологии позволяют осуществлять специализированную уроандрологическую помощь более чем в половине хирургических вмешательств.

Обсуждение

Результаты деятельности уроандрологического СКП показывают, что в его условиях успешно оказывают помощь при любых формах мужской генитальной патологии с применением малоинвазивных методик при минимальных сроках пребывания и отсутствии гнойно-септических послеоперационных осложнений

благодаря «нулевому» предоперационному койко-дню, дооперационной амбулаторной санации, преемственности (один больной — один врач) и высокому профессионализму медицинского персонала.

Мы убеждены, что кадровый потенциал, высокотехнологичное оснащение и грамотная организация работы являются фундаментом для современной стационарозамещающей уроандрологической службы.

Выводы

При анализе работы СКП за 5 лет мы пришли к следующим выводам:



- работа СКП возможна только при твердой стабильности кадровой, технологической и организационной базы;
- в работе врача уролога-андролога хирургическая помощь должна иметь одно из первостепенных значений;
- СКП является моделью, которая может быть внедрена в любую область хирургии;
- возможен перевод лечения практически всех уроандрологических патологий на стационарозамещающие технологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Организация стационарозамещающих форм медицинской помощи населению. Методические рекомендации Минздрава России № 2002/106. Утв. 04.11.2002 г. [Arrangement of forms of medical aid to the population that replace in-patient department. Methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia No. 2002/106. Approved on 04.11.2002. (In Russ.)].
2. Рахматов К. К. Организация хирургического стационара одного дня и стационарозамещающих технологий и их нормативно-методическое обеспечение. Детская хирургия 2007;(5):42–5. [Rakhmatov K. K. Arrangement of one-day surgical in-patient department and technologies that replace in-patient department as well as their statutory and methodological maintenance. Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery 2007;(5):42–5. (In Russ.)].
3. Магомедов Р. Х. Медицинская и экономическая эффективность работы центра амбулаторной хирургии. Амбулаторная хирургия 2009; (2):15–8. [Magomedov R. Kh. Medical and economic efficiency of work of the outpatient surgery center. Ambulatoynaya khirurgiya = Outpatient Surgery 2009;(2):15–8. (In Russ.)].
4. Кривонос О. В., Скачкова Е. И., Малхасян В. А., Пушкарь Д. Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы. Урология 2012; (5):5–30. [Krivonos O. V., Skachkova E. I., Malkhasyan V. A., Pushkar D. Y. State, problems, and prospects of development of the Russian urological service. Urologiya = Urology 2012;(5):5–30. (In Russ.)].
5. Ельсиновский В. И., Жируев М. С., Ляшко В. В., Боробов Ю. М. Организация работы центра амбулаторной хирургии на базе многопрофильного лечебно-профилактического учреждения. Амбулаторная хирургия 2009;(2):12–3. [Elsinovskiy V. I., Zhiruyev M. S., Lyashko V. V., Borobov Yu. M. Organization of work of an outpatient surgery center on the basis of a multifaceted medical preventive institution. Ambulatoynaya khirurgiya = Outpatient Surgery 2009;(2):12–3. (In Russ.)].

Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом после удаления камней эндоскопическими методами

Т.Х. Назаров, Б.Г. Гулиев, О.В. Степик, М.А. Ахмедов, Е.О. Степик, С.А. Маджидов, И.В. Рычков
Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Тоирхон Хакназарович Назаров tair-nazarov@yandex.ru

Статья посвящена проблеме мочекаменной болезни. Приводятся результаты исследования 107 мужчин в возрасте от 48 до 76 лет, разделенных на три группы: основную и две контрольные. Основная и 1-я контрольная группы включали по 40 пациентов с рецидивным уролитиазом без обструкции мочевых путей после эндоскопических методов удаления камней и частичным возрастным андрогенным дефицитом. Вторую контрольную группу составили 27 здоровых мужчин в возрасте от 48 до 70 лет. В течение 1 года произведено эндоскопическое удаление мочевых камней: трансуретральная нефролитотрипсия — 55 пациентам, а перкутанная нефролитотрипсия — 25. После выписки из стационара всем пациентам провели диагностику и коррекцию метаболических нарушений с использованием физико-химических и биохимических камнеобразующих показателей мочи и крови. Для изучения минерального состава и структурно-текстурных особенностей мочевых камней и их фрагментов после оперативных вмешательств выполняли рентгеновскую дифрактометрию, инфракрасную спектроскопию, поляризационную и электронную микроскопию. Проводилась противорецидивная терапия уролитиаза: пациенты основной группы получали патогенетическую андрогенную терапию в виде монотерапии, а пациенты 1-й контрольной группы — традиционное лечение (антибиотики, спазмолитики, фитопрепараты). Результаты терапии и диспансерного наблюдения в течение 6 лет показали низкую частоту рецидива камнеобразования в основной группе и высокую — в 1-й контрольной. Возрастное снижение уровня андрогенов у мужчин может быть дополнительным фактором камнеобразования. Патогенетическая заместительная терапия андрогенами приводит к нормализации содержания литогенных веществ в крови и моче, а также физико-химических свойств мочи, тем самым способствует уменьшению интенсивности процесса камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, рецидивный уролитиаз, почечные камни, остеопороз, физико-химические и биохимические показатели мочи и крови, трансуретральная и перкутанная нефролитотрипсия, рентгеновская дифрактометрия, инфракрасная спектроскопия, поляризационная и электронная микроскопия, минеральный состав мочевых камней, андрогензаместительная терапия

DOI: 10.17650 / 2070-9781-2015-16-3-22-28

Diagnostics and correction of metabolic disorders in patients with recurrent urolithiasis after endoscopic removal of stones

T.Kh. Nazarov, B.G. Guliev, O.V. Stetsik, M.A. Akhmedov, E.O. Stetsik, S.A. Madzhidov, I.V. Rychkov

Department of Urology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41 Kirochnaya st., Saint-Petersburg, 191015, Russia

The article is devoted to the problem of kidney stones. The authors provide the results of a study of 107 men aged 48 to 76 years, were divided into three groups — primary and two control groups. The main and the first control group consisted of 40 patients with recurrent urolithiasis without urinary tract obstruction after endoscopic stone removal and partial androgen deficiency. The second control group consisted of 27 healthy men aged 48 to 70 years. Patients for one year he was promoted endoscopic removal of urinary stones: transurethral nephrolithotripsy — 55 patients, and percutaneous nephrolithotripsy — 25. After discharge from hospital all patients had a diagnosis and correction of metabolic disorders using physical-chemical and biochemical indicators of urine and blood. To study the mineral composition and structural-textural features of urinary stones and their fragments after surgical interventions were performed: x-ray diffraction, infrared spectroscopy, polarization and electron microscopy. Was carried out following the relapse of urolithiasis: patients of the main group received pathogenic androgen therapy as monotherapy, and patients in the control group conventional treatment (antibiotics, spasmolytic, herbal remedies). The results of therapy and follow-up care for 6 years showed a low recurrence of stone formation in patients of the main group and highest in the control. Age-related decline in androgen levels in men may be an additional factor in stone formation. Pathogenic androgen replacement therapy leads to normalization of the content of lithogenic substances in the blood and urine, as well as physico-chemical properties of urine, thereby reducing the process of stone formation.

Key words: urolithiasis, recurrent urolithiasis, kidney stones, osteoporosis, physical-chemical and biochemical urine and blood, transurethral nephrolithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy, X-ray diffraction, infrared spectroscopy, polarization and electron microscopy, the mineral composition of urinary stones, androgen-replacement therapy

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз) занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний и является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире в связи с ежегодным ростом распространенности заболевания (от 1 до 7 %) [1–4]. Важной проблемой урологии при уролитиазе по-прежнему остается удаление камней, включающее в себя вмешательства различного вида и сложности — от открытых оперативных пособий до малоинвазивных методик. Ежегодно предлагаются новые пути решения данной задачи, однако все специалисты, занимающиеся проблемой уролитиаза, едины в том, что даже малотравматичный метод удаления конкрементов из организма пациента не является этиопатогенетическим и направлен только на устранение следствия — «терминальной стадии» болезни (камня), а не ее причины. Патологические условия же, в которых происходил процесс камнеобразования, остаются, и часто возникает рецидив заболевания [5–7]. В последние годы благодаря развитию фундаментальных наук появились новые данные об этиологии и патогенезе заболевания, позволившие разрабатывать эффективные механизмы противорецидивной терапии уролитиаза [8–11]. В настоящее время мужчины в 2–2,5 раза чаще женщин болеют уролитиазом, причем наибольшая частота заболевания у них приходится на четвертое и пятое десятилетия жизни. Основу патогенеза МКБ составляют метаболические нарушения, которые могут быть следствием гормонального дисбаланса. Данной проблеме посвящены многочисленные исследования [1, 5, 12, 13]. Вместе с этим работы, касающиеся изучения гормонального дисбаланса, в частности влияния снижения уровня половых гормонов на течение МКБ, единичны [14–16]. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что в настоящее время не существует единого подхода к терапии и профилактике рецидивного камнеобразования.

Целью исследования является разработка эффективного способа профилактики рецидивного уролитиаза путем коррекции метаболических нарушений после применения эндоскопических методов удаления конкрементов.

Материалы и методы

Объектом исследования были 107 мужчин в возрасте от 48 до 76 лет с МКБ и частичным возрастным андрогенным дефицитом, у которых по данным остеоденситометрии отмечены признаки остеопороза. Были выделены три группы: основная и 1-я контрольная — по 40 пациентов с рецидивным уролитиазом без обструкции мочевых путей после удаления камней эндоскопическими методами и 2-я контрольная — 27 здоровых мужчин, которые согласились на амбулаторное исследование. Вторая контрольная группа была

образована для определения и сравнения нормативных физико-химических и биохимических камнеобразующих показателей мочи. Почечная форма первичного гиперпаратиреоза и злокачественные образования в организме у всех пациентов исключены. У всех больных основной и 1-й контрольной групп отмечался уролитиаз длительностью от 2 до 10 лет. Диагностика уролитиаза основывалась на анамнезе, жалобах больных, результатах клинического, лабораторного и инструментального обследования. Проводили клинко-биохимические анализы крови и мочи, бактериологический анализ мочи с определением чувствительности к антибиотикам. При контактной литотрипсии в целях визуализации полостной системы почки использовали рентгеноскопический аппарат, ультразвуковой аппарат, нефроуретероскоп и контрактные литотрипторы. Каждые 4 мес проводили ультразвуковое исследование, а также исследовали показатели почечной гемодинамики до и после оперативного вмешательства и в процессе динамического наблюдения методом триплексной ультразвуковой доплерографии. На определенном этапе один раз в год выполняли спиральную компьютерную томографию.

Измеряли содержание половых и гипофизарных гормонов (лютеинизирующий гормон (ЛГ) и общий тестостерон), а также некоторые физико-химические параметры мочи: кинематическую вязкость, поверхностно-свободную энергию, электропроводность и кристаллоингибирующую активность.

В основной группе односторонние конкременты в почках обнаружены у 28 пациентов, двусторонние — у 12, а в 1-й контрольной группе соответственно у 29 и 11. Размеры конкрементов составляли от 1,0 до 3,5 см. Коралловидный нефролитиаз обнаружен у 10 пациентов в каждой группе. При посеве мочи на микрофлору у пациентов основной и 1-й контрольной групп выявлялась бактериурия (105 КОЕ/мл и более): кишечная палочка (45,4 %), разновидности протей (19,2 %), стафилококки (18,5 %), а также синегнойная палочка (4,5 %) и микробные ассоциации (12,4 %). У всех пациентов основной и 1-й контрольной групп антибактериальную терапию начинали за 3 дня до оперативного вмешательства и продолжали после операции на основании выявленной чувствительности микроорганизмов. В дальнейшем посев мочи у пациентов основной группы проводили 3 раза в год. Согласно полученным результатам чувствительности микрофлоры назначали антибактериальную терапию хронического калькулезного пиелонефрита.

Пациентам в течение 1 года в клиниках кафедры произведено удаление мочевых камней эндоскопическими методами: трансуретральная и перкутанная нефролитотрипсия (ТУНЛТ и ПНЛТ соответственно). ТУНЛТ выполнена 55 пациентам (основная группа — 23, 1-я контрольная — 22), а ПНЛТ — 25 (основная группа — 13,

1-я контрольная — 12). Через 1,5 мес после успешного удаления камней у всех 80 пациентов начинали динамическое наблюдение с исследованием вышеуказанных показателей, продолжавшееся в течение 6 лет. Для изучения минерального состава и структурно-текстурных особенностей мочевых камней и их фрагментов после оперативных вмешательств применяли рентгеновскую дифрактометрию (фазовый анализ), инфракрасную спектроскопию, поляризационную и электронную микроскопию.

После выписки из стационара через 1,5 мес всем пациентам проводили терапию: в 1-й контрольной группе — традиционное лечение (антибиотики, уросептики, спазмолитики, фитопрепараты и др.), в основной группе — монотерапию препаратом тестостерона (заместительная коррекция) в дозе 4 мл внутримышечно каждые 3–4 мес в период наблюдения (препарат Небидо, 1000 мг тестостерона ундеcanoата) по поводу частичного возрастного андрогенного дефицита. В связи с выявлением гиперкальциемии, обусловленной повышенной резорбцией кальция из костной ткани, у данных пациентов назначенная терапия была патогенетической. Наблюдения за больными, получавшими традиционные методы коррекции метаболических нарушений уролитиаза с использованием нескольких препаратов, выявили плохую переносимость данной терапии.

Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывали с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 5.11). Используемые системой методы статистического анализа показали статистическую достоверность полученных данных и достаточность числа наблюдений. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных оперативных вмешательств у всех пациентов удалось удалить конкременты.

Полное разрушение камней и отхождение осколков отмечено в сроки до 3 нед. По минералогическому составу, как и прогнозировалось, выявлены три вида камней: оксалаты, фосфаты и ураты. Отнесение камней смешанного состава к той или иной группе проводилось по преобладающему компоненту. Оксалатный тип камней определялся в 66 % случаев, фосфатный — в 21,3 %, уратный — в 22,7 %. Мономинеральный тип камней определялся у 37,5 % пациентов, полиминеральный — у 62,5 %. Сопоставление полученных данных о минеральном составе мочевых камней и результатов клиничко-биохимического анализа крови и мочи позволило достоверно выявить метаболические особенности данных пациентов.

До начала терапии, исходя из вышеизложенного и согласно данным табл. 1–3, полученные клиничко-биохимические показатели крови, а также физико-химические параметры мочи, которые в группах были идентичны, достоверно отличались от нормальных значений.

Показатели суточного диуреза у пациентов с уролитиазом были достоверно ($p < 0,001$) снижены — в 2,2 раза в сравнении со здоровыми людьми. Уменьшение объема потребляемой жидкости в течение суток и снижение суточного диуреза являются достоверными факторами риска камнеобразования.

Как и предполагалось, у всех пациентов выявлено повышение уровня кальция в крови и моче (гиперкальциемия с гиперкальциемией). Гиперкальциемия (резорбтивный тип) с гиперкальциемией отмечалась у 53 пациентов (28 в основной группе и 25 в 1-й контрольной). У 27 пациентов (15 и 12 соответственно) наблюдались одновременно гиперкальциемия и гиперкальциурия, гиперурикемия и гиперурикемия.

В результате терапии через 1,5 года у пациентов основной группы экскреция кальция достоверно ($p < 0,001$) снизилась до уровня нормативных показате-

Таблица 1. Показатели суточного диуреза и неорганических веществ, экскретируемых с мочой, у здоровых людей и больных уролитиазом ($p < 0,001$)

Показатель (норма)	Пациенты с МКБ		Здоровые люди (2-я контрольная группа, $n = 27$)
	основная группа ($n = 40$)	1-я контрольная группа ($n = 40$)	
Диурез, л/сут (1200–1800)	0,81 ± 0,01 (0,7 ÷ 1)	0,82 ± 0,01 (0,7 ÷ 0,9)	1,78 ± 0,05 (1,5 ÷ 2,1)
Кальций, мг/сут (250–300)	321,96 ± 2,45 (279,4 ÷ 361,4)	322,2 ± 3,59 (271,4 ÷ 374,5)	225,91 ± 1,29 (210,9 ÷ 240,4)
Оксалат, мг/сут (до 40)	45,24 ± 0,55 (35,7 ÷ 55,7)	45,83 ± 0,65 (36,8 ÷ 54,7)	30,93 ± 0,47 (24,8 ÷ 37,6)
Мочевая кислота, мг/сут (750–880)	785,73 ± 12,41 (643,7 ÷ 993,5)	787,41 ± 15,46 (647,6 ÷ 995,5)	532,43 ± 3,46 (489,9 ÷ 576,5)
Неорганический фосфор, моль/сут (25–42)	46,31 ± 0,37 (39,1 ÷ 53,1)	45,93 ± 0,58 (37,2 ÷ 54,1)	32,31 ± 0,51 (26,7 ÷ 38,1)
Цитрат, мг/сут (< 350)	275,85 ± 1,64 (249,5 ÷ 302,1)	276,22 ± 1,91 (252,5 ÷ 301,3)	350,71 ± 0,49 (344,9 ÷ 356,5)
Магний, мг/сут (< 50)	37,93 ± 0,32 (32,7 ÷ 43,2)	38,13 ± 0,43 (32,3 ÷ 43,9)	50,2 ± 0,36 (45,7 ÷ 54,6)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках указаны минимальные и максимальные значения показателей.

Таблица 2. Показатели минерального состава крови и гормонов плазмы у здоровых лиц и больных уролитиазом ($p < 0,001$)

Показатель (норма)	Пациенты с МКБ		Здоровые люди (2-я контрольная группа, $n = 27$)
	основная группа ($n = 40$)	1-я контрольная группа ($n = 40$)	
Общий кальций, ммоль/л (2,2–2,5)	$2,46 \pm 0,01$ ($2,2 \div 2,8$)	$2,46 \pm 0,02$ ($2,2 \div 3,3$)	$2,34 \pm 0,01$ ($2,2 \div 2,5$)
Ионизированный кальций, ммоль/л (1,1–1,4)	$1,46 \pm 0,02$ ($1,2 \div 1,8$)	$1,46 \pm 0,02$ ($1,4 \div 1,8$)	$1,25 \pm 0,01$ ($1,1 \div 1,4$)
Мочевая кислота, мкмоль/л (90–480)	$451,19 \pm 6,53$ ($321,4 \div 604,6$)	$433,05 \pm 9,76$ ($321,5 \div 608,6$)	$289,5 \pm 3$ ($254,2 \div 327,5$)
Фосфор, ммоль/л (0,81–1,45)	$1,16 \pm 0,03$ ($0,7 \div 1,5$)	$1,15 \pm 0,03$ ($0,7 \div 1,4$)	$1,15 \pm 0,01$ ($1,1 \div 1,6$)
Магний, ммоль/л (0,8–1,2)	$0,69 \pm 0,02$ ($0,4 \div 0,9$)	$0,73 \pm 0,02$ ($0,4 \div 0,9$)	$0,93 \pm 0,01$ ($0,8 \div 1$)
Тестостерон, нмоль/л (12–33)	$14,63 \pm 0,89$ ($4,7 \div 27,6$)	$14,74 \pm 0,5$ ($4,7 \div 28,2$)	$23,47 \pm 0,27$ ($19 \div 24,7$)
ЛГ, мМЕ/мл (1–9)	$8,53 \pm 0,67$ ($2 \div 18$)	$8,52 \pm 0,84$ ($3 \div 18$)	$4,56 \pm 0,17$ ($3 \div 6$)

Таблица 3. Показатели физико-химических и биохимических камнеобразующих свойств мочи у здоровых лиц и больных уролитиазом ($p < 0,001$)

Показатель (норма)	Пациенты с МКБ		Здоровые люди (2-я контрольная группа, $n = 27$)
	основная группа ($n = 40$)	1-я контрольная группа ($n = 40$)	
Кинематическая вязкость, сСт ($1,12 \pm 0,7$)	$1,35 \pm 0,01$ ($1,2 \div 1,8$)	$1,35 \pm 0$ ($1,3 \div 1,4$)	$1,12 \pm 0,01$ ($1,1 \div 1,2$)
Кристаллоингибирующая активность, ед. ($1,49 \pm 0,07$)	$1,15 \pm 0,01$ ($0,1 \div 1,2$)	$1,16 \pm 0$ ($1,1 \div 1,2$)	$1,51 \pm 0,01$ ($1,4 \div 1,6$)
Осмолярность, мосм/л ($653,0 \pm 49,1$)	$863,49 \pm 3,15$ ($798,5 \div 913,7$)	$863,41 \pm 3,24$ ($795,6 \div 912,4$)	$662,69 \pm 3,7$ ($620,4 \div 699,5$)
Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), пмоль/л ($235,4 \pm 14,6$)	$303,54 \pm 1,06$ ($285,4 \div 326,1$)	$303,1 \pm 1,38$ ($287,4 \div 326,1$)	$238,97 \pm 1,16$ ($224,3 \div 249,6$)

телей и составляла в среднем $231,94 \pm 0,82$ мг/сут. В 1-й контрольной группе гиперкальциурия сохранялась и не отличалась от исходного до лечения ($p \geq 0,05$). Через 3–4,5 и 6 лет эти показатели у пациентов основной и 1-й контрольной групп практически не изменились (рис. 1).

Более информативные данные были получены при исследовании содержания ионизированного кальция в крови у больных уролитиазом. В отличие от показателей общего кальция уровень ионизированного кальция у всех пациентов был выше нормативных значений и в среднем составил $1,46 \pm 0,02$ ммоль/л при норме 1,1–1,4 ммоль/л. После терапии в основной группе он достоверно ($p < 0,001$) снизился до значений здоровых людей (2-я контрольная группа). У всех пациентов через 3–4,5 и 6 лет достигнутые показатели сохранялись без изменений (рис. 2). С нашей точки зрения уровень ионизированного кальция в крови и моче представляет собой показатель, который наиболее точно отражает насыщенность активными ионами кальция в единице объема исследуемой среды.

На рис. 3 представлена динамика изменений общего тестостерона в плазме крови. Уровень тестостерона у здоровых людей был нормальным. У больных

основной и 1-й контрольной групп уровень тестостерона также находился в пределах нормы, что, учитывая их возраст, можно связать с внегонадной продукцией тестостерона [10]. Однако у здоровых людей он был достоверно выше, чем у пациентов с уролитиазом, у которых его концентрация колебалась на нижней границе нормы ($p < 0,001$). После гормонозаместительной терапии через 1,5 года показатели общего тестостерона в основной группе достоверно повысились до $19,59 \pm 0,45$ нмоль/л ($p < 0,001$), а в 1-й контрольной продолжали снижаться ($14,3 \pm 0,5$ нмоль/л; $p < 0,001$). Такая тенденция сохранялась в группах через 3–4,5 и 6 лет. У пациентов с уролитиазом большое значение имеет анаболический эффект тестостерона в почках, проявляющийся стимуляцией синтеза органоспецифических белков и активацией ферментов цикла Кребса [7, 10].

Уровень ЛГ находился в пределах нормы у всех пациентов, но наблюдались достоверные различия показателей здоровых и больных людей ($p < 0,001$) (табл. 2). Тестостеронзаместительная терапия в течение 1,5–6 лет в основной группе привела к достоверному снижению ЛГ до средних нормативных значений (рис. 4). В 1-й контрольной группе на протяжении 3 лет уро-

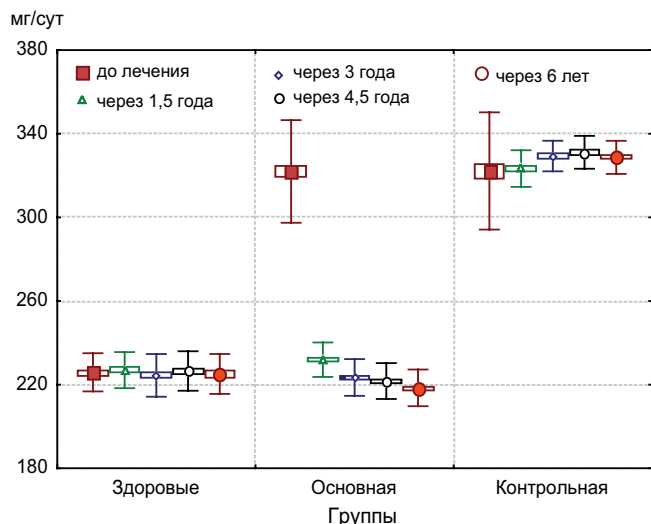


Рис. 1. Динамика изменения показателей экскреции кальция с мочой до и после лечения

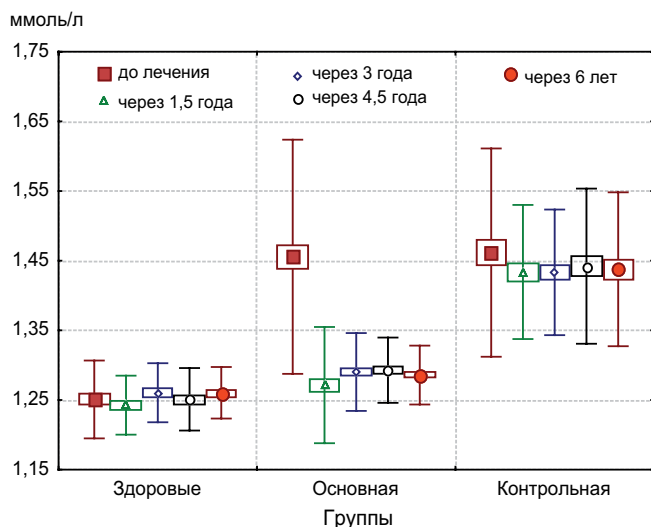


Рис. 2. Динамика изменения показателей ионизированного кальция в крови до и после лечения

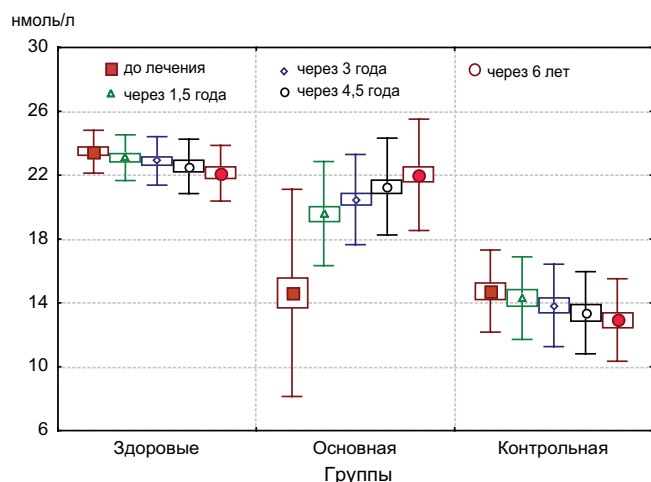


Рис. 3. Динамика изменения уровня тестостерона в крови до и после лечения

вень ЛГ повышался, а затем стал снижаться, что, по всей видимости, связано с уменьшением количества чувствительных рецепторов в яичке.

Сравнительная и количественная характеристики физико-химических и биохимических показателей, использованных для оценки камнеобразующих свойств мочи у здоровых и больных уролитиазом, представлены в табл. 3.

Кинематическая вязкость мочи возрастает с ростом числа и размера мицелл (кристаллов) в моче, которые могут стать ядром будущего камня. Этот показатель позволяет косвенно судить о коллоидном состоянии мочи в каждом отдельном случае. Полученные результаты показывают, что кинематическая вязкость мочи у больных достоверно выше, чем у здоровых. При уролитиазе показатель повышен у всех больных и находится в пределах от 1,20 до 1,35 сСт, а у здоровых лиц он составляет от 1,1 до 1,2 сСт.

Важным показателем камнеобразования является кристаллоингибирующая активность мочи, которая зависит от суммарной способности мочи подавлять кристаллизацию в насыщенном растворе. По результатам наших исследований у здоровых людей она составила $1,51 \pm 0,01$ ед., а у больных уролитиазом была понижена до $1,15 \pm 0,01$ ед., т. е. в 1,3 раза ($p < 0,001$). Поэтому данный показатель в дальнейшем использовался для оценки эффективности консервативной терапии уролитиаза.

Осмолярность мочи, являющейся продуктом плазмы крови, относится к показателям внутриклеточных энергетических процессов, обуславливающих электролитный, белковый и водный гомеостаз. Согласно полученным нами данным, гиперосмолярность является достоверным фактором риска МКБ [7]. У больных уролитиазом этот показатель был в 1,3 раза выше, чем у здоровых людей ($p < 0,001$).

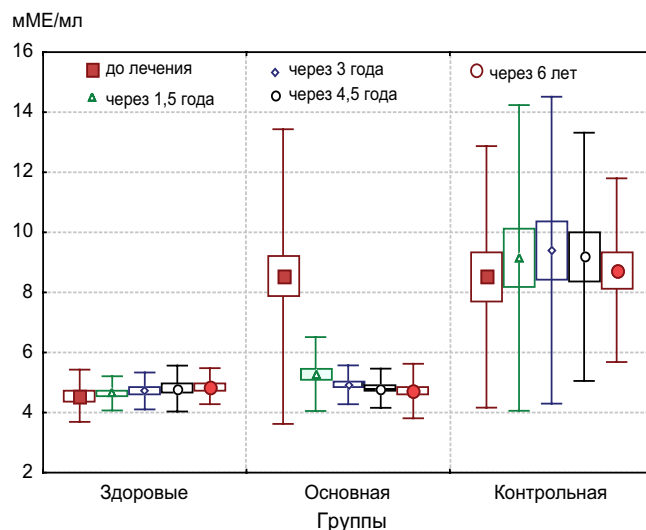


Рис. 4. Динамика изменения показателей ЛГ в крови до и после лечения

цАМФ служит внутриклеточным химическим посредником между клеточной мембраной и ферментными мишенями внутри клетки и является медиатором гормональной активности, а концентрация его в моче отражает напряжение внутриклеточных канальцевых механизмов энергетического обмена. Повышение уровня цАМФ в моче свидетельствует об интенсивности функционирования тубулярного эпителия почек по поддержанию гомеостаза, включая содержание минеральных веществ в моче. У больных уролитиазом этот показатель был в 1,3 раза выше, чем у здоровых людей ($p < 0,001$).

В процессе диспансерного наблюдения в течение 6 лет основным критерием эффективности разработанных методов лечения являлась частота рецидивов уролитиаза (рис. 5). При обследовании всех больных основной группы через 1,5 года рецидивы уролитиаза после лечения не выявлены ни у одного пациента. В 1-й контрольной группе, где больные получали традиционное лечение, у 22,5 % были обнаружены рецидивные камни размерами от 0,6 до 1,2 см.

На 3 году диспансерного наблюдения в основной группе рецидив был выявлен у 2 (5,4 %) из 37 пациентов, размер конкрементов составил от 1,0 до 1,3 см. В 1-й контрольной группе рецидивные камни обнаружены у 17 (47,2 %) из 36 пациентов, размер конкрементов — от 0,7 до 2,1 см.



Рис. 5. Частота выявления рецидивного уролитиаза в группах в течение 6 лет

При обследовании пациентов через 4,5 года в основной группе рецидив был отмечен у 2 (5,9 %) из 34 больных (конкременты размером от 1,0 до 1,2 см); в 1-й контрольной группе — у 12 (37,5 %) из 32 пациентов (конкременты размером от 0,7 до 2,5 см).

Через 6 лет диспансерного наблюдения в основной группе рецидив был выявлен у 1 (3,3 %) из 30 обследованных (конкремент размером 0,8 см); в 1-й контрольной — у 9 (32,2 %) из 28 пациентов (конкременты размером от 0,8 до 2,5 см).

В период диспансерного наблюдения у пациентов с рецидивным уролитиазом в основной группе применялись литокинетическая терапия и дистанционная литотрипсия, а в контрольной — все существующие методы удаления камней: дистанционная литотрипсия, ТУНЛТ и ПНЛТ.

Заключение

МКБ является полиэтиологическим заболеванием, основу патогенеза которого составляют различные физико-химические и биохимические нарушения. Возрастное снижение уровня андрогенов в организме может быть дополнительным фактором камнеобразования. Полученные данные достоверно показывают основную причину камнеобразования у всех наших пациентов, связанную с остеопорозом. У мужчин снижение уровня андрогенов является одной из причин развития остеопороза, что наряду с другими физико-химическими изменениями мочи и крови приводит к гиперкальциурии, являющейся дополнительным патогенетическим фактором образования мочевых камней. В результате андрогензаместительной терапии наблюдалось восстановление гормонального баланса в крови, снижение костной резорбции и стимуляция костной минерализации. Отмечалась нормализация уровня кальция, фосфора, магния и мочевой кислоты, а также кинематической вязкости мочи. Полученные данные показали уменьшение частоты активизации вялотекущих воспалительных реакций, связанное с нормализацией метаболических процессов в почках и тонуса мочевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вошула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР, 2006. С. 268. [Voshchula V.I. Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention. Minsk: VEVER, 2006. P. 268. (In Russ.)].
2. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis. Eur Urol Suppl 2010;9:802–6.
3. Novikov A., Nazarov T., Startsev V. Epidemiology of stone disease in the Russian Federation and Post-Soviet era. In: // Talati J.J., Tiselius H.-G., Albala D.M., Ye Z. Urolithiasis. Basic Science and Clinical Practice. Springer, 2012. Pp. 97–107.
4. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Rev Urol 2010;12(2–3):86–96.
5. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Оверлей, 2007. С. 296.
6. Назаров Т.Х. Физико-химические основы камнеобразующих свойств мочи. Урология 2007;(5):73–7. [Nazarov T.Kh. Physical and chemical grounds of lithogenic properties of urine. Urologiya = Urology 2007;(5):73–7. (In Russ.)].
7. Назаров Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочека-



- менной болезни. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 370 с. [Nazarov T.Kh. Modern Aspects of pathogenetics, diagnostics, and treatment of the urolithiasis. Thesis... of Dr. of Med.Sci. St. Petersburg, 2009. 370 p. (In Russ.)].
8. Bagga H.S., Chi T., Miller J. et al. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2013;40(1):1–12.
9. Cho S.T., Jung S.I., Myung S.C. et al. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20(2):208–13.
10. Nazarov T., Novikov A., Aleksandrov V. et al. Diagnostic value of physical and biochemical parameters of urine in meto-phylaxis urolithiasis. 13th European Symposium on Urolithiasis. Genuia, 2009. P. 83.
11. Печерский А.В. К вопросу о обосновании методов диагностики и лечения частичного андрогенного дефицита. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010;2(3):30–7. [Pecherskiy A.V. Regarding the issues of grounding methods of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya* = Herald of St. Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Education 2010;2(3):30–7. (In Russ.)].
12. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В. и др. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2012;(3):19–24. [Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V. et al. Modern trends in epidemiology, diagnostics, and treatment of the urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2012; (3):19–24. (In Russ.)].
13. Eisner B.H., Goldfarb D.S., Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. *Urol Clin North Am* 2013;40(1):21–30.
14. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нephролithиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(1):108–14. [Yarovoy S.K., Maxudov R.R. Nephrolithiasis and metabolic osteopathy on the background of systemic diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2015; (1):108–14. (In Russ.)].
15. Nazarov T., Magidov S., Ahmedov M. Androgen deficiency and formation kidney stone in men. 2nd Meeting of the EAU Section of Urolithiasis. Copenhagen, 2013. P. 59.
16. Nazarov T., Novikov A., Mihajlichenko V. et al. Androgen deficiency and urolithiasis in men: what is common? 9th Meeting of the EAU Section of Andrological Urology. St. Petersburg, 2011. P. 12.



Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований

Е.Е. Брагина^{1,2}, Т.М. Сорокина¹, Е.А. Арифюлин², Л.Ф. Курило¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

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

Контакты: Елизавета Ефимовна Брагина bragor@mail.ru

Генетические факторы (хромосомные aberrации и точечные мутации) являются причиной бесплодия у 10–15 % мужчин с нарушением фертильности. Гомогенные структурно-функциональные дефекты сперматозоидов при тотальной терато- или астенозооспермии — редкие случаи генетически обусловленной мужской инфертильности, относящиеся к аутосомно-рецессивным заболеваниям. Описаны четыре типа синдромной спермопатологии. Первый тип — первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) у мужчин с тотальной астенозооспермией. Поражаются структуры аксонемы (микротрубочки, динеиновые ручки, радиальные спицы). Выявлено более 20 хромосомных локусов, ответственных за развитие ПЦД. Второй тип — дисплазия фиброзной оболочки жгутиков сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией. В укороченных и утолщенных жгутиках сперматозоидов наблюдают дезорганизацию вертикальных колонн и поперечных реберных фибрилл фиброзной оболочки. Кандидатные гены — гены семейства ACAP. Третий тип — глобулозооспермия у мужчин с тератозооспермией — характеризуется наличием сперматозоидов с круглыми головками, первичным отсутствием акросомы и дезорганизацией среднего отдела жгутика. Найдены мутации или делеции генов SPATA16, PICK1 и DPY19L2. Четвертый тип — синдром ацефалических сперматозоидов у мужчин с тератозооспермией (микроцефалией), аномалии развития при спермиогенезе соединительного участка и проксимальной (морфологически нормальной) центриоли.

В 2012–2014 гг. нами проведено исследование ультраструктуры 2267 образцов спермы мужчин с нарушением фертильности. Выявлено 7 случаев глобулозооспермии, 13 — дисплазии фиброзной оболочки, 1 — ацефалических сперматозоидов. Отсутствие динеиновых ручек аксонемы (ПЦД) обнаружено у 1 пациента, другой вариант ПЦД (отсутствие радиальных спиц аксонемы) — у 3. Проблема генетически обусловленных форм патозооспермии должна учитываться при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Отсутствие полных данных по этиологическим факторам синдромной спермопатологии, немногочисленность случаев успешного применения вспомогательных репродуктивных технологий у таких пациентов не позволяют в полной мере оценить степень генетического риска.

Ключевые слова: спермограмма, ультраструктура сперматозоидов, первичная цилиарная дискинезия, дисплазия фиброзной оболочки, глобулозооспермия

DOI: 10.17650 / 2070-9781-2015-16-3-29-39

Genetically determined patozoospermia. Literature review and research results

E.E. Bragina^{1,2}, T.M. Sorokina¹, E.A. Arifulin², L.F. Kurilo¹

¹Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorech'e st., Moscow, 115478, Russia;

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

Genetic factors (chromosomal aberrations and point mutations) are the cause of infertility in 10–15 % of men with impaired fertility. Homogeneous structural and functional defects in the sperm or the total terato-, asthenozoospermia — rare cases of genetically determined male infertility, are autosomal recessive diseases. Currently, described 4 types of «syndromic» spermatology. 1. Primary ciliary dyskinesia (PCD) in men with total asthenozoospermia. Affects axoneme structures (microtubules, dynein arms, radial spokes). It identified more than 20 chromosomal loci responsible for the development of the PCD. 2. Dysplasia of the fibrous sheath of sperm tail in men with asthenozoospermia. The shortened and thickened sperm tail observed with disorganization of vertical columns and cross ribs of the fibrous sheath. Candidate genes — genes family ACAP. 3. Globozoospermia in men with teratozoospermia characterized by the presence of sperm with round heads, primary lack of acrosome and disorganization middle part of the flagellum. Found mutations or deletions of genes SPATA16, PICK1 and DPY19L2. 4. Syndrome decapitated spermatozoa in men with teratozoospermia (microcephaly). Abnormalities in the spermiogenesis development of connecting part if the tail and proximal (morphologically normal) centrioles.

In 2012–2014 years we have studied the ultrastructure of 2267 semen samples of men with impaired fertility. Globozoospermia revealed in 7 patients, dysplasia of the fibrous sheath — 13, decapitated sperm — in one. PCD was revealed in 4 patients (lack of axoneme dynein arms was found in 1 patient, absence of axoneme radial spokes — in 3 patients).

The problem of genetically determined patozoospermia must be taken into account when the assisted reproductive technologies practises. There are few cases of successful assisted reproductive technologies with sperm of these patients. We don't know the etiological factors of syndromic spermopatologie, so we cannot determine the degree of genetic risk.

Key words: semen investigation, sperm ultrastructure, primary ciliary dyskinesia, dysplasia of the fibrous sheath, globozoospermia

Введение

Выбор методов лечения мужского бесплодия зависит от правильного выявления причин, лежащих в основе нарушений фертильности. Основным методом первичной диагностики является традиционный метод исследования эякулята — спермограмма [1], позволяющий поставить предварительный диагноз и наметить пути дальнейшего обследования. Морфология сперматозоидов, наряду с концентрацией и подвижностью, является одним из основных параметров, определяющих оплодотворяющую способность спермы. Морфологию сперматозоидов исследуют на мазках эякулята, основные критерии нормальных сперматозоидов определяют по морфометрическим параметрам головки, соединительного участка и жгутика [1]. Корреляция морфологии сперматозоидов с биологическими тестами позволила идентифицировать понятие «нормальный сперматозоид» [2]. Нормальный сперматозоид должен иметь овальную головку длиной 5–6 мкм и шириной 2,5–3,5 мкм, нормальную акросому с ровными краями, покрывающую около 2/3 головки сперматозоида, жгутик длиной около 50 мкм.

Внедрение строгих морфологических критериев было существенно для определения оплодотворяющей способности сперматозоидов при применении репродуктивных технологий. Однако эти данные не могут пролить свет на клеточные основы фертилизационной некомпетентности клеток из-за ограниченных возможностей светооптической микроскопии. Изучение сперматозоидов с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) позволяет дать более точную характеристику аномалий морфологии сперматозоидов, отражающих их функциональную недостаточность.

Ультраструктурная спермопатология — это дисциплина, которая характеризует структурные и функциональные нарушения сперматозоидов. Эта дисциплина помогает объяснить механизмы фертилизационной неэффективности сперматозоидов, дифференцировать генетически обусловленные фенотипы от приобретенных, позволяет предложить стратегию осуществления оплодотворения и в будущем разработать терапевтические подходы к достижению фертильности [3]. Спермопатология представляет собой частный случай генеральной концепции клеточной патологии, разработанной Р. Вирховым, который обосновал идею о том, что в основе всех заболеваний лежат патология клетки и особенности структуры и функции клеточных органоидов.

Популяция сперматозоидов у подавляющего большинства мужчин гетерогенна, нормативный показатель содержания морфологически нормальных сперматозоидов — 4 % [1]. С точки зрения концепции ультраструктурной спермопатологии могут быть идентифицированы две основные формы аномальных сперматозоидов. В первом случае наблюдаются гетерогенные изменения морфологии сперматозоидов. В эякуляте здоровых фертильных мужчин и подавляющего большинства пациентов с нарушенной фертильностью можно найти самые разнообразные морфологические варианты. На ультраструктурном уровне обнаруживаются различные вариации структуры хроматина, морфологии и расположения акросомы, ультраструктуры аксонемы и периаксонемных структур жгутика. Во втором случае мы можем говорить о гомогенной тератозооспермии. В некоторых образцах спермы характерное для данного образца нарушение морфологии выявляется в подавляющем большинстве либо тотально во всех сперматозоидах. Эти атипичии могут быть названы системными или синдромными, так как фенотип сперматозоидов не меняется со временем, не поддается терапевтической коррекции и сходен с атипичиями пациентов с аналогичными нарушениями фертильности. В данном случае аномалии носят семейный характер и имеют доказанное (или предполагаемое) генетическое происхождение. Мы остановимся на четырех типах синдромной патологии: первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) у мужчин с тотальной астенозооспермией [4–6]; дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) жгутиков сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией; глобулозооспермия у мужчин с тератозооспермией; синдром ацефалических сперматозоидов у мужчин с тератозооспермией (микроцефалией).

Первичная цилиарная дискинезия у мужчин с астенозооспермией

Прежде чем дать оценку патологическим изменениям, коротко остановимся на описании нормальной морфологии аксонемы жгутика, которая занимает его центральную часть (рис. 1, 2). Аксонема расположена под плазматической мембраной жгутика и состоит из девяти двойных микротрубочек (которые также называются дуплетами), расположенных по окружности вокруг двух одинарных микротрубочек, лежащих в центре. Такая структура носит название 9 + 2 и характерна для жгутиков и ресничек всех эукариотиче-

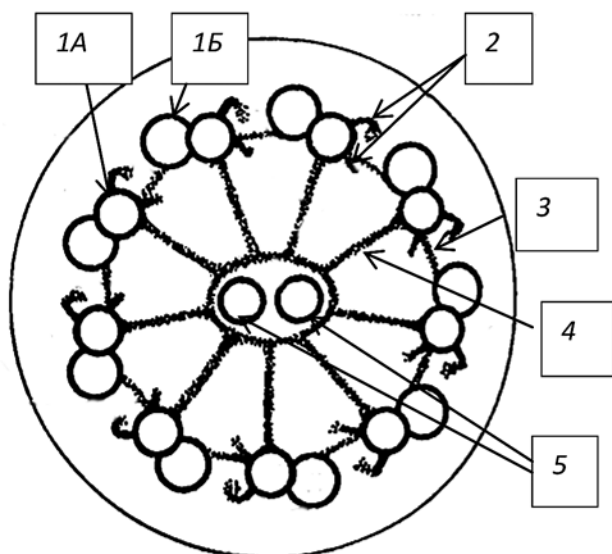


Рис. 1. Схема аксонемы. 1 — периферические дуплеты микротрубочек, состоящие из полной микротрубочки А (1А) и неполной микротрубочки Б (1Б); 2 — динеиновые ручки; 3 — нексиновые мостики; 4 — радиальные спицы; 5 — центральная пара микротрубочек

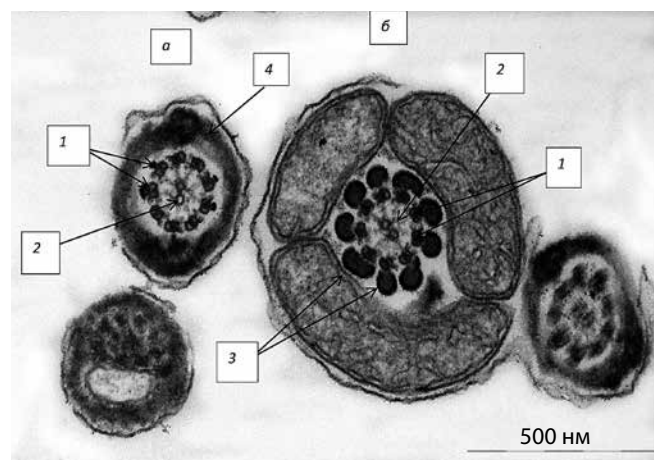


Рис. 2. Поперечный срез через жгутик нормальной морфологии: а — срез через основной отдел жгутика; б — срез через средний отдел жгутика; 1 — периферические дуплеты микротрубочек аксонемы с динеиновыми ручками; 2 — центральная пара микротрубочек аксонемы; 3 — митохондрии; 4 — наружные плотные фибриллы; 5 — фиброзная оболочка (ФО) жгутика

ских организмов. Каждый периферический дуплет состоит из полной микротрубочки (субъединица А) и примыкающей к ней неполной микротрубочки (субъединица В). От субъединицы А каждого дуплета в сторону субъединицы В следующего по часовой стрелке дуплета отходят выросты, состоящие из белка динеина, так называемые динеиновые ручки, наружная и внутренняя. Дуплеты соединены тонкими нексиновыми (по названию белка) мостиками, в сторону центральной пары микротрубочек отходят радиальные спицы. Часть белков обладает аденозинтрифосфатазной активностью. Вся эта сложная структура обеспе-

чивает скользящее движение микротрубочек, лежащее в основе ундуляции жгутика. Микротрубочки прикреплены к проксимальной центриоли непосредственно под головкой сперматозоида и тянутся от шейки сперматозоида до кончика жгутика.

ПЦД — аутосомно-рецессивное заболевание, отличающееся широкой генетической гетерогенностью. При ПЦД поражаются структуры аксонемы ресничек и жгутиков (микротрубочки, динеиновые ручки) (рис. 3). Основная патология, описанная при ПЦД, — бронхолегочные заболевания респираторного тракта, связанные с инфицированием и бронхоэктазами из-за нарушения или полного отсутствия подвижности ресничек.

При ПЦД характерны частые головные боли из-за отсутствия ресничек в желудочках мозга, что ведет к уменьшению циркуляции спинномозговой жидкости. Кроме того, у половины пациентов с ПЦД наблюдают *situs inversus*, возможно, из-за отсутствия подвижности ресничек в зародышевом узелке Гензена, который ответственен за однонаправленное движение жидкости эмбриона, что определяет право- и левостороннюю симметрию [7]. Распространенность ПЦД — 1/10 000–1/20 000 новорожденных [8].

У мужчин наблюдается снижение фертильности вследствие абсолютного отсутствия подвижности сперматозоидов или аномалий эфферентных семявыносящих протоков с ресничным эпителием. При спермиологическом исследовании макроскопические показатели эякулята (объем, кислотность, вязкость, цвет), показатели концентрации и содержания сперматозоидов нормальной морфологии соответствуют нормативным.

Исторически ПЦД впервые описана в 1904 г. как сочетание бронхоэктазов и *situs inversus* (изменение

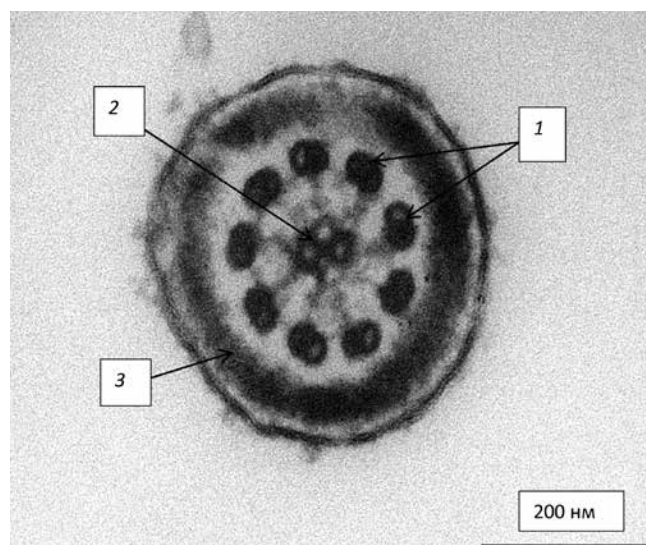


Рис. 3. Поперечный срез через основной отдел жгутика сперматозоида пациента с ПЦД: 1 — периферические дуплеты микротрубочек без динеиновых ручек; 2 — центральная пара микротрубочек; 3 — ФО

симметрии внутренних органов, правостороннее сердце). В 1933 г. было описано заболевание, сочетающее *situs inversus*, бронхоэктазы и синуситы. Оно получило название «синдром Картагенера» — по имени автора [9]. Развитие методов электронной микроскопии позволило идентифицировать аномалии ультраструктуры аксонемы — отсутствие динеиновых ручек либо центральной пары микротрубочек [4]. В связи с новыми данными заболевание получило название «синдром неподвижных ресничек». В.А. Afzelius и R. Eliasson [4] продемонстрировали связь мужского бесплодия в частой ассоциации с хроническими респираторными заболеваниями с генетически обусловленным дефицитом динеина аксонемы и, соответственно, с нарушением ее ультраструктуры. В 1988 г. С.М. Rossman и М.Т. Newhouse [10], исходя из того, что часть ресничек и жгутиков может сохранять некоторую подвижность, предложили более общее название, отражающее цилиарную природу заболевания, — «синдром ПЦД». Синдром Картагенера считается частным случаем ПЦД.

Традиционным тестом для выявления ПЦД долгое время служила ТЭМ, которая позволяет выявить отсутствие наружных или внутренних динеиновых ручек, отсутствие центральной пары микротрубочек или радиальных спиц, изменение расположения микротрубочек.

В последние годы интенсивно развиваются молекулярно-диагностические методы диагностики ПЦД. Излюбленным модельным объектом для изучения молекулярной композиции аксонемы служит одноклеточная двужгутиковая водоросль рода *Chlamydomonas*. Удобство изучения этой модели обусловлено тем, что мейоз *Chlamydomonas* происходит в зиготе непосредственно после оплодотворения и большую часть жизненного цикла она существует в гаплоидном состоянии, что облегчает исследование генов, кодирующих белки аксонемы. Исследование мутантных форм *Chlamydomonas* позволило получить данные о молекулярной архитектуре аксонемы, хотя некоторые белки и механизмы регуляции отличаются от таковых в сперматозоидах млекопитающих [11]. У *Chlamydomonas reinhardtii* определены более 200 белков аксонемы. С помощью 0-мутаций идентифицировано 25 локусов, участвующих в сборке аксонемы, и 52 локуса, нарушающих подвижность [12].

Гены, кодирующие белки аксонемы, выявленные при изучении *Chlamydomonas*, являются кандидатными для ПЦД. С 1999 по 2011 г. с помощью генетических подходов (исследование групп сцепления методом гомозиготного картирования), протеомного анализа и секвенирования (в основном секвенирования по Сэнгеру) было выявлено 16 мутаций в кандидатных генах ПЦД. С 2011 г. благодаря использованию методов полноэкзомного и полногеномного секвенирования были опи-

саны мутации еще в 18 генах. Большинство мутаций (85 %) приводят к потере функций белка (нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания, дефектный сплайсинг). Примерно 15 % мутаций — это консервативные миссенс-мутации, при которых происходит замена одного основания другим. Как упоминалось выше, ПЦД является генетически гетерогенным заболеванием. Наиболее распространены мутации двух генов — *DNAI1* и *DNAH5*. Большинство выявленных мутаций было обнаружено либо у одного конкретного пациента, либо в пределах одного семейства [13].

Гены *DNAI1* и *DNAH5* кодируют белки наружных динеиновых ручек аксонемы. Мутации *DNAI1* обнаружены у 14 % пациентов с ПЦД [14]. Другой идентифицированный ген, *DNAH5*, описан при использовании гомозиготного картирования и анализа групп сцепления в семействе с близкородственными браками [15]. *DNAH5* кодирует основной моторный белок наружных динеиновых ручек аксонемы. Мутации этого гена выявлены более чем у 25 % пациентов с ПЦД [16].

Более редко обнаруживаются мутации генов *DNAI2*, *DNAL1* и *TXNDC3* [17]. Выявлены мутации генов, кодирующих факторы сборки динеиновых ручек, — *CCDC114* [18] и *CCDC151* [19]. Гены *RSPH9* и *RSPH4A*, кодирующие белки радиальных спиц аксонемы, были определены методом гомозиготного картирования в бедуинском семействе при множественных родственных браках [20]. Мутация *RSPH1* встречается у пациентов с ПЦД при дефекте радиальных спиц и центральной пары микротрубочек [21].

В построении аксонемы участвует большое количество белков. Есть белки, общие для ресничек эпителиальных клеток и для жгутиков сперматозоидов. У пациентов, гомозиготных по мутациям этих генов, наблюдается полный набор симптомов ПЦД — бронхолегочные заболевания, изменения симметрии внутренних органов, неподвижность сперматозоидов. Другие белки аксонемы являются тканеспецифичными, и мутации в кодирующих генах вызывают мозаичность симптомов цилиопатии. Мутации гена *DNAH1*, кодирующего тяжелую цепь белка внутренних динеиновых ручек, выявили М. Ben Khelifa и соавт. [22] у 20 пациентов с бесплодием и тотальной астенозооспермией при отсутствии симптомов бронхолегочных заболеваний. Похожие данные получены на модельной системе: у мышей, нокаутных по гену *Mdhc7*, кодирующему две тяжелые цепи динеина внутренних динеиновых ручек, выявлено снижение подвижности сперматозоидов и ультраструктурные аномалии, аналогичные человеческим [23].

В некоторых случаях возможно проявление изолированных симптомов ПЦД у гетерозигот. У 3 из 90 пациентов с астенозооспермией обнаружены гетерозиготные мутации генов *DNAI1*, *DNAH5* и *DNAH11* при отсутствии других симптомов [24].

Последствия применения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) при ПЦД практически неизвестны в силу редкости как самого заболевания, так и успешного рождения детей после ИКСИ (около 20 опубликованных случаев по версии PubMed). Ранее, до эры ИКСИ, пациенты с андрологическими проявлениями ПЦД не получали потомство в силу естественных причин. ПЦД — аутосомно-рецессивное заболевание, проявление симптомов возможно только у гомозигот или смешанных гетерозигот, т. е. когда изменены оба аллеля одного гена. Это снижает риск заболевания у детей, рожденных после ИКСИ, но увеличивает вероятность накопления мутаций в популяции, что, соответственно, увеличивает вероятность гомозиготности по мутированным генам для отдаленных потомков [25, 26].

Дисплазия фиброзной оболочки жгутиков у мужчин с астенозооспермией

ФО окружает аксономы в наиболее протяженном основном отделе жгутика сперматозоида. Фиброзный слой состоит из дорсальной и вентральной колонн, соединенных поперечными ребрами, как показано на рис. 2 и 4 [27]. Колонны развиваются во время ранних этапов сперматогенеза, а ребра появляются позже и развиваются на поздних этапах [28]. Раньше считалось, что фиброзный слой нужен исключительно для модуляции изгиба жгутика у особей с внутренним оплодотворением. Однако растущее количество данных о присутствии в этой структуре белков, участвующих в обеспечивающих движение сигнальных путях и метаболизме, позволяет сделать предположение о другой, дополнительной роли фиброзного слоя. Методы молекулярной биологии привели к определению некоторых компонентов, передающих сигналы. Сейчас стало очевидным, что помимо роли фиброзного

слоя в качестве цитоскелета, возможно, он служит каркасом, центром организации множества сигнальных и метаболических путей, необходимых для нормального функционирования жгутика [29].

В ФО выявлено 18 полипептидов, которые служат каркасом для гликолитических ферментов и являются сигнальными молекулами при индукции подвижности [30]. Белки АКАР4 (A kinase anchoring protein 4) и АКАР3 являются основными компонентами фиброзного слоя, вероятно, формируя интегральную часть его цитоскелетной структуры [30]. АКАР3 и АКАР4 связаны друг с другом и прикрепляются к цАМФ-зависимой протеинкиназе А через регуляторную единицу киназы.

В основном отделе жгутика локализованы ферменты гликолиза, наиболее изученным из которых является спермоспецифическая глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДс) [31]. Нарушение экспрессии ГАФДс приводит к серьезным нарушениям подвижности сперматозоидов, блокируя их поступательное движение [32]. У трансгенных мышей, лишенных гена ГАФДс, уровень аденозинтрифосфата (АТФ) составляет всего 10 % от уровня АТФ в сперматозоидах мышей дикого типа, несмотря на то, что уровень потребления кислорода митохондриями остается неизменным [33]. Данные результаты позволяют предположить, что в процессе гликолиза генерируется большая часть энергии, необходимой для энергообеспечения подвижности сперматозоидов млекопитающих.

Название ДФО было предложено Н.Е. Chemes и соавт. [34], другие варианты — «обрубленный жгутик», «синдром укороченных жгутиков». Название отражает отсутствие или значительное снижение подвижности сперматозоидов, связанное с изменениями ФО и диспластическим развитием жгутика во время спермиогенеза. При ДФО наблюдается дезорганизация поперечных ребер и вертикальных колонн ФО, часто в сочетании с отсутствием центральной пары микротрубочек аксономы (рис. 5).

Частые семейные случаи ДФО позволяют предполагать генетический характер заболевания с аутосомно-рецессивным характером наследования [35].

ДФО была смоделирована на мышах прицельным разрушением гена *Akar4* — сперматозоиды животных имели укороченные и утолщенные жгутики, морфологически идентичные жгутикам пациентов с ДФО [33]. Однако только в одном исследовании на человеке были получены подтверждающие результаты. В. Baccetti и соавт. [36] с помощью полимеразной цепной реакции выявили внутригенную делецию генов *AKAP4* и *AKAP3*, основных структурных компонентов ФО, у одного пациента с ДФО, но не смогли обнаружить аномалий в других исследованных образцах. Количественных и качественных отличий между содержанием АКАР4 и АКАР3 в ФО нормальных сперматозоидов и сперматозоидов с ДФО при тотальной астенозоо-

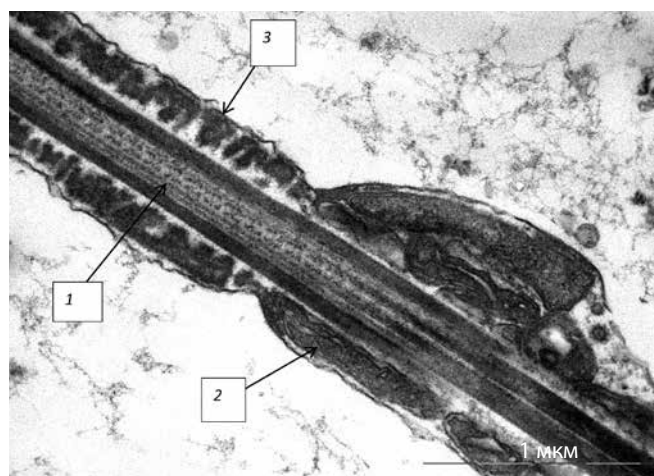


Рис. 4. Продольный срез через переходный участок между средним и основным отделами жгутика: 1 — аксонома; 2 — митохондрии; 3 — поперечные ребра ФО

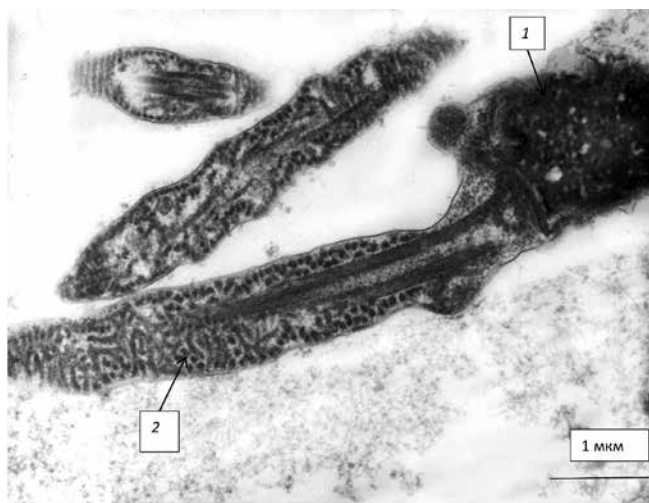


Рис. 5. Продольный срез через жгутик сперматозоида пациента с ДФО: 1 — головка сперматозоида; 2 — дезорганизованная ФО жгутика

спермии, так же как изменений в соответствующих генах, не нашли R. M. Turner и соавт. [37].

ДФО, как и ПЦД, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Генетическая основа заболевания до сих пор не известна, поэтому оценить генетический риск не предоставляется возможным. В медицинской литературе опубликованы единичные случаи рождения детей после ИКСИ со сперматозоидами пациентов с ДФО [38]. Сравнительный анализ результатов ИКСИ показывает, что при ДФО прогноз ИКСИ более тяжелый, чем при ПЦД [39].

Глобулозооспермия при тератозооспермии

Глобулозооспермия — синдромная форма сперматопатологии, при которой в светоптическом микроскопе видно, что сперматозоиды имеют сферические головки. Это редкое нарушение фертильности мужчин впервые описали в 1971 г. C. G. Schirren и соавт. [40]: при обследовании 2200 пациентов глобулозооспермия была выявлена в 0,05 % случаев. Округлые головки могут обнаруживаться в количестве до 6 % в эякуляте фертильных мужчин [41], но при тотальной глобулозооспермии имеется 100 % сферических головок. Физические характеристики пациентов, исследования кариотипа, мутации Y-хромосомы не показали каких-либо отличий от общей популяции [42].

При глобулозооспермии количество и подвижность сперматозоидов не страдают. При электронномикроскопическом исследовании сперматозоидов видно, что округлые головки либо полностью лишены акросомы, либо на полюсе ядра, противоположном жгутику, присутствует зачаточная акросома. Отсутствует перинуклеарная тека, которая у нормальных сперматозоидов расположена между акросомой и ядерной оболочкой. В постакросомном сегменте перинуклеарной теки локализован фактор активации ооцитов —

фосфолипаза C ζ [43]. Фосфолипаза C ζ запускает внутриклеточный транспорт Ca $^{2+}$, который, в свою очередь, способствует завершению мейотического деления в оплодотворенной яйцеклетке.

В большинстве образцов имеет место нарушение конденсации хроматина ядра, но могут быть и гетерогенные нарушения — в одном и том же эякуляте сперматозоиды могут иметь нормальный конденсированный и деконденсированный хроматин [44] (рис. 6). Гетерогенность наблюдается как в одних и тех же образцах, так и между образцами. Большинство авторов отмечают при глобулозооспермии повышенное содержание в эякуляте сперматозоидов с фрагментацией ДНК [45].

Некоторые авторы описывают так называемую глобулозооспермию II типа — сперматозоиды, головки которых в светоптическом микроскопе выглядят сферическими, но при ультраструктурном исследовании видно, что ядра сперматозоидов имеют нормальную вытянутую форму, а сферической головка кажется за счет несброшенной цитоплазмы. Эта форма патозооспермии также приводит к нарушению фертильности, хотя и не является истинной глобулозооспермией [46].

Предположение о генетической природе глобулозооспермии впервые было высказано S. Kullander и A. Rausing [47] и подкреплено наблюдениями о семейном характере заболевания [48].

Результаты молекулярно-биологических исследований выявляют при глобулозооспермии мутации или делеции трех генов: *SPATA16*, *PICK1* и *DPY19L2*. Гомозиготная мутация гена *SPATA16* (3q26.32), приводящая к замене аргинина на глутамин в положении 283, была найдена у трех братьев с глобулозооспермией [49]. У одного пациента с глобулозооспермией идентифицирована мутация гена *PICK1* (22q12.3 — q13.2), кодирующего белок, взаимодействующий с C-киназой

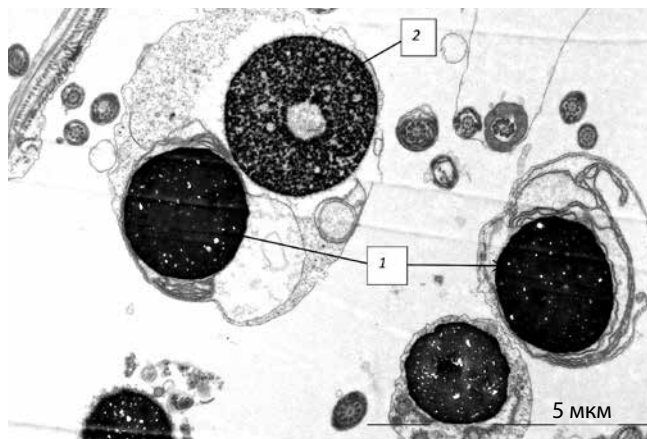


Рис. 6. Сперматозоиды со сферическими головками из эякулята пациента с глобулозооспермией: 1 — ядра сперматозоидов с конденсированным хроматином; 2 — ядро с нарушенной конденсацией хроматина



1 [50]. Оба белка локализованы в аппарате Гольджи и включены в везикулярный транспорт, необходимый для биогенеза акросомы в сперматиде во время спермиогенеза [42, 51].

В большинстве случаев тотальной глобулозооспермии обнаружена делеция гена *DPY19L2* [52, 53]. Функция *DPY19L2* изучалась на животной модели. Показано, что белок Dpy19l3 необходим для уплощения ядра и формирования акросомы [54]. При спермиогенезе мыши белок Dpy19l3 экспрессируется в сперматиде на внутренней стороне ядерной оболочки, обращенной в сторону формирующегося акросомного пузырька (т. е. является трансмембранным белком). Отсутствие белка Dpy19l3 у нокаутных по гену *DPY19L2* мышей вело к дестабилизации ядерной пластины и отсутствию соединения между ядерной оболочкой и специфической цитоскелетной структурой — акроплаксомой. Акроплакса — транзитная структура из микротрубочек, которая «растягивает» акросому по поверхности ядра и образует структуру из микротрубочек — манжетку, которая формирует жгутик [55].

У пациентов с глобулозооспермией в гене *DPY19L2* были обнаружены гомозиготные точечные мутации с делецией одного или двух нуклеотидов, несколько миссенс-мутаций, в результате которых происходит замена аминокислоты в белке [56]. Зависимость между конкретными точечными мутациями и фенотипом популяции сперматозоидов у конкретного пациента обнаружить не удалось [57].

Сперматозоиды, лишённые акросомы, лишены пенетрационной способности и не способны к спонтанному оплодотворению. Единичная беременность с использованием сперматозоидов пациента с глобулозооспермией была получена в 1994 г. [58], разработка методик стимуляции кальциевого обмена (ионофорами или электротоком) позволила добиться более успешных результатов [48, 59, 60].

Синдром ацефалических сперматозоидов

Синдром ацефалических сперматозоидов у мужчин при светооптическом спермиологическом исследовании выявляется как тотальная тератозооспермия с гомогенной атипией — сперматозоиды с хорошей подвижностью и практически все с микроголовками. Эту редкую форму спермопатологии связывают с нарушением базального тельца жгутика.

Базальное тельце всех без исключения ресничек и жгутиков эукариотических животных клеток имеет универсальное строение и состоит из двух перпендикулярно расположенных центриолей. Типичная центриоль — цилиндрическая структура, состоящая из 9 симметрично ориентированных триплетов микротрубочек, длиной 0,5 мкм и диаметром 0,2 мкм [61]. Две центриоли связаны друг с другом ортогональной ориентацией, ось дочерней центриоли перпендикулярна

оси материнской. Центриоль имеет классическую организацию — 9 + 0 триплетов микротрубочек.

Сперматозоиды человека содержат две центриоли — проксимальную и дистальную [62]. Проксимальная центриоль остается интактной в эякулированных сперматозоидах [63, 64]. Дистальная центриоль служит базальным тельцем жгутика и подвергается дегенерации [65].

Центриоль сперматозоида попадает в яйцеклетку после оплодотворения [66]. Функциональная структура centrosомы (центриоль и сопутствующие перичентриольные белки) восстанавливается в зиготе, формируя спиральную звезду и создавая веретено первого митотического деления. Основной функцией centrosом является организация сети микротрубочек, которая происходит из яйцеклетки.

Лишённые жгутиков или декапитированные сперматозоиды — редкий синдром у человека, который включает в себя отсутствие имплантационной ямки и базальной пластины. Морфологические аспекты этого синдрома хорошо описаны у человека, и электронная микроскопия показала ультраструктурные дефекты этих сперматозоидов с аномальной ломкостью контакта головка — жгутик [67–69]. Тем не менее патогенез этого синдрома неясен; в настоящее время нет объяснения, почему проксимальная центриоль не прикреплена к ядру. Предполагали, что проксимальная центриоль/centrosoma, которая индуцирует образование базальной пластины и имплантационной ямки, также необходима для прикрепления жгутика к ядру. Декапитация сперматозоидов может быть следствием аномального функционирования проксимальной центриоли/centrosомы, из-за чего теряется способность к формированию структур, прикрепленных к жгутику. Спонтанная фертилизация такими сперматозоидами не может осуществляться, поскольку жгутик легко отделяется от головки из-за хрупкости шейки. В подобном случае ИКСИ является единственным путем оплодотворения. Н.Е. Chemes и соавт. [70] после проведения ИКСИ наблюдали отсутствие дробления. G. Rogu и соавт. [71] опубликовали результаты успешного ИКСИ двух инфертильных пар, в которых мужчины были братьями и продуцировали ацефалические сперматозоиды или сперматозоиды с аномальным прикреплением жгутика к головке.

Генетическое происхождение данного синдрома в настоящее время считается общепринятым. В. Baccetti и соавт. [72] предположили, что большинство генетических дефектов сперматозоидов вызваны рецессивными аутосомными мутациями. Однако гены, кодирующие данную мутацию, неизвестны. Описано несколько типов декапитации сперматозоидов. Этот синдром может по-разному проявляться при светооптическом микроскопическом анализе — в большинстве случаев видны многочисленные подвижные жгути-

ки и единичные головки без жгутиков (или головки отсутствуют совсем). Вариант синдрома описан А. Kamal и соавт. [73]. Авторы обнаружили 16 случаев, когда при нормальной спермограмме минимальные манипуляции для ИКСИ приводили к декапитации и иммобилизации сперматозоидов.

Обычно разделение головки и жгутика осуществляется в районе головка — шейка, при этом соединительный участок сохраняется; базальная пластина и имплантационная ямка отсутствуют на каудальном полюсе ядра (рис. 7). Описаны и другие типы декапитации. В работе А. Holstein и соавт. [74] обнаружены сперматозоиды, в которых базальная пластина и имплантационная ямка имели нормальную морфологию, разделение происходило между проксимальной и дистальной центриолями. В. Vassetti и соавт. [75] описали пациента, у которого разрыв сперматозоида происходил между ядром и центриолярным районом, между передним и хвостовым участками среднего участка жгутика и между средним и основным участками жгутика. По-видимому, существует несколько типов декапитации сперматозоидов.

Случаи семейной тератозооспермии с ацефалическими сперматозоидами позволяют предполагать генетическую природу этого типа спермопатологии [75].

Мутации генов при декапитации сперматозоидов у человека не определены. Крысы с мутацией, вызванной вставкой эндогенного ретровируса в интрон 10 гена *Cntrob*, имели фенотип, сходный с фенотипом при синдроме ацефалических сперматозоидов [76]. Ретровирусная вставка в локус HD (hypodactylous) мутантных крыс нарушает нормальный сплайсинг транскриптов *Cntrob*, в результате получается укороченный белок. У мышей с мутацией *Azh* гена *Hook1* выявлен фенотип, похожий на ацефалические сперматозоиды

человека [77]. Сообщений об идентификации подобных мутаций у человека пока не последовало.

Прогноз применения ИКСИ при синдроме ацефалических сперматозоидов не очень хороший. Описаны единичные случаи наступления беременности [71, 78].

Результаты электронно-микроскопического изучения сперматозоидов пациентов с проблемами фертильности

Метод количественного электронно-микроскопического исследования сперматозоидов [79] был применен нами при обследовании 2267 образцов эякулята пациентов, обратившихся в Медико-генетический научный центр и в Медико-биологический центр «Пастер» в 2012–2014 гг.

ПЦД выявлена у 4 пациентов с тотальной астенозооспермией (в 1 случае — отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек аксономы жгутиков сперматозоидов, в 3 — отсутствие радиальных спиц аксономы жгутика); глобулозооспермия — у 7; ДФО — у 13; синдром ацефалических сперматозоидов — у 1 пациента (таблица).

Генетически обусловленные формы патозооспермии, выявленные методом количественного ультраструктурного анализа

Год	Число образцов	ПЦД	ДФО	Глобулозооспермия	Синдром ацефалических сперматозоидов
2012	618	2	3	1	1
2013	636	1	5	1	0
2014	1013	1	5	5	0
Всего	2267	4	13	7	1

Отсутствие стандартных молекулярно-биологических критериев диагностики обуславливает применение ТЭМ для выявления этих форм спермопатологии. Разработка новой платформы для диагностики генетически обусловленных форм патозооспермии может быть связана с использованием транскриптома сперматозоидов и протеомного анализа, обсуждаются перспективы использования микрочипов для анализа транскриптомов в качестве биомаркеров для исследования генетически обусловленных форм патозооспермии.

Специфическая синдромная патология выявляется редко, согласно нашим данным — у 1,1 % пациентов с нарушениями фертильности, что совпадает с приведенными в обзоре литературы данными. Описанные выше типы патозооспермии не корректируются терапевтически. До эры вспомогательных репродуктивных технологий спонтанные беременности для таких пациентов были практически исключены. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий, особенно внедрение ИКСИ, позволило, с одной стороны,

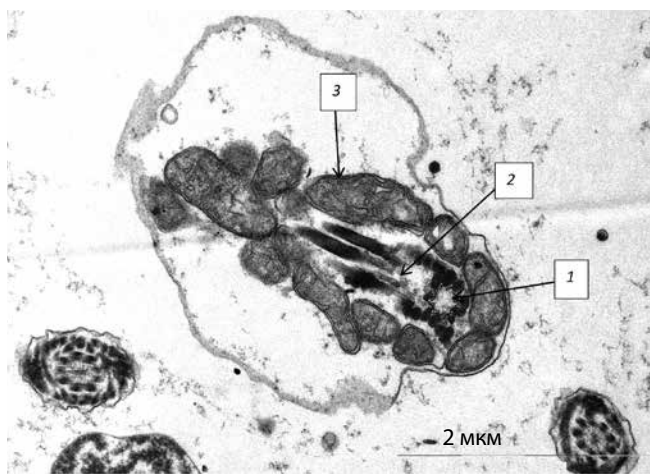


Рис. 7. Срез через декапитированный жгутик из эякулята пациента с синдромом ацефалических сперматозоидов. Свидетельством отсутствия головки является наличие центриолей. 1 — центриоль; 2 — аксонема; 3 — митохондрии

предложить лечение от бесплодия группе практически безнадежных пациентов. Но, с другой стороны, тем самым искусственно преодолеваются защитные механизмы отбора, выработанные в процессе эволюции для предотвращения оплодотворения генетически неполноценными гаметами.

Генетическая природа синдромных форм спермопатологии только начинает исследоваться. До конца не выяснено, какие мутации ответственны за их возникновение. Абсолютно нет данных о здоровье детей, рожденных после применения ИКСИ со сперматозо-

идами пациентов, у которых была обнаружена синдромная спермопатология. Неизвестно, как отразится использование генного материала таких сперматозоидов на отдаленных потомках. Предполагаемые родители не всегда понимают генетический риск для своего еще не рожденного ребенка. Среди решений может быть такое, как отказ от применения репродуктивных технологий и выбор других способов для того, чтобы стать родителями. Ответственность за высокий риск рождения ребенка с генетическими аномалиями касается не только родителей, но и всего общества.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. WHO, 2010. 5th edition, 2012.
2. Kruger T.F., Menkveld R., Stander F.S. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;46(6):1118–23.
3. Holstein A.F. [Morphological studies on abnormal human spermatids and spermatozoa(author's transl.)]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975;367(2):93–112.
4. Afzelius B.A., Eliasson R. Male and female infertility problems in the immotile-cilia syndrome. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;127:144–7.
5. Francavilla S., Pelliccione F., Cordeschi G. et al. Ultrastructural analysis of asthenozoospermic ejaculates in the era of assisted procreation. *Fertil Steril* 2006;85(4):940–6.
6. Брагина Е.Е., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Абдумаликов Р.М. Ультразвуковой и количественный кариологический анализ состава половых клеток из эякулята пациента с абсолютной астенозооспермией. Проблемы репродукции 1997;3(4):72–5. [Bragina E.E., Kurilo L.F., Shileyko L.V., Abdumalikov R.M. Ultrastructural and quantitative karyological analysis of composition of germ cells from the ejaculate of patients with absolute asthenozoospermia. *Problemy reproduksii = Reproduction Issues* 1997;3(4):72–5. (In Russ.)].
7. Basu B., Brueckner M. Cilia multi-functional organelles at the center of vertebrate left-right asymmetry. *Curr Top Dev Biol* 2008;85:151–74.
8. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al.; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010;36(6):1248–58.
9. Kartagener M. Zur Pathogenese der bronchiektasien: bronchiektasien bei situs viscerum inversus. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose* 1933;83:489–501.
10. Rossman C.M., Newhouse M.T. Primary ciliary dyskinesia: evaluation and management. *Pediatr Pulmonol* 1988;5(1):36–50.
11. Inaba K. Molecular basis of sperm flagellar axonemes: structural and evolutionary aspects. *Ann NY Acad Sci* 2007;1101:506–26.
12. Nakano I., Kobayashi T., Yoshimura M., Shingyoji C. Central-pair-linked regulation of microtubule sliding by calcium in flagellar axonemes. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 8):1627–36.
13. Kurkowiak M., Ziętkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet* 2015;52(1):1–9.
14. Zariwala M.A., Leigh M.W., Ceppa F. et al. Mutations of DNAH1 in primary ciliary dyskinesia: evidence of founder effect in a common mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):858–66.
15. Omran H., Häffner K., Völkel A. et al. Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23(5):696–702.
16. Hornef N., Olbrich H., Horvath J. et al. DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):120–6.
17. Loges N.T., Olbrich H., Fenske L. et al. DNAH2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *Am J Hum Genet* 2008;83(5):547–58.
18. Knowles M.R., Leigh M.W., Ostrowski L.E. et al.; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Exome sequencing identifies mutations in CCDC114 as a cause of primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2013;92(1):99–106.
19. Onoufriadis A., Paff T., Antony D. et al. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2013;92(1):88–98.
20. Castleman V.H., Romio L., Chodhari R. et al. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause PCD with central-microtubular-pair abnormalities. *Am J Hum Genet* 2009;84(2):197–209.
21. Kott E., Legendre M., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with central-complex and radial-spoke defects. *Am J Hum Genet* 2013;93(3):561–70.
22. Ben Khelifa M., Coutton C., Zouari R. et al. Mutations in DNAH1, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet* 2014;94(1):95–104.
23. Neesen J., Kirschner R., Ochs M. et al. Disruption of an inner arm dynein heavy chain gene results in asthenozoospermia and reduced ciliary beat frequency. *Hum Mol Genet* 2001;10(11):1117–28.
24. Zuccarello D., Ferlin A., Cazzadore C. et al. Mutations in dynein genes in patients affected by isolated non-syndromic asthenozoospermia. *Hum Reprod* 2008;23(8):1957–62.
25. Serebrovskaya Z.A., Serebrovskaya T.V., Pyle R.L., Di Pietro M.L. Transmission of male infertility and intracytoplasmic sperm injection(mini-review). *Fiziol Zh* 2006;52(3):110–8.
26. Ferlin A., Arredi B., Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 2006;22(2):133–41.
27. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А. Руководство по сперматологии. М.: Сорека-полиграфия, 2002. 94 с. 27. [Bragina E.E., Abdumalikov R.A. Manual in spermatology. Moscow: Sorek-Poligrafiya, 2002. 94 p. (In Russ.)].
28. Tanii I., Yagura T., Inagaki N. et al. Preferential localization of rat GAPDS on the ribs of fibrous sheath of sperm flagellum and its expression during flagellar formation. *Acta Histochem Cytochem* 2007;40(1):19–26.



29. Turner R.M. Tales from the tail: what do we really know about sperm motility? *J Androl* 2003;24(6):790–803.
30. Eddy E.M., Toshimori K., O'Brien D.A. Fibrous sheath of mammalian spermatozoa. *Microsc Res Tech* 2003;61(1):103–15.
31. Miki K., Qu W., Goulding E.H. et al. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-S, a sperm-specific glycolytic enzyme, is required for sperm motility and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(47):16501–6.
32. Welch J.E., Brown P.L., O'Brien D.A. et al. Human glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-2 gene is expressed specifically in spermatogenic cells. *J Androl* 2000;21(2):328–38.
33. Miki K., Willis W.D., Brown P.R. et al. Targeted disruption of the Akap4 gene causes defects in sperm flagellum and motility. *Dev Biol* 2002;248(2):331–42.
34. Chemes H.E., Olmedo S.B., Carrere C. et al. Ultrastructural pathology of the sperm flagellum: association between flagellar pathology and fertility prognosis in severely asthenozoospermic men. *Hum Reprod* 1998;13(9):2521–6.
35. Moretti E., Collodel G. Three cases of genetic defects affecting sperm tail: a FISH study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2006;38(2–3):137–41.
36. Baccetti B., Collodel G., Estenoz M. et al. Gene deletions in an infertile man with sperm fibrous sheath dysplasia. *Hum Reprod* 2005;20(10):2790–4.
37. Turner R.M., Musse M.P., Mandal A. et al. Molecular genetic analysis of two human sperm fibrous sheath proteins, AKAP4 and AKAP3, in men with dysplasia of the fibrous sheath. *J Androl* 2001;22(2):302–15.
38. Olmedo S.B., Rawe V.Y., Nodar F.N. et al. Pregnancies established through intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using spermatozoa with dysplasia of fibrous sheath. *Asian J Androl* 2000;2(2):125–30.
39. Garza Dávila S.A., Patrizio P. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and "stump" tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(3):229–46.
40. Schirren C.G., Holstein A.F., Schirren C. Über die morphogenese rundkopfiger spermatozoen des menschen. *Andrologie* 1971;3:117–25.
41. Florke-Gerloff S., Topfer-Petersen E., Muller-Esterl W. et al. Biochemical and genetic investigation of round-headed spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 1984;16(3):187–202.
42. Dam A.H., Feenstra I., Westphal J.R. et al. Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update* 2007;13(1):63–75.
43. Grasa P., Coward K., Young C., Parrington J. The pattern of localization of the putative oocyte activation factor, phospholipase C ζ , in uncapacitated, capacitated, and ionophore-treated human spermatozoa. *Hum Reprod* 2008;23(11):2513–22.
44. Брагина Е.Е., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Бесплодие при глобулоспермии и отсутствии акросомы сперматозоидов. Проблемы репродукции 1997;3(3):53–5. [Bragina E.E., Kurilo L.F., Shileyko L.V. et al. Infertility with globulospermia and absence of acrosomes of spermatozooids. *Problemy reproduksii = Reproduction Issues* 1997;3(3):53–5. (In Russ.)].
45. De Braekeleer M., Nguyen M.H., Morel F., Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(4):615–23.
46. Dam A.H., Ramos L., Dijkman H.B. et al. Morphology of partial globozoospermia. *J Androl* 2011;32(2):199–206.
47. Kullander S., Rausing A. On round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 1975;20(1):33–40.
48. Kilani Z., Ismail R., Ghunaim S. et al. Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. *Fertil Steril* 2004;82(5):1436–9.
49. Dam A.H., Koscinski I., Kremer J.A. et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007;81(4):813–20.
50. Liu G.L., Shi Q.W., Lu G.X. A newly discovered mutation in PICK1 in a human with globozoospermia. *Asian J Androl* 2010;12(4):556–60.
51. Xiao N., Kam C., Shen C. et al. PICK1 deficiency causes male infertility in mice by disrupting acrosome formation. *J Clin Invest* 2009;119(4):802–12.
52. Harbuz R., Zouari R., Pierre V. et al. A recurrent deletion of DPY19L2 causes infertility in man by blocking sperm head elongation and acrosome formation. *Am J Hum Genet* 2011;88(3):351–61.
53. Koscinski I., Elinati E., Fossard C. et al. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2011;88(3):344–50.
54. Pierre V., Martinez G., Coutton C. et al. Absence of Dpy19l2, a new inner nuclear membrane protein, causes globozoospermia in mice by preventing the anchoring of the acrosome to the nucleus. *Development* 2012;139(16):2955–65.
55. Kierszenbaum A.L., Tres L.L. The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head. *Arch Histol Cytol* 2004;67(4):271–84.
56. Zhu F., Gong F., Lin G., Lu G. DPY19L2 gene mutations are a major cause of globozoospermia: identification of three novel point mutations. *Mol Hum Reprod* 2013;19(6):395–404.
57. Coutton C., Zouari R., Abada F. et al. MLPA and sequence analysis of DPY19L2 reveals point mutations causing globozoospermia. *Hum Reprod* 2012;27(8):2549–58.
58. Lundin K., Sjogren A., Nilsson L., Hamberger L. Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 1994;62(6):1266–7.
59. Egashira A., Murakami M., Haigo K. et al. A successful pregnancy and live birth after intracytoplasmic sperm injection with globozoospermic sperm and electrical oocyte activation. *Fertil Steril* 2009;92(6):2037.
60. Karaca N., Akpak Y.K., Oral S. et al. A successful healthy childbirth in a case of total globozoospermia with oocyte activation by calcium ionophore. *J Reprod Infertil* 2015;16(2):116–20.
61. Узбеков Р.Э., Алиева И.Б. Центросома — загадка «клеточного процессора». Цитология 2008;(2):91–112. [Uzbekov R.E., Aliyeva I.B. Centrosome as a mystery of a "cell processor". *Tsitologiya = Cytology* 2008;(2):91–112. (In Russ.)].
62. De Kretser D.M. Ultrastructural features of human spermiogenesis. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1969;98(4):477–505.
63. Zamboni L., Stefanini M. The fine structure of the neck of mammalian spermatozoa. *Anat Rec* 1971;169(2):155–72.
64. Sathananthan A.H., Kola I., Osborne J. et al. Centrioles in the beginning of human development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(11):4806–10.
65. Fawcett D.W., Phillips D.M. The fine structure and development of the neck region of the mammalian spermatozoon. *Anat Rec* 1969;165(2):153–64.
66. Sathananthan A.H., Ratnam S.S., Ng S.C. et al. The sperm centriole: its inheritance, replication and perpetuation in early human embryos. *Hum Reprod* 1996;11(2):345–56.
67. Perotti M.E., Gioria M. Fine structure and morphogenesis of «headless» human spermatozoa associated with infertility. *Cell Biol Int Rep* 1981;5(2):113.
68. Chemes H.E., Carizza C., Scarinci F. et al. Lack of a head in human spermatozoa from sterile patients: a syndrome associated with impaired fertilization. *Fertil Steril* 1987;47(2):310–6.
69. Baccetti B., Selmi M.G., Soldani P. Morphogenesis of «decapitated spermatozoa» in a man. *J Reprod Fertil* 1984;70(2):395–7.
70. Chemes H.E., Puigdomenech E.T., Carizza C. et al. Acephalic spermatozoa and abnormal development of the head-neck attachment: a human syndrome of genetic origin. *Hum Reprod* 1999;14(7):1811–8.
71. Porcu G., Mercier G., Boyer P. et al. Pregnancies after ICSI using sperm with



- abnormal head-tail junction from two brothers: case report. *Hum Reprod* 2003;18(3):562–7.
72. Baccetti B., Capitani S., Collodel G. et al. Genetic sperm defects and consanguinity. *Hum Reprod* 2001;16(7):1365–71.
73. Kamal A., Mansour R., Fahmy I. et al. Easily decapitated spermatozoa defect: a possible cause of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1999;14(11):2791–5.
74. Holstein A.F., Schill W.B., Breucker H. Dissociated centriole development as a cause of spermatid malformation in man. *J Reprod Fertil* 1986;78(2):719–25.
75. Baccetti B., Burrini A.G., Collodel G. et al. Morphogenesis of the decapitated and decaudated sperm defect in two brothers. *Gamete Res* 1989;23(2):181–8.
76. Liska F., Gosele C., Rivkin E. et al. Rat hd mutation reveals an essential role of centrobin in spermatid head shaping and assembly of the head-tail coupling apparatus. *Biol Reprod* 2009;81(6):1196–205.
77. Mendoza-Lujambio I., Burfeind P., Dixkens C. et al. The Hook1 gene is non-functional in the abnormal spermatozoon head shape(azh) mutant mouse. *Hum Mol Genet* 2002;11(14):1647–58.
78. Gambera L., Falcone P., Mencaglia L. et al. Intracytoplasmic sperm injection and pregnancy with decapitated sperm. *Fertil Steril* 2010;93(4):1347.
79. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;(1):41–50. [Bragina E.E., Bocharova E.N. Quantitative electron microscopic examination of spermatozooids in diagnostics of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2014;(1):41–50. (In Russ.)].



Первый опыт применения абиратерона ацетата у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, А.В. Кондрашина

Кафедра урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435, Москва,
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Анна Викторовна Кондрашина kondrashina.ann@yandex.ru

Еще в середине XX века Хаггинсом и Ходжесом на примере хирургической кастрации была доказана чувствительность клеток рака предстательной железы к гормональным манипуляциям. В среднем через 18–36 мес после начала гормональной терапии 1-й линии развивается кастрационная резистентность рака предстательной железы, одной из причин которой является гиперпродукция опухолевых рецепторов клеток рака предстательной железы и гиперчувствительность их к кастрационным уровням тестостерона. Длительное время лечение пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы являлось исключительно симптоматическим, а качество жизни и общая выживаемость были невысокими. В 2000 годах начались исследования, направленные на разработку препаратов для данной категории пациентов, завершившиеся появлением 3 лекарственных средств (2 из которых относятся к химиотерапии), в настоящий момент применяемых в Российской Федерации. Одним из этих препаратов, официально зарегистрированных в 2011 г., является препарат 2-й линии гормональной терапии абиратерона ацетат (Зитига). Механизм его действия обусловлен ингибированием фермента CYP17, что приводит к блокированию синтеза тестостерона на всех уровнях, в том числе и на интракринном, и достижению уровней тестостерона ниже посткастрационных. В работе представлен обзор литературы, посвященный абиратерона ацетату, а также первый опыт применения гормональной терапии 2-й линии у трех пациентов.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, интракринный синтез тестостерона, гиперчувствительность опухолевых рецепторов, гиперпродукция опухолевых рецепторов, дегидроэпиандростерон, посткастрационный уровень тестостерона, цитохром P45017α, ингибитор CYP17, гормональная терапия 2-й линии, абиратерона ацетат

DOI: 10.17650 / 2070-9781-2015-16-3-40-43

The first experience in using abiraterone acetate in patients with castration-refractory prostate cancer

L. M. Rapoport, E. A. Bezrukov, A. V. Kondrashina

Department of Urology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia;
2 Build. 1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Even in the mid-twentieth century, Huggins and Hodges proved the susceptibility of prostate cancer cells to hormonal manipulations, by using surgical castration as an example. An average of 18–36 months after initiation of first-line hormonal therapy, patients develop the castration resistance in prostate cancer, one of the causes of which was hyperproduction of the tumor receptors of prostate cancer cells and their hypersusceptibility to the castration levels of testosterone. Long-term treatment in patients with castration-refractory prostate cancer was extremely symptomatic and quality of life and overall survival were low. In the 2000s, investigations aimed at designing drugs to treat this category of patients were underway, which have culminated in the advent of three drugs (two of which belong to chemotherapy) that are now used in the Russian Federation. The second-line hormonal agent abiraterone acetate (Zytiga) is one of these drugs, which was officially registered in 2011. Its mechanism of action is due to inhibition of the enzyme CYP17, leading to the blocked synthesis of testosterone at all levels, including at the intracrine level, and achieving testosterone levels below the postcastration ones. The paper reviews the literature regarding abiraterone acetate and the first experience in using second-line hormonal therapy in three patients.

Key words: castration-refractory prostate cancer, intracrine synthesis of testosterone, hypersusceptibility of tumor receptors, hyperproduction of tumor receptors, dehydroepiandrosterone, postcastration testosterone level, cytochrome P45017α, inhibitor CYP17, second-line hormonal therapy, abiraterone acetate

Введение

В XXI веке рак предстательной железы (РПЖ) является серьезной проблемой, поскольку занимает 2-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности среди мужчин [1]. Актуальность проблемы также обусловлена возрастной группой заболевших — наиболее часто данная онкопатология выявляется у трудоспособного мужского населения в возрасте от 50 лет. В Российской Федерации до сих пор около половины случаев вновь выявленного РПЖ приходится на местно-распространенный и метастатический рак, что существенно меняет тактику в отношении данных пациентов [2].

Еще в середине XX века на одном клиническом примере была доказана зависимость РПЖ от тестостерона [3], что послужило толчком к развитию гормональной терапии (ГТ), представленной как хирургическими методами (билатеральная орхиэктомия), так и медикаментозными (агонисты и антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), антиандрогены) [4].

Доступность ГТ, о которой сказано выше, привела к тому, что у части пациентов на фоне длительного лечения развивается состояние, при котором данная терапия становится неэффективной. Одним из механизмов развития такого состояния, именуемого кастрационной рефрактерностью, является гиперчувствительность и гиперпродукция опухолевых рецепторов, а также интракринный синтез тестостерона [5].

Гормональная терапия 2-й линии

Для полноценного синтеза андрогенов необходимо запустить каскад реакций, направленных на превращение предшественников минералкортикоидов непосредственно в тестостерон. Блокирование ферментов в этом каскаде приводит к нарушению синтеза тестостерона и достижению клинического результата. Одним из подобных ферментов является СYP17 (цитохром P45017 α). Он катализирует превращение предшественников минералкортикоидов (например, прегненолона) в дегидроэпиандростерон. Кетоконазол является первым ингибитором ферментов СYP, включая СYP17. Однако его использование ограничивается по причине слабо выраженного клинического эффекта и высокой токсичности [6].

В дальнейшем было создано вещество, которое может необратимо связываться с СYP17, — абиратерон [7]. В Российской Федерации данное вещество представлено в виде ацетата и реализуется в таблетированном виде.

Клинические наблюдения

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводится лечение больных кастрационно-рефрактерным РПЖ с применением абиратерона ацетата. В настоящий момент под наблюдением находятся

5 больных в возрасте от 68 до 79 лет с длительностью заболевания от 2 до 18 лет. Трое больных в анамнезе получали химиотерапию препаратами группы таксанов в стандартной дозировке, 2 больных являются химионаивными. Далее представлены 3 клинических наблюдения, иллюстрирующие течение заболевания у этих пациентов.

Пациент С. 74 лет, в 1997 г. при ультразвуковом исследовании заподозрен РПЖ, отмечено повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 26 нг/мл, по данным биопсии выявлена аденокарцинома предстательной железы (3 + 4 = 7 баллов по шкале Глисона), проводилась лучевая терапия, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 0,1 нг/мл. В дальнейшем пациент динамически наблюдался, в 2007 г. отмечено повышение ПСА до 218 нг/мл, выполнено комбинированное лечение в объеме трансуретральная резекция (ТУР) + HIFU-терапия, по данным морфологического исследования выявлена низкодифференцированная аденокарцинома. В послеоперационном периоде проводилась ГТ по схеме максимальной андрогенной блокады (МАБ), на фоне чего отмечено снижение уровня ПСА до 0,8–0,9 нг/мл. В декабре 2014 г. отмечен рост ПСА до 3,16 нг/мл, диагностирована гормонорефрактерность. Начата ГТ препаратом Зитига 1 г/сут совместно с агонистами ЛГРГ, преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. На этом фоне отмечено снижение уровня ПСА до 1,18 нг/мл в январе 2015 г. Больной чувствует себя удовлетворительно, в клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы нет. Препарат был отменен на 3 мес. В связи с повышением ПСА до 4,2 нг/мл в мае 2015 г. терапия Зитигой возобновлена, уровень ПСА в июне составил 2,16 нг/мл. На рис. 1 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

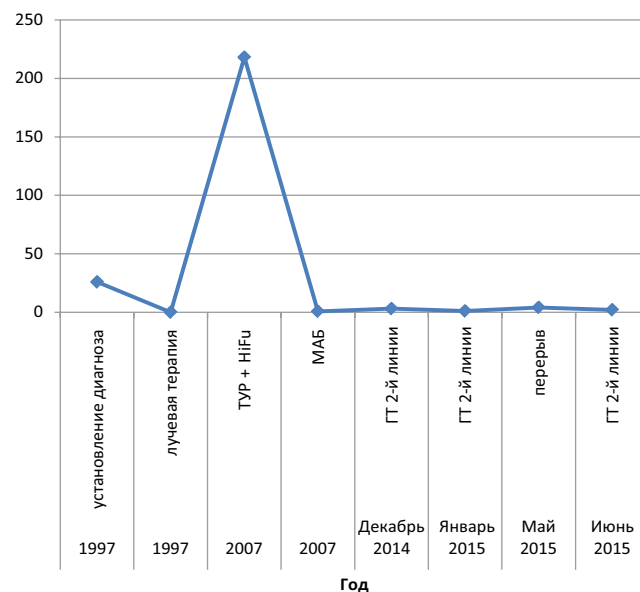


Рис. 1. Динамика уровня ПСА (нг/мл) у пациента С. (74 года)

Пациент Б. 79 лет, в ноябре 2013 г. выявлено повышение уровня ПСА до 105 нг/мл, метастатическое поражение левой ключицы, тела II грудного позвонка. При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа увеличена, без патологических очагов. По данным магнитно-резонансной томографии имеются участки в периферической зоне железы, активно накапливающие контрастный препарат. Выполнена биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома (3 + 4 = 7 баллов по шкале Глисона). Начата ГТ по схеме МАБ (агонисты ЛГРГ + антиандрогены), на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 1,3 нг/мл в ноябре 2014 г. В дальнейшем отмечался прогрессивный рост уровня ПСА на фоне различных схем ГТ (отмена, замена антиандрогенов). В феврале 2015 г. ПСА составил 93 нг/мл, диагностирована кастрационная рефрактерность. Принято решение о начале ГТ 2-й линии препаратом Зитига в дозировке 1 г/сут совместно с агонистами ЛГРГ, преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. В мае 2015 г. уровень ПСА составил 3,43 нг/мл. Учитывая выраженную положительную динамику, терапия приостановлена. В июне 2015 г. уровень ПСА составил 2,81 нг/мл. Пациент чувствует себя удовлетворительно, в клиническом и биохимическом анализе крови отклонений от нормы нет. На рис. 2 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

Пациент Б. 68 лет, в 2009 г. выявлено повышение уровня ПСА до 256 нг/мл, множественное поражение костей скелета, поражение забрюшинных лимфатических узлов. При пальцевом ректальном исследовании в правой доле предстательной железы обнаружен участок каменистой плотности размером около 1 см. Выполнена биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома (4 + 4 = 8 баллов по шкале Глисона). Начата ГТ в режиме МАБ, инфузия золедроновой кислоты. На фоне проводимой терапии минимальный уровень ПСА составил 156 нг/мл в августе 2013 г. Продолжена терапия по схеме МАБ, отмечались прирост ПСА в декабре 2013 г. до 461 нг/мл, усиление фиксации радиофармпрепарата костными очагами по данным остеосцинтиграфии, в фев-

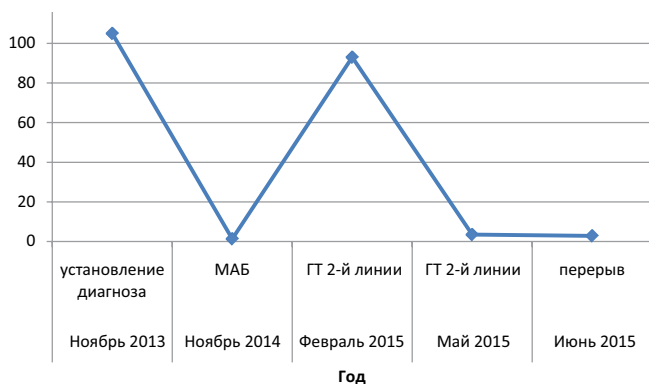


Рис. 2. Динамика уровня ПСА (нг/мл) у пациента Б. (79 лет)

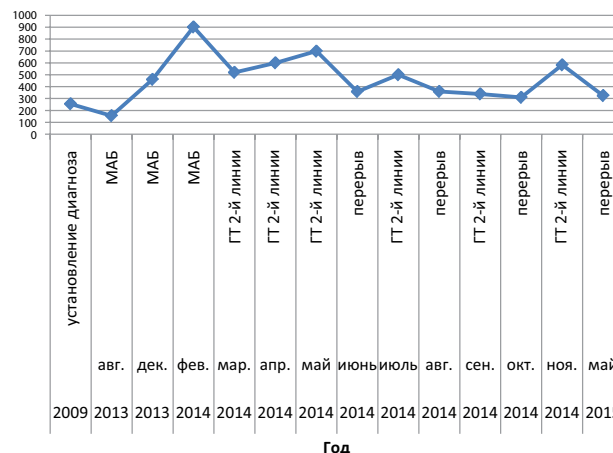


Рис. 3. Динамика уровня ПСА (нг/мл) у пациента Б. (68 лет)

рале 2014 г. отмечен дальнейший рост ПСА до 901 нг/мл. Диагностирована кастрационная рефрактерность РПЖ к проводимой терапии, начата ГТ 2-й линии препаратом Зитига в дозировке 1 г/сут в комбинации с агонистами ЛГРГ, преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. В марте 2014 г. ПСА снизился до 520 нг/мл, однако в апреле 2014 г. отмечен рост до 600 нг/мл, далее, в мае 2015 г. уровень ПСА составил 698 нг/мл. Пациент сделал двухнедельный перерыв в терапии, на фоне чего отмечено снижение уровня ПСА до 359 нг/мл, при контрольном радиоизотопном исследовании отмечается уменьшение гиперфиксации радиофармпрепарата патологическими очагами. Терапия продолжена в прежнем режиме, в июле 2014 г. на этом фоне отмечен рост ПСА до 500 нг/мл. Пациент сделал недельный перерыв в терапии, на фоне чего отмечено снижение ПСА до 360 нг/мл. Терапия абиратерона ацетатом продолжена, в сентябре 2014 г. уровень ПСА составлял 339 нг/мл. Сделан месячный перерыв в приеме препарата, выполнена остеосцинтиграфия, по данным которой выявлено уменьшение гиперфиксации радиофармпрепарата патологическими очагами, уменьшение в размерах всех выявляемых очагов. В октябре 2014 г. ПСА составил 310 нг/мл, продолжена терапия абиратероном, через 2 мес отмечен прирост ПСА до 583 нг/мл. Терапия прекращена, уровень ПСА начал прогрессивно снижаться и составил 325 нг/мл в мае 2015 г. В июне 2015 г. прием Зитига возобновлен, контрольные результаты пока не получены. На протяжении всего времени заболевания пациент получал инъекции агонистов ЛГРГ в рекомендованной дозировке. На рис. 3 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

Выводы

Долгое время больные с кастрационно-рефрактерным РПЖ получали только симптоматическую терапию, без патогенетической. Сейчас имеются несколько опций для данной категории больных.



Наш опыт демонстрирует, что ГТ 2-й линии — одна из этих опций, обладающая хорошей эффективностью в виде снижения ПСА и радиологического улучшения, увеличения времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости, уменьшения болевого синдрома, а также отлично переносимая.

Одно из приведенных нами клинических наблюдений демонстрирует, что на фоне клинического и радиологического улучшения при приеме Зитиги отмечается выраженный регресс ПСА, регрессирующий при отмене терапии. В мировой

литературе описаны случаи «ПСА-вспышки» — феномена, свидетельствующего об ответе опухоли на проводимую терапию и не являющегося причиной ее отмены [8].

ПСА — достаточно суррогатный маркер, лишь косвенно отражающий течение заболевания. Одно из наших клинических наблюдений иллюстрирует стабилизацию и регресс онкопроцесса на фоне прироста ПСА. Таким образом, необходимо комплексно оценивать эффективность проводимого лечения и не ориентироваться лишь на ПСА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Безруков Е.А., Бутнару Д.В. Пищевые антиоксиданты и фитоэстрогены в профилактике рака простаты: результаты последних исследований. *Consilium medicum* 2009; (7):63–5. [Alyayev Yu.G., Amosov A.V., Bezrukov E.A., Butnaru D.V. Dietary antioxidants and phytoestrogens in prevention of the prostate cancer: results of latest studies. *Consilium Medicum* 2009;(7):63–5. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. [Status of oncology aid to the population of Russia

in 2010. Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2011. (In Russ.)].
3. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–7.
4. Mcleod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61 (2 Suppl 1):3–7.
5. Gravanis I., Lopez A.S., Hemmings R.J. et al. The European medicines agency review of abiraterone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in adult men after docetaxel chemotherapy and in chemotherapy-naïve disease: summary of the

scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 2013;18(9):1032–42.
6. Stein M.N., Goodin S., DiPaola R.S. Abiraterone in prostate cancer: a new angle to an old problem. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):1848–54
7. Stein M.N., Patel N., Bershadskiy A. et al. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014;16(3):387–400.
8. Burgio S.L., Conteduca V., Rudnas B. et al. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):39–43.

Гибкая пиелокаликолитоэкстракция в газовой среде (CO₂) при лапароскопической хирургии гидронефроза

Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, М.Э. Еникеев, Д.О. Королев

Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дмитрий Олегович Королев demix84@inbox.ru

Гидронефроз (ГН) — заболевание, характеризующееся прогрессирующим расширением чашечно-лоханочной системы, которое обусловлено стенозом лоханочно-мочеточникового сегмента и нарушением оттока мочи. Повышение гидростатического давления в чашечно-лоханочной системе приводит к атрофии паренхимы и снижению функции почек. До окончания пубертатного периода мальчики заболевают ГН чаще, чем девочки. У взрослого населения 20–40 лет ГН встречается в 1 % случаев, при этом у женщин в 1,5 раза чаще, чем у мужчин. Современная урология достигла значительного прогресса в лечении пациентов с ГН. Высокоинформативные диагностические методы позволяют выявлять данное заболевание на ранних стадиях и выбирать наиболее эффективный подход к ведению больных. Первая лапароскопическая пиелопластика была выполнена W. Schuessler в 1993 г. На сегодняшний день она является «золотым стандартом» в хирургии ГН. Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента и ГН часто осложняются вторичным образованием камней. Поиск новых эффективных методик пиелокаликолитолапаксии обусловлен техническими сложностями и возникновением большого количества резидуальных конкрементов. В данной статье описывается применение метода гибкой пиелокаликолитоэкстракции у пациента с вторичными камнями в почке при лапароскопической пиелопластике.

Ключевые слова: гибкая пиелокалькоскопия, гибкая пиелокаликолитолапаксия, гибкая пиелокаликолитоэкстракция, гидронефроз, стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента, вторичный камень в почке, лапароскопическая пиелопластика, ирригационный раствор, углекислый газ, резидуальный конкремент, гибкий эндоскоп

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-44-48

Flexible pyelocalicolitoextraction in gas medium (CO₂) during the laparoscopic surgery for hydronephrosis

L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, M.E. Enikeev, D.O. Korolev

Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia; 8 bld. 2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

Hydronephrosis (HN) is a disease characterized by progressive distention and dilation of the pyelocaliceal system, which are caused by pelvoureteral segment stenosis and urine outflow problems. Increased hydrostatic pressure in the pyelocaliceal system gives rise to parenchymal atrophy and diminished renal function. Prior to the end of puberty, HN is more common in boys than in girls. In 20-to-40-year-old adults, HN occurs in 1 % of cases; being 1.5 times greater in women than in men. Modern urology has achieved a notable advance in treating patients with HN. Highly informative diagnostic techniques allow the detection of this disease at early stages and the choice of the most effective approach to managing the patients. The first laparoscopic pyeloplasty was performed by W. Schuessler in 1993. Up to date, it is the gold standard for HN surgery. Pelvoureteral segment stenosis and HN are often complicated by secondary lithogenesis. The quest of novel effective procedures for pyelocaliceal litholapaxy is due to technical complexities and a large number of residual calculi. This paper describes the use of flexible pyelocaliceal lithoextraction in a patient with secondary renal calculi during laparoscopic pyeloplasty.

Key words: flexible pyelocalycoscopy, flexible pyelocalicolitholapaxy, flexible pyelocalicolithoextraction, hydronephrosis, ureteropelvic junction stenosis, postprimary renal stone, laparoscopic pyeloplasty, irrigation solution, carbon dioxide, residual calculi, flexible endoscope

Введение

Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) и гидронефроз (ГН) в 12–20 % наблюдений осложняются вторичным камнеобразованием. Одной из задач на этапе пиелопластики у этой категории больных яв-

ляется максимально полное удаление конкрементов. Несмотря на внушительный современный эндоскопический арсенал, особенности конституции чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) не всегда позволяют беспрепятственно и полностью извлечь больного

от камней. Степень «stone free», как правило, не превышает 85–90 %. Обладая весомым опытом лечения больных стенозом ЛМС, ГН (более 1000 реконструктивных открытых и лапароскопических пособий), считаем перспективным направлением для удаления вторичных конкрементов чашечек почек использовать гибкую пиелокаликоскопию. Для расправления ЧЛС у ряда больных считаем целесообразным использование газа (CO_2) [1, 2]. Впервые данная методика была применена и высоко оценена В.М. Mason и D. Hoening в 2008 г. [3, 4]. Великолепная визуализация ЧЛС и ее содержимого, отсутствие миграции конкрементов и высокий показатель «stone free» по сравнению с ригидной пиелокаликотилапаксией делает методику весьма привлекательной для клинического применения [2].

Клинический случай

Приводим одно из наших наблюдений.

Больной М., 36 лет, при обследовании в ноябре 2014 г. выявлены стеноз ЛМС, ГН справа, камень правой почки (рис. 1, 2).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с контрастированием определяется умеренное расширение ЧЛС правой почки: размер лоханки 28×22 мм, чашечки — до 11×5 мм. Просвет ЛМС правой почки сужен до 1,5 мм. В средней чашечке правой почки определяется конкремент размером $13 \times 10 \times 9$ мм, плотностью 1320 HU (рис. 3).

27.11.2014 пациенту выполнена пиелокаликоскопия, нефролитэкстракция в газовой среде (CO_2) гибким нефроскопом, лапароскопическая пиелопластика справа. Время операции составило 3,2 ч. Время пиелокаликоскопии и нефролитэкстракции в газовой среде гибким эндоскопом — 20 мин.

В качестве гибкого эндоскопа использовали видеоцистонефроскоп: рабочая длина — 37 см; размер тубуса — 16 Шр; рабочий канал — 6,5 Шр; направление взгляда — 0° ; апертурный угол — 120° ; подвижность дистального конца — $140/210^\circ$.

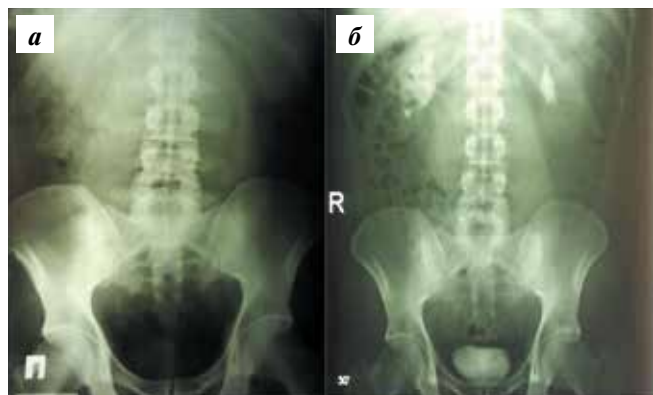


Рис. 1. Обзорная (а) и экскреторная (б) урограммы пациента М., 36 лет



Рис. 2. Ультразвуковое исследование правой почки: определяется гиперэхогенная структура в средней чашечке размером 1,44 см, с четкой акустической дорожкой

Особенности оперативного вмешательства. Операцию проводили под эндотрахеальным наркозом. Укладка больного: модифицированное фланговое положение под углом 45° на левом боку. Осуществляли доступ по Хассону через параумбиликальную зону. Устанавливали три дополнительных порта: в левой подвздошной области, ниже XII ребра по средней подмышечной линии и по срединной линии — на 4 см ниже мечевидного отростка. После отсечения мочеточника выполнена пиелокаликоскопия при помощи гибкого видеоцистонефроскопа (рис. 4, 5).

При пиелокаликоскопии в средней чашечке визуализируется конкремент коричневого цвета, шиповатой формы, размером до 14 мм (рис. 6). Он захвачен корзинкой и удален из ЧЛС правой почки (рис. 7).

Далее конкремент удалили из брюшной полости через один из лапароскопических портов (рис. 8).

Операция завершилась дренированием верхних мочевых путей справа мочеточниковым стентом и формированием интрасинусного анастомоза между мочеточником и лоханкой.

Результат операции через 5 мес показан на рис. 9.

Заключение

Комбинация лапароскопической и эндоурологической техник с использованием гибкого эндоскопа и газа (CO_2) в качестве ирригационного вещества — эффективная методика для удаления вторичных камней при лапароскопической пиелопластике. Преимуществами методики являются хорошая эндоскопическая визуализация, отсутствие миграции конкрементов и затеков ирригационного раствора в брюшную полость, что обычно бывает при использовании для ирригации жидкости. Следует отметить, что применение гибкого эндоскопа позволяет выполнить полную ревизию ЧЛС во время операции [5].



Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости с контрастированием

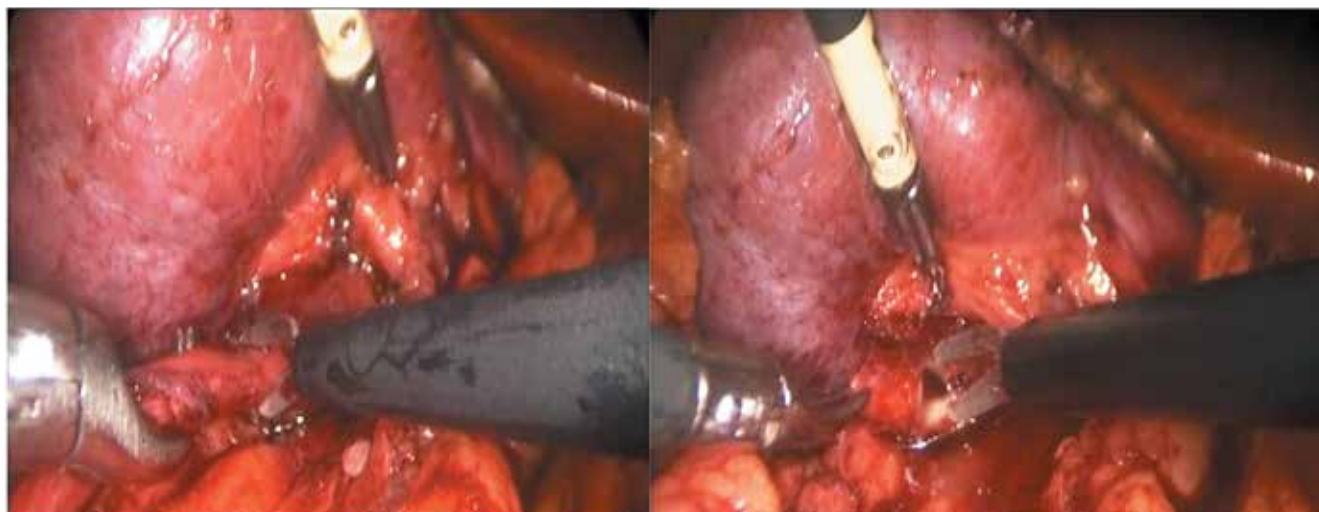


Рис. 4. Лапароскопическая картина отсечения мочеточника

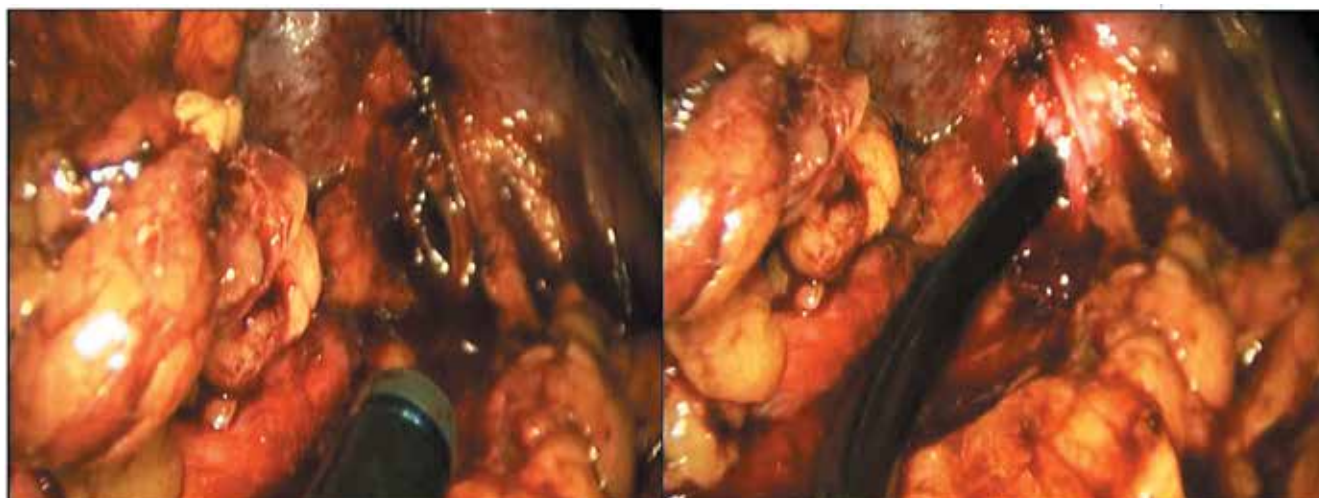


Рис. 5. Проведение видеоцистонефроскопа в ЧЛС правой почки



Рис. 6. Эндоскопическая картина: конкремент средней чашечки правой почки



Рис. 7. Эндоскопическая картина: а — захват конкремента в корзинку; б — экстракция конкремента из ЧЛС правой почки; в — конкремент извлечен из ЧЛС правой почки в брюшную полость

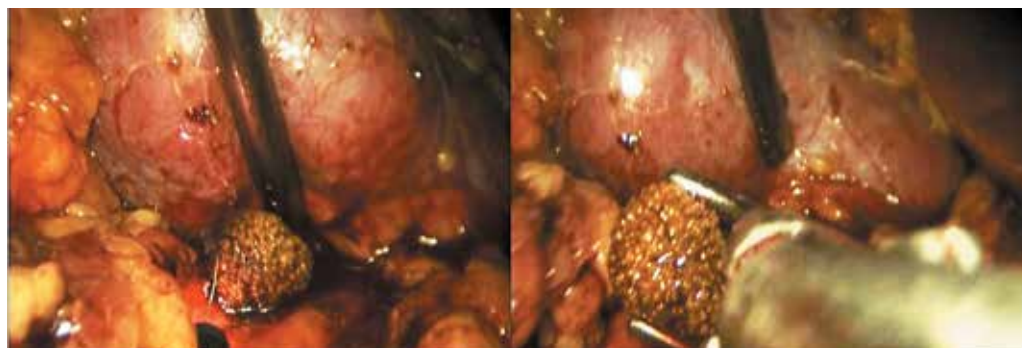


Рис. 8. Удаление конкремента щипцами через лапароскопический порт



Рис. 9. МСКТ органов брюшной полости с контрастированием через 5 мес после операции



Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Королев Д.О. Ретроградная гибкая уретеропиелоскопия, нефролитоэкстракция у пациента, перенесшего реконструктивную операцию по поводу рака мочевого пузыря. Андрология и генитальная хирургия 2014;(1):73–5. [Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Korolev D.O. Retrograde flexible urethra pyeloscopy, nephrolithoextraction of patients who underwent reconstructive surgery for the bladder cancer. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014; (1):73–5. (In Russ.)].
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др. Гибкая нефроскопия и нефролитоэкстракция в газовой среде (CO₂) у пациента с резидуальными конкрементами правой почки. Урология 2015;(2): 130–2. [Glybochko P.V., Alyayev Yu.G., Rapoport L.M. et al. Flexible nephroscopy and nephrolithoextraction in the gaseous environment (CO₂) of patients with residual concretions of the right kidney. Urologiya = Urology 2015; (2):130–2. (In Russ.)].
3. García-Seguí A., Gascón-Mir M. Nephroscopy with carbon dioxide in combination with laparoscopy in the treatment of urinary stones. Actas Urol Esp 2012; 36(3):186–90.
4. Schatloff O., Weintraub Y., Leibovici D. Carbon dioxide-based nephroscopy during laparoscopic pyeloplasty provides suboptimal view when stones are located in the lower calices. J Endourol 2011;25(1):97–9.
5. Smith A.D., Badlani G.H., Bagley D.H. et al. (eds.) Clayman-Smith's Textbook of Endourology. 2nd ed. 2006.

Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела (хирургическая техника)

С.В. Котов

ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 117049, Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Сергей Владиславович Котов urokotov@mail.ru

Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела — это 3 варианта пластики уретры, объединенные по принципу резекции бульбозного отдела уретры с сохранением спонгиозного тела и антеградного кровотока по нему. В статье описана хирургическая техника операций: дорсальной стриктуропластики по принципу Heineke—Mikulicz; стриктуропластики по Mundy; сосудосберегающей анастомотической уретропластики по Jordan. Обязательными условиями для выполнения анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела являются нетравматический генез и протяженность стриктуры не более 1–1,5 см, а также ее локализация в проксимальной части бульбозного отдела уретры. Техника стриктуропластики по принципу Heineke—Mikulicz заключается в продольном рассечении уретры по дорсальной поверхности в области стриктуры и последующем ушивании дефекта в поперечном направлении. Техника стриктуропластики по Mundy представляет собой продольную уретротомию по дорсальной поверхности, иссечение пораженной слизистой внутри просвета уретры и поперечное ушивание уретры по принципу Heineke—Mikulicz. Техника сосудосберегающей анастомотической уретропластики по Jordan заключается в циркулярной резекции слизистой уретры без пересечения спонгиозного тела, впадающих в нее бульбарных артерий и, таким образом, с сохранением антеградного кровотока по уретре.

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, внутренняя оптическая уретротомия, стриктуропластика, стеноз уретры, спонгиозное тело

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-49-52

Non-transecting anastomotic urethroplasty (surgical atlas)

S. V. Kotov

N. I. Pirogov City Clinical Hospital 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospect, Moscow, 117049, Russia

Non-transecting anastomotic urethroplasty — is three types of urethroplasty, which are united on the principle resection of bulbar urethra with sparing of corpus spongiosum and antegrade blood flow through it. The article describes the surgical technique of urethroplasty: dorsal strictureplasty by Heineke—Mikulicz; strictureplasty by Mundy; vessel-sparing anastomotic urethroplasty by Jordan.

Obligatory conditions of the non-transecting anastomotic urethroplasty are a non traumatic etiology, length of the stricture not more than 1–1.5 cm, and its localization in the proximal bulbar urethra. Strictureplasty by Heineke—Mikulicz is a dorsal longitudinal incision of the urethra on the area of stricture and subsequent suturing the defect transversely. Strictureplasty by Mundy is a dorsal longitudinal urethrotomy, excision of the affected mucosa inside the lumen of the urethra and transversely urethral closure according to Heineke—Mikulicz's principle. Vessel-sparing anastomotic urethroplasty by Jordan is circular excision of the urethral mucosa without crossing of corpus spongiosum and incoming into it bulbar arteries and thereby preserving the antegrade blood flow through the urethra.

Key words: urethral stricture, urethroplasty, direct vision internal urethrotomy, strictureplasty, urethral stenosis, corpus spongiosum

Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела включает в себя 3 варианта уретропластики, объединенные по принципу резекции бульбозного отдела уретры с сохранением спонгиозного тела и антеградного кровотока по нему.

Обязательными условиями для выполнения анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела являются нетравматический генез и протяженность стриктуры не более 1–1,5 см, а также ее локализация в проксимальной части бульбозного отдела уретры.

В 2010 г. N. Lumen и соавт. опубликовали результаты **вентральной стриктуропластики по Heineke—Mikulicz**. Описанная техника заключалась в продольном рассечении бульбозного отдела уретры (уретротомия) по вентральной поверхности с последующим поперечным ушиванием дефекта. Операция была выполнена 10 пациентам, имевшим короткую стриктуру (< 1 см), не вызывающую выраженного сужения мочеиспускательного канала. Среднее время наблюдения составило 46,6 мес (от 15 до 79 мес), эффективность достигла

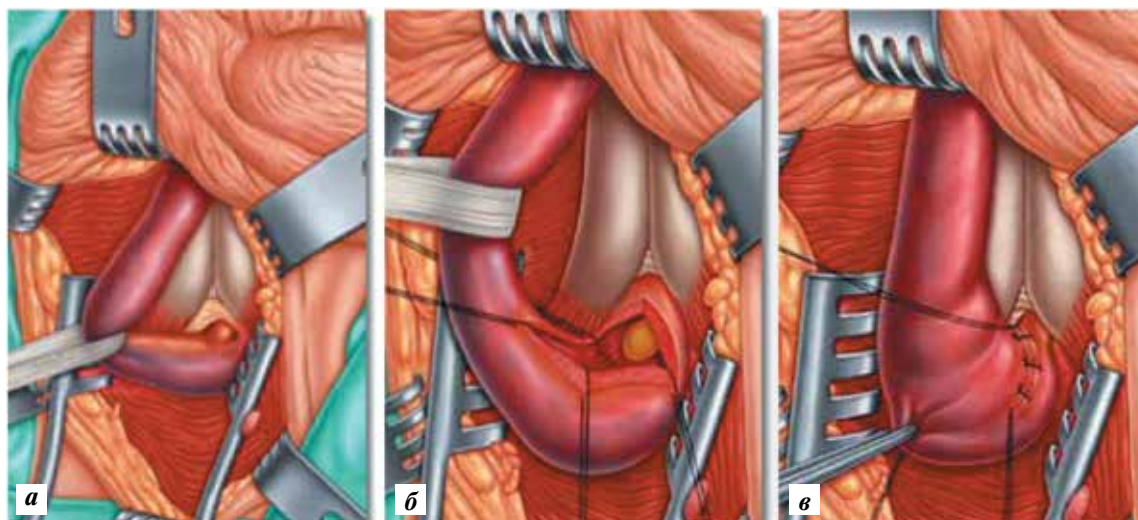


Рис. 1. Схема операции стриктуропластики по Heineke—Mikulicz [2]: а — мобилизация бульбозного отдела уретры по дорсальной поверхности; б — дорсальная уретротомия в области стриктуры; в — поперечное ушивание дефекта уретры без иссечения пораженной слизистой

90 %, но по вентральной поверхности уретры [1]. Недостатками техники N. Lumen и соавт. были нарушение кровотока в бульбозном отделе уретры из-за вентрального доступа и возможность применения методики только при незначительно суженном просвете уретры.

Сегодня дорсальная стриктуропластика по принципу Heineke—Mikulicz является наиболее простым и быстрым вариантом анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела. Суть операции заключается в продольном рассечении уретры по дорсальной поверхности в области стриктуры и последующем ушивании дефекта в поперечном направлении (рис. 1).

Вторым вариантом анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела является **стриктуропластика по Mundy**. D.E. Andrich и A.R. Mundy опубликовали технику операции и первичные резуль-

таты в 2012 г. [2]. Авторы выполнили анастомотическую уретропластику бульбозного отдела уретры без пересечения спонгиозного тела 22 пациентам. В течение периода наблюдения (более 1 года) среди 16 пациентов ни клинически, ни по данным урофлоуметрии рецидива стриктуры не было. Авторы делают вывод, что первичные результаты стриктуропластики по Mundy сравнимы с высокими результатами анастомотической уретропластики, но с меньшей травмой для мочеиспускательного канала.

По этой методике после продольной уретротомии по дорсальной поверхности производится иссечение пораженной слизистой внутри просвета уретры (рис. 2—4). Далее выполняется анастомоз здоровых концов слизистой и продольное ушивание уретры по принципу Heineke—Mikulicz.

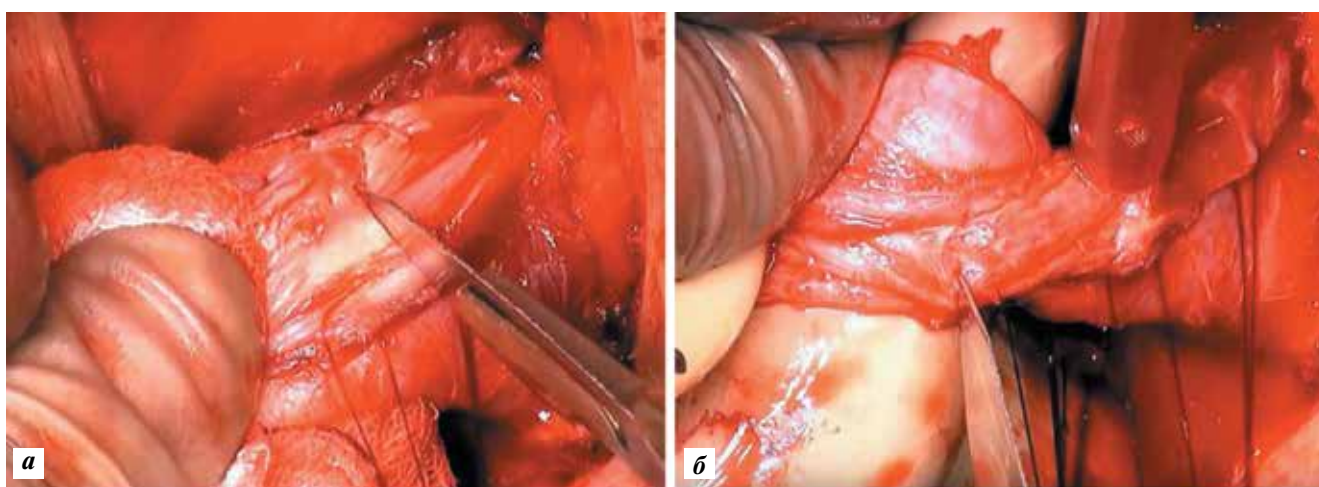


Рис. 2. Дорсальная уретротомия и иссечение пораженной стриктурой слизистой уретры: а — проксимальная; б — дистальная границы пораженной и здоровой слизистой

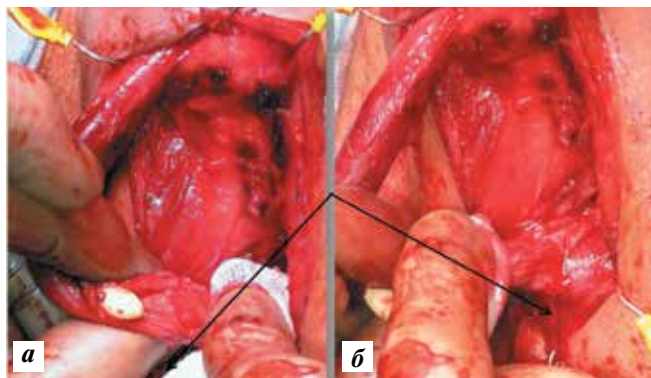


Рис. 3. Края неизменной слизистой уретры (указаны стрелкой) после иссечения стриктуры: а — дистальный край; б — проксимальный край. Под ними — сохраненное спонгиозное тело

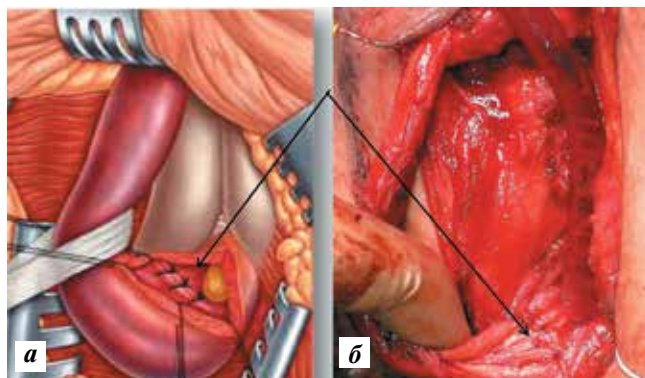


Рис. 4. Анастомоз между краями слизистой внутри уретры (указан стрелками): а — схема из [2]; б — интраоперационный вид

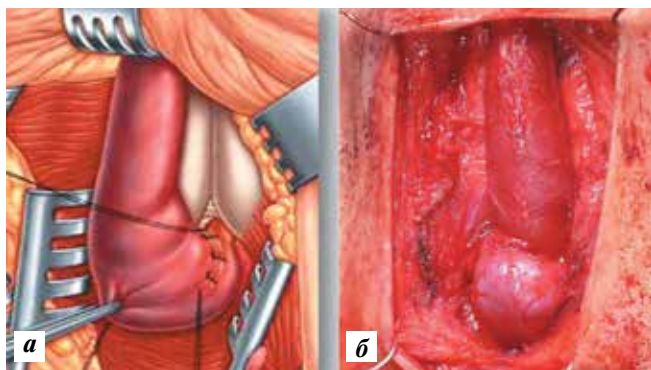


Рис. 5. Восстановление герметичности уретры путем ушивания продольного разреза в поперечном направлении (принцип Heineke–Mikulicz): а — схема из [2]; б — интраоперационный вид

Третьим вариантом анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела является **сосудосберегающая уретропластика по Jordan**. Эта модификация уретропластики оправдана у пациентов с сочетанием стриктуры проксимальной части бульбозного отдела уретры и тяжелой степени стрессовой формы недержания мочи. В подобных случаях лечение происходит в два этапа: первый — уретропластика и второй — имплантация искусственного мочевого сфинктера. При установке манжеты сфинктера на

бульбозный отдел уретры дистальнее зоны уретропластики возможно увеличение риска ишемии и, как результат, возникновение эрозии уретры под манжетой из-за нарушенного антеградного кровотока. G. H. Jordan и соавт. описали данную методику в 2007 г. [3]. В 2015 г. группа авторов опубликовала опыт применения сосудосберегающей анастомотической уретропластики по Jordan у 68 пациентов с медианой наблюдения 17,6 мес и эффективностью 95,6 % [4].

Суть методики заключается в циркулярной резекции слизистой уретры без пересечения спонгиозного тела, впадающих в нее бульбарных артерий и, таким образом, с сохранением антеградного кровотока по уретре.

Исходя из собственного опыта применения подобной операции отмечено, что этап выделения и взятия на держалки сосудов (рис. 6) трудоемок и опасен травмой бульбарных артерий и луковицы спонгиозного тела. Гораздо проще выполнить максимальное выделение дорсальной поверхности бульбозного отдела уретры в проксимальном направлении, что улучшит визуализацию зоны стриктуры, минимизирует травму спонгиозного тела и бульбарных артерий и упростит выполнение анастомоза (рис. 7–9).

Для определения роли данных методик в лечении пациентов со стриктурой уретры необходимы дальнейшие наблюдения.

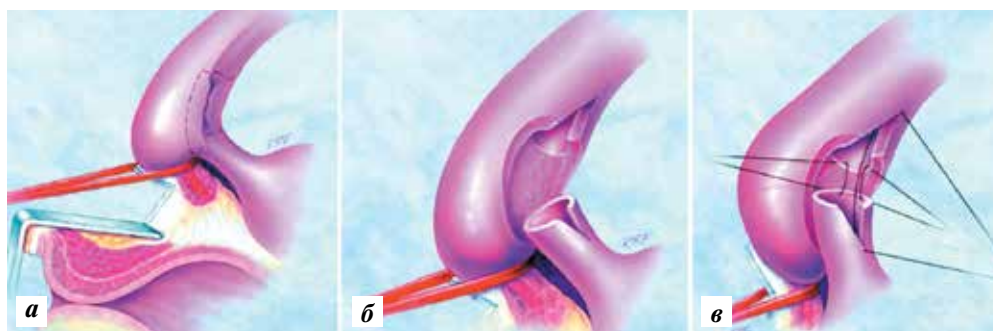


Рис. 6. Схема этапов сосудосберегающей анастомотической уретропластики по G. H. Jordan и соавт. [3]

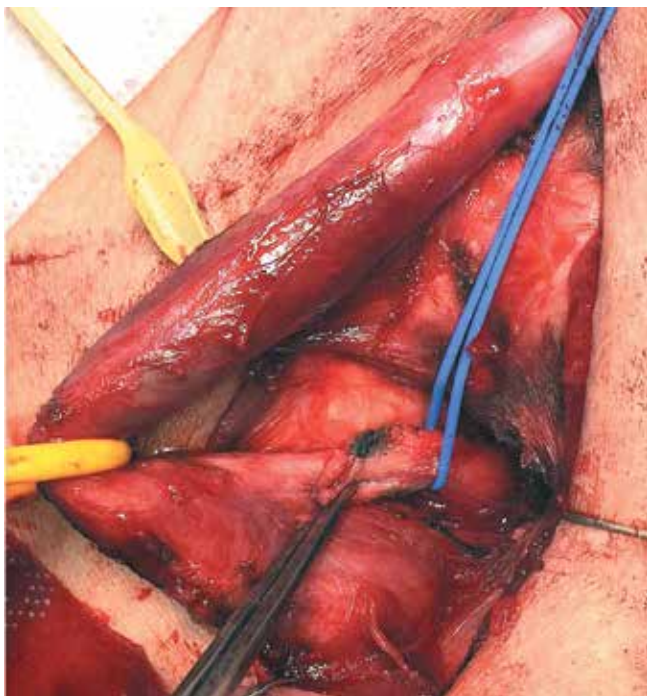


Рис. 7. Выделение бульбозного отдела уретры по дорсальной поверхности и взятие на держалку ее пораженного отдела вне спонгиозного тела

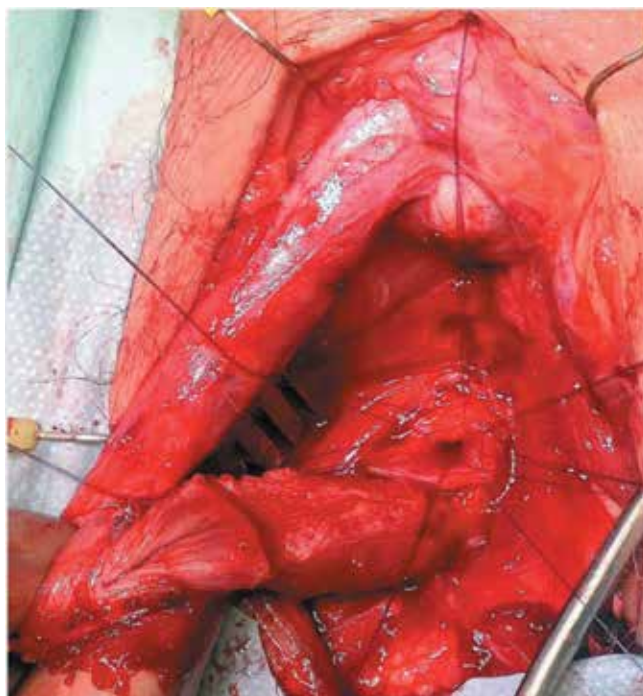


Рис. 8. Резекция пораженного рубцом отдела уретры с сохранением спонгиозного тела и, соответственно, антеградного кровотока по нему

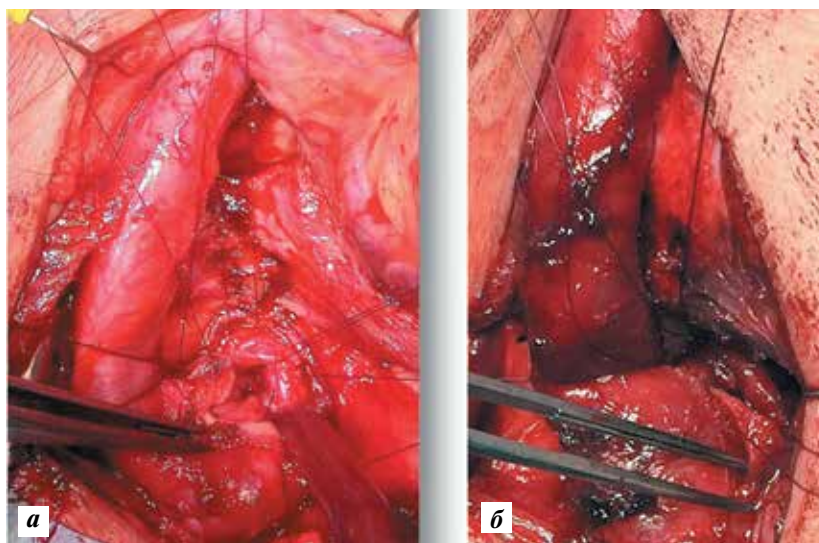


Рис. 9. Анастомоз здоровых концов слизистой уретры: а — по вентральной полуокружности; б — по дорсальной полуокружности

ЛИТЕРАТУРА

1. Lumen N., Hoebeke P., Oosterlinck W. Ventral longitudinal stricturotomy and transversal closure: the Heineke-Mikulicz principle in urethroplasty. *Urology* 2010;76(6):1478–82.
2. Andrich D.E., Mundy A.R. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report. *BJU Int* 2012;109(7):1090–4.
3. Jordan G.H., Eltahawy E.A., Virasoro R. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. *J Urol* 2007;177(5):1799–802.
4. Virasoro R., Zuckerman J.M., McCammon K.A. et al. International multi-institutional experience with the vessel-sparing technique to reconstruct the proximal bulbar urethra: mid-term results. *World J Urol* 2015 Feb 18. [Epub ahead of print].



Фундаментальные и практические вопросы детской уроандрологии

(по материалам IV съезда детских урологов-андрологов, Москва, 4–5 апреля 2015 г.)

В чудном подмосковном местечке, носящем название Кранкино, расположенном рядом с Зеленоградом, 4–5 апреля 2015 г. состоялся IV съезд Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов (президент — проф. И.В. Казанская). Естественно, обсуждались наиболее значимые вопросы детской урологии и андрологии. Участие в заседаниях делегатов съезда приняли ведущие специалисты из разных регионов России. Всего зарегистрировано более 400 участников.

Рассматривались ключевые проблемы диагностики и лечения заболеваний верхних мочевых путей у детей. Наибольшее внимание было уделено результатам эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса. Немало докладов было посвящено обструктивному мегауретеру. От специалистов Тверской государственной медицинской академии прозвучал доклад проф. Г.Н. Румянцевой, который содержал положительную оценку результатов эндоскопического лечения детей с данной патологией. Интересный опыт ученых Российского научного центра рентгенорадиологии представлен в докладе проф. А.Ю. Павлова и к.м.н. З.Р. Сабирзяновой. Своим опытом работы поделились специалисты Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова (проф. Л.Б. Меновщикова) и других ведущих коллективов уроандрологов страны. В обсуждении перечисленных проблем приняли участие эксперты проф. В.Г. Гельдт, проф. С.П. Яцык и с.н.с. И.Л. Бабанин.

Немало докладов было посвящено лапароскопическим реконструктивным операциям в детской урологии, в частности при лечении гидронефроза. Не остались без внимания и заболевания нижних мочевых путей у детей. Ключевыми вопросами данной темы явились коррекция дисфункций мочеиспускания у детей, а также реконструктивные оперативные вмешательства при недержании мочи. Обсуждались методы как неоперативного способа восстановления адаптационной функции мочевого пузыря, так и оперативной пластики его шейки (проф. Ю.Э. Рудин). Итогом обсуждения столь сложных тем, как всегда, явились выводы, удовлетворяющие всех участников съезда.

Весьма обширно была представлена андрологическая тематика. Наиболее интересными оказались темы круглого стола, посвященного трудной проблеме — спорным вопросам диагностики пола. В своих вступительных словах и проф. Э.П. Касаткина, и проф. А.Б. Окулов заострили внимание принимающих участие в дискуссии на вопросах, связанных с трудностями определения самого понятия «пол», важностью ранне-

го выбора пола воспитания ребенка, ибо вне пола существовать и развиваться в обществе практически невыносимо! Как подчеркнула проф. Э.П. Касаткина, «вне пола даже на минуту жить невозможно». В качестве экспертов выступили профессора: Д.А. Морозов, Е.А. Володько, А.К. Файзулин, Л.Н. Самсонова, Н.И. Ахмина, С.П. Яцык; ведущие и старшие научные сотрудники, кандидаты медицинских наук: И.Ф. Тин, Д.Н. Бровин, К.К. Мираков и др.

Подводя итог дискуссии, выделим главные суждения. Четкого определения понятия «пол» ни в лингвистических, ни в энциклопедических и других справочниках и словарях нет. В биологических справочниках этот термин связывают с описанием хромосом, что не является главным в определении признаков пола. В качестве примера была приведена полная форма синдрома Морриса (синдром тестикулярной феминизации), когда фенотип и пол воспитания женские, а кариотип мужской — 46,XY; альтернативным примером послужил синдром де ля Шапеля (фенотип и пол воспитания мужские, а кариотип женский — 46,XX). А к какому полу отнести ребенка с синдромом Шерешевского—Тернера, у которого кариотип 45,X? Особый акцент был сделан на то, что эти наблюдения тщательно разобраны в специальной литературе и их считают чуть ли не «азбучной истиной», но практика показывает, что именно здесь допускается много разноречивых ошибок.

Дальнейшее обсуждение показало, что наука о поле только в начале пути своего развития. Это особенно важно понять в наше трудное время, как высказался проф. А.Б. Окулов, время «сложных гендерных отношений». После длительных и трудных дискуссий о поле участники согласились с трактовкой, выработанной в свое время И.В. Голубевой, А.Б. Окуловым и присоединившимся к ним И.Д. Кирпатовским: пол — это единое многокомпонентное понятие, представляющее совокупность биологических и социальных особенностей, обуславливающих определенную роль индивидуума в обществе; вне определенного пола личность развиваться правильно не может. Участники дискуссии констатировали, что специалисты нашей страны твердо отошли от существовавшей ранее точки зрения (проф. D. Mani), согласно которой гендерную принадлежность предопределяет экология внутриутробного развития плода. Иначе говоря, если при рождении ребенка акушеры называют его мальчиком или девочкой, то он и должен развиваться по законам внешне установленного пола. Эта точка зрения доминировала долгое время и сопровождалась многими личностными



трагедиями. Наиболее ярко они проявлялись у больных транссексуализмом, другими половыми девиациями, включая врожденные нарушения полоформирования. Иными словами, считали, что гендерную идентичность определяют социальные факторы. В настоящее время ее связывают с многими врожденными биологическими факторами. То есть гендерную идентичность, гендерные чувства и форму «полопроживания» предопределяет характер пренатального и постнатального развития структур центральной нервной системы. Как показала дискуссия, того же взгляда придерживаются M. Diamond и многие отечественные специалисты. Эта концепция спасла от страданий не одну сотню судеб. Имеющие отношение к данному вопросу делегаты съезда подчеркнули важность выделения педиатрической андрогинекологии как необходимой составляющей науки о поле.

Важным результатом проведения круглого стола явилась критика так называемого третьего пола. В чем суть? Дело в том, что в некоторых странах принят закон, по которому ребенку, появившемуся на свет с клиническими признаками нарушения формирования пола, тем более с видимыми нарушениями в строении гениталий, нельзя проводить какие-либо корригирующие операции и запрещено регистрировать пациента в том или другом поле. То есть запрещены какие-либо юридические действия до возраста социальной и половой

зрелости, до возраста сексуального согласия для того, чтобы человек самостоятельно выбрал форму своего дальнейшего «полопроживания». Выступающие не одобрили эту тактику и пришли к выводу, что надо искать выход из трудного положения не в затягивании (имеется в виду временной фактор) присвоения формы пола до периода возраста «сексуального согласия» со всеми вытекающими спорными вопросами в период так называемого третьего пола, а в поиске новых методов, новых способов установки правильного диагноза пола уже при рождении ребенка или в раннем его детстве.

Интересная информация прозвучала в выступлении к. м. н. Д.Н. Бровина. Оказывается, в каждой стране возраст «сексуального согласия» свой и закреплён юридически. В России во времена А.С. Пушкина, судя по 3-й главе «Евгения Онегина» («...Мой Ваня моложе был меня, мой свет, а было мне тринадцать лет»), — 13 лет, в нынешние времена — 14 лет, в Англии — 16 лет (пропагандируют и готовят документы для снижения до 13 лет), в Канаде — сейчас 16 лет, но готовится проект снижения до 6 лет! Судя по всему, путаницы и нечеткости в трактовках тех или других установок предостаточно, и нас еще ждут впереди многие «открытия».

*Проф. А.Б. Окулов,
проф. И.В. Казанская*



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и другие наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

ПРИУМНОЖАЯ ЖИЗНЬ

PharmaMed®

СпермАктин®

Оригинальный метаболический препарат

Доказанная эффективность!
Ацетил-L-карнитин + L-карнитин
=3000 мг

- Эффективная терапия всех форм патоспермии
- Эмпирическая терапия идиопатического бесплодия
- Полноценная подготовка пациентов к ЭКО-ИКСИ

Сделано в США



ЗАО «Фармамед», 123290, Москва, Шелепихинская наб., 8, к.1
тел.: (495) 744 0618, факс: (495) 707 2401
info@pharmamed.ru, www.pharmamed.ru

Реклама. БАД.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ