



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Издается с 2000 г.

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином при патоспермии и бесплодии
- Связь биохимических параметров эякулята с характеристиками сперматозоидов
- Алгоритм ведения больных с рентгеноэндоваскулярной эмболизацией артерий предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии
- Пластика мочеиспускательного канала с использованием аутологичных кератиноцитов на биodeградирующем матриксе у детей с проксимальными формами гипоспадии

ТОМ 17

№

2

2016

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щеплев 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 генитоуринарной 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 Профессорской 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 урологии 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-корреспондент РАН, член-корреспондент 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)

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

ТОМ 17
№ 2
2 0 1 6

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

Выпускающий редактор
Н.В. Жукова
Корректор **В.А. Наумкина**
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.
2016. Том 17. № 2. 1–124

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 91731

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 4000 экз.



Курбатов Дмитрий Геннальевич, 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)

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 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (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 обществ 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)

Жиборов 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 (Стоуни Брук, США)

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

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Андрология и генитальная хирургия», следует руководствоваться 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 – не более 2000 знаков с пробелами. **Количество ключевых слов должно составлять от 3 до 10.**

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 неопределенных 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: androur@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 at 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)

FOUNDED IN 2000

Editorial Office:

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

Articles should be sent
androu@yandex.ru

Managing editor N.V. Zhukova
Proofreader V.A. Naumkina
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 (FTH 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.

VOL. 17
№ 2
2 0 1 6

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

Andrology and genital surgery.
2016. Vol. 17. No 2. 1–124

© PH "ABV-Press", 2016
Pressa Rossii catalogue index:
91731

Printed at the
Mediacolor LLC

4000 copies



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)

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" of the Ministry of Health of Russia (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

Adamyany 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 Nikolay 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 Grigoriy 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 Nikolay 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

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.А. Капто, О.Б. Жуков
Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы) 10
- М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило
Динамика формирования фолликулярного резерва яичников 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.С. Кравцова, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов
Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином при патозооспермии и бесплодии в случаях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином или антиэстрогеном 29
- З.А. Кадыров, А.А. Крячко, З.О. Алиев, М.В. Фаниев, Х.С. Ишонаков, Ф.Ш. Мингболатов
Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования у пациентов с хроническим простатитом и хроническим геморроем 34
- Д.Г. Курбатов, С.А. Дубский, А.Е. Лепетухин, Р.Т. Алиев
Оригинальный способ реконструкции головки полового члена методом транспозиции яичка 39
- А.Ч. Усупбаев, Р.Е. Кузбаев, Б.А. Рысбаев, Н.Ж. Садырбеков
Сравнительная оценка хирургического лечения гипоспадии 45
- А.Ч. Усупбаев, К.Н. Стамбекова, Б.А. Рысбаев, Асилбек уулу Урмат, У.Н. Турдумаматов, З.З. Мамедов
Репродуктивное здоровье мужчин, проживающих в различных условиях Республики Кыргызстан 50
- В.В. Евдокимов, С.А. Голованов, Ш.А. Сатыбалдыев, В.Б. Туровецкий, Е.В. Шмальгаузен, В.И. Муронец
Связь биохимических параметров эякулята с характеристиками сперматозоидов 53
- Э.Н. Шумкова, К.С. Акышбаева, А.С. Маматова, Р. Касим
Морфологические аспекты экспериментальной трихомонадной инфекции 61
- В.В. Евдокимов, О.Б. Жуков, Е.В. Бабушкина
Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах 65
- О.Б. Жуков, В.А. Уколов, С.Н. Щербинин, В.М. Сниткин
Алгоритм ведения больных с рентгеноэндovasкулярной эмболизацией артерий предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии 68
- О.В. Староверов, И.В. Казанская
Перспективы развития гипоспадиологии 77
- А.К. Файзулин, И.В. Поддубный, А.В. Кононов, С.Г. Врублевский, О.С. Шмыров, Е.В. Федорова, П.А. Колосова, О.С. Роговая, Л.А. Стрелкина
Пластика мочеиспускательного канала с использованием аутологичных кератиноцитов на биодеградирующем матриксе у детей с проксимальными формами гипоспадии 85
- Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, Г.Н. Матющенко, В.В. Евдокимов, Е.А. Малолина, В.П. Ковалык, В.А. Яковлева, М.А. Гомберг, А.А. Куц
Влияние бессимптомных инфекций урогенитального тракта на показатели эякулята у мужчин с бесплодием и варикоцеле 98
- М.И. Штаут
Аспекты морфогенетических преобразований хроматина на прелептотенных стадиях сперматогенеза у человека 104

ДИСКУССИЯ

- А.Б. Батько, Н.С. Тагиров, Ш.Н. Идрисов, А.Н. Акимов, О.Е. Тера
Возможности применения растительных препаратов в стероидогенезе у мужчин с гипогонадизмом 112
- М.Н. Коришунов, Е.С. Коришунова
Оценка изменений параметров спермограммы и показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов при приеме биокомплекса Нейродоз у пациентов с преждевременной эякуляцией 119



CONTENTS

REVIEWS

<i>A.A. Kapto, O.B. Zhukov</i> Varicose veins in the male small pelvis (a review of literature).	10
<i>M.V. Denisenko, M.A. Kurtser, L.F. Kurilo</i> Trends in the formation of the ovarian follicular reserve.	20

ORIGINAL REPORTS

<i>N.S. Kravtsova, R.V. Rozhivanov, D.G. Kurbatov</i> Stimulation of spermatogenesis by combined therapy with follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotropin for azoospermia and infertility in cases of previous ineffective monotherapy with chorionic gonadotropin and antiestrogen.	29
<i>Z.A. Kadyrov, A.A. Kryachko, Z.O. Aliev, M.V. Faniev, Kh.S. Ishonakov, F.Sh. Mingbolatov</i> Clinical laboratory and instrumental studies in patients with chronic prostatitis and hemorrhoids.	34
<i>D.G. Kurbatov, S.A. Dubskiy, A.E. Lepetukhin, R.T. Aliev</i> An original procedure for balanus repair with transposition of the testis	39
<i>A.Ch. Usupbaev, R.E. Kuzebaev, B.A. Rysbaev, N.Zh. Sadyrbekov</i> Comparative assessment of surgical treatment for hypospadias.	45
<i>A.Ch. Usupbaev, K.N. Stambeikova, B.A. Rysbaev, Asilbek uulu Urmat, U.N. Turdumamatov, Z.Z. Mamedov</i> Reproductive health of males living under different conditions of the Kyrgyz Republic	50
<i>V.V. Evdokimov, S.A. Golovanov, Sh.A. Satybaldyev, V.B. Turovetskiy, E.V. Shmal'gauzen, V.I. Muronets</i> Association of the biochemical parameters of ejaculate with the characteristics of spermatozoa	53
<i>E.N. Shumkova, K.S. Akyshbaeva, A.S. Mamatova, R. Kasim</i> Experimental Trichomonas infection: Morphological aspects	61
<i>V.V. Evdokimov, O.B. Zhukov, E.V. Babushkina</i> Analysis of ejaculate parameters in different age groups	65
<i>O.B. Zhukov, V.A. Ukolov, S.N. Shcherbinin, V.M. Snitkin</i> Algorithm for management of patients with X-ray endovascular artery embolization of the prostate for its benign hyperplasia	68
<i>O.V. Staroverov, I.V. Kazanskaya</i> Prospects for the development of hypospadiology	77
<i>A.K. Fayzulin, I.V. Poddubnyy, A.V. Kononov, S.G. Vrublevskiy, O.S. Shmyrov, E.V. Fedorova, P.A. Kolosova, O.S. Rogovaya, L.A. Strelkina</i> Urethroplasty using autologous keratinocytes on the biodegrading matrix in children with proximal hypospadias	85
<i>L.F. Kurilo, T.M. Sorokina, G.N. Matyushchenko, V.V. Evdokimov, E.A. Malolina, V.P. Kovalyk, V.A. Yakovleva, M.A. Gomberg, A.A. Kushch</i> Impact of asymptomatic urogenital tract infections on ejaculate parameters in infertile men with varicocele	98
<i>M.I. Shtaut</i> Morphogenetic chromatin reorganization aspects at the preleptoten stage of human spermatogenesis	104

DISCUSSION

<i>A.B. Bat'ko, N.S. Tagirov, Sh.N. Idrisov, A.N. Akimov, O.E. Tera</i> Possibility of the use of herbal medicines in steroidogenesis in hypogonadal men.	112
<i>M.N. Korshunov, E.S. Korshunova</i> Estimation of changes in spermogram and index of sperm DNA fragmentation in patients with premature ejaculation receiving Neurodoz biocomplex.	119

Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы)

А.А. Капто¹, О.Б. Жуков²

¹ООО «Городская семейная клиника»; Россия, 111141, Москва, ул. Перовская, 23;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Контакты: Александр Александрович Капто alexander_kapto@mail.ru

В настоящей работе мы провели анализ данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении венозного полнокровия малого таза у мужчин. С проблемой варикозной болезни малого таза у мужчин сталкиваются различные специалисты: хирурги, урологи, андрологи, репродуктологи. Синдром венозного полнокровия малого таза у мужчин, в отличие от женщин, является мало изученным заболеванием. Недостаточная изученность этого заболевания у мужчин и его влияния на организм, наряду с широкой распространенностью, диктует необходимость определения области медицинского знания, которая прицельно занималась бы данной проблемой.

Ключевые слова: варикозная болезнь малого таза у мужчин, дисплазия соединительной ткани, портальная гипертензия, артерио-венозный конфликт, синдром аорто-мезентериального сдавления, синдром орехокола, синдром орехокола задний, синдром Мея–Тернера, венозный анастомотический узел яичка и его придатка, рено-портальный венозный анастомоз, рено-пельвикальный венозный анастомоз, варикоцеле, простатит

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19

Varicose veins in the male small pelvis (a review of literature)

A.A. Kapto¹, O.B. Zhukov²

¹City Family Clinic; 23 Perovskaya St., Moscow, 111141, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

In this study, an analysis data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of pelvic varices in men. With the solution the varicose pelvic men face different specialists: surgeons, urologists, andrology, reproduction. The pelvic varices unlike women in men is a little-studied disease. Insufficient knowledge of the disease in men and its effect on the body along with the prevalence necessitates the definition of the field of knowledge, which is aiming to be involved in this issue.

Key words: pelvic varices in men, connective tissue dysplasia, portal hypertension, arteriovenous conflicts, nutcracker syndrome, posterior nutcracker syndrome, May–Thurner syndrome, venous anastomotic junction testis and epididymis, renal–portal venous anastomosis, renal–pelvic venous anastomosis, varicocele, prostatitis

Введение

В настоящей работе мы провели анализ данных об этиологии, патогенезе и диагностике венозного полнокровия малого таза у мужчин. Синдром венозного полнокровия малого таза у мужчин, в отличие от женщин, является мало изученным заболеванием.

Определение

Для обозначения варикозной болезни органов малого таза иностранные исследователи используют ряд терминов: синдром тазового венозного полнокровия (pelvic congestion syndrome), тазовый варикоз (pelvic vari-

cies), тазовая венозная недостаточность (pelvic venous incompetence), тазовая венозная патология (pelvic venous disorders), синдром недостаточности подвздошных вен (iliac vein insufficiency syndrome), тазовое варикоцеле (pelvic varicocele), тазовый венозный застой (pelvic venous stasis). В отечественной литературе проявления варикоза тазовых вен называют варикозной болезнью малого таза, варикозным расширением вен малого таза, синдромом венозного полнокровия малого таза, варикозным расширением овариальных вен, синдромом правой яичниковой вены [1]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (2015) ва-

рикозное расширение вен малого таза в гинекологической практике имеет код I86.2 и название Pelvic varices, а в урологической — код N42.1 и название Congestion and haemorrhage of prostate.

Анатомия вен таза у мужчин

Венозное сплетение предстательной железы (plexus venosus prostaticus, santorini labyrinth) впервые описал итальянский анатом и профессор анатомии G.D. Santorini [2]. Г.З. Инасаридзе выделил 2 типа строения мочеполювого венозного сплетения: сетевидный и концентрированный (магистральный) [3, 4], Н.В. Куренной — 3 типа: сетевидный, концентрированный (магистральный) и переходный [5]. О.С. Райнигер определил распространенность разных типов строения мочеполювого венозного сплетения при внутрикостной тазовой флебографии у 60 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. По его данным, магистральный тип встречается в 53,3 % случаев, сетевидный — в 33,3 %, переходный — в 13,3 % [6]. Поскольку венозная система малого таза в процессе филогенеза возникла позже, чем артериальная, то она стоит на более высокой ступени филогенеза. Венозная сеть в несколько раз длиннее артериальной, а ее емкость значительно выше [7].

История вопроса

Синдром тазовой венозной конгестии впервые был описан R. Gooch в 1831 г. [8]. N.A. Richer впервые описал связь между варикозным расширением вен таза и болями в области таза у женщин как “tubo-ovarian varicocele” [9]. Гипотеза о роли венозного полнокровия малого таза в генезе различных заболеваний высказана еще в 1895 г. немецким урологом К. Posner в монографии «Диагностика мочеполювых болезней» [10]. Н.С. Taylor впервые описал варикозную болезнь вен малого таза у женщин и отметил взаимосвязь нарушения маточной гемодинамики и возникновения у женщин хронических тазовых болей [11]. Немецкие дерматологи W. Schneider и H. Fischer описали признаки нарушения венозного оттока от тазовых органов, который вошел в медицинскую терминологию как синдром Шнейдера—Фишера (Schneider—Fischer syndrome) [12]. Первое детальное описание варикозной болезни органов малого таза у женщин представили О. Craig и J.T. Hobbs и дали ему широко принятое в настоящее время в англоязычной литературе название синдрома тазового венозного полнокровия (pelvic congestion syndrome) [13]. В 2013 г. Российская ассоциация флебологов включила в клинические рекомендации раздел о варикозной болезни малого таза у женщин [14].

Этиология

Синдром варикозной болезни органов малого таза встречается при различных заболеваниях: диспла-

зии соединительной ткани, портальной гипертензии, артериовенозных конфликтах (синдром орехокола, синдром орехокола задний, синдром Мея—Тернера), опухлевых заболеваниях (венозная обструкция, артериовенозные фистулы).

Дисплазия соединительной ткани

История изучения дисплазии соединительной ткани началась в 1967 г., когда J.A. Kirk и соавт. предложили термин «гипермобильный синдром» для характеристики патологии у пациентов с гиперподвижными суставами и стойкими жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата при отсутствии у них признаков какого-либо другого ревматического заболевания [15]. В 1988 г. P. Beighton и соавт. ввели термин «дисплазия соединительной ткани» [16]. В России он был признан в 1990 г. на симпозиуме по дисплазии соединительной ткани в г. Омске [17]. Точных данных о распространенности дисплазии соединительной ткани на сегодняшний день не существует. С.В. Петров и Н.Н. Федотов указывают на 60 % случаев дисплазии соединительной ткани в общей популяции [18]. По данным Г.И. Нечаевой и соавт., 74–85 % детей школьного возраста имеют различные признаки этого заболевания [19]. В исследованиях других отечественных авторов указано, что распространенность дисплазии соединительной ткани составляет 2,0–20,5 % [20]. Большое влияние на формирование варикозного расширения вен малого таза со слабостью соединительной ткани оказывает поражение клапанного аппарата в основных венозных коллекторах малого таза. В отличие от венозных сосудов нижних конечностей вены малого таза испытывают недостаток клапанов и их функциональные возможности зависят от внешней поддерживающей системы, которая при дисплазии соединительной ткани значительно ослаблена [21].

Портальная гипертензия

Распространенность портальной гипертензии неизвестна. В США у пациентов с хроническими заболеваниями печени варикозное расширение вен пищевода в течение первых 2 лет регистрируется в 8 % случаев и на 6-й год в 30 %. Средний возраст пациентов не выяснен в связи с разнородностью патологии, приводящей к портальной гипертензии. Считается, что заболевание чаще наблюдается у мужчин (60 %). Портальная гипертензия является осложнением следующих заболеваний: алкогольной болезни печени неуточненной, алкогольного фиброза и склероза печени, алкогольного цирроза печени, аневризмы других уточненных артерий, веноокклюзионной болезни печени, вторичного билиарного цирроза, гранулематозных поражений печени, другого и неуточненного цирроза печени, первичного билиарного цирроза, периферического артериовенозного порока развития, синдрома Бада—

Киари, склероза печени, токсического поражения печени с фиброзом и циррозом печени, тромбоза портальной вены, фиброза печени, хронического пассивного полнокровия печени, шистосомоза, эмболии и тромбоза других вен. При портальной гипертензии формируются портокавальные анастомозы: гастроэзофагеальные, соединяющие воротную вену с верхней полой веной через венечную вену желудка, непарные и полунепарные вены, анастомозы между венозными сплетениями прямой кишки и нижней поллой вены, через верхние и нижние геморроидальные вены, образованные околопупочными венами. К признакам формирования портосистемного шунтирования относят расширенные вены передней брюшной стенки («голова медузы»), венозное полнокровие органов малого таза, геморрой, асцит и параумбиликальные грыжи.

Атериовенозные конфликты

Современные данные свидетельствуют о том, что артериовенозные конфликты верхнего (синдром орехокола, синдром орехокола задний) и нижнего (синдром Мея–Тернера) уровней являются самой частой причиной развития гипертензионного варикоцеле и могут быть причиной венозного полнокровия малого таза. В.Л. Coolsaet на выборке из 500 больных описал 3 гемодинамических типа варикоцеле: рефлюкс из почечной вены в яичковую, рефлюкс из подвздошной вены в яичковую и комбинация этих 2 типов [22]. О.Б. Жуков и соавт. в 2013 г., изучая распределение 110 пациентов с варикоцеле по гемодинамическим типам рефлюкса, определили, что реносперматический тип встречался в 81 % случаев, илеосперматический – в 11 % и смешанный – в 8 % [23]. По данным Е.Б. Мазо и соавт., илеотестикулярный венозный рефлюкс имеет место у 20,3 % (2-й и 3-й гемодинамические типы) взрослых больных варикоцеле и у 60 % пациентов с рецидивом варикоцеле [24].

Патогенез

В.В. Яковенко предложил свою гипотезу возникновения варикоцеле. По его мнению, расширение вен семенного канатика – патологический процесс, возникающий в результате венозного застоя в мочеполовом сплетении. Вследствие этого появляется ретроградный ток крови к яичку, к лозовидному сплетению по вене-анастомозу (наружной семенной вене) с последующим морфологическим изменением этой вены, связанных с ней вен лозовидного сплетения и вен мошонки. В первую очередь при этом страдает наружная семенная вена [25]. В 1991 г. Е.Б. Мазо и соавт. начали изучать гемодинамические предпосылки развития простатита при левостороннем варикоцеле. Они определили, что при варикоцеле II–III степени у больных в 26,5 % случаев отмечали симптомы, характерные для воспалительного заболевания предстательной железы [26]. А.А. Капто изучил распространенность сопутствующих хроническому простатиту заболеваний у 940 больных в возрасте 17–94 лет (средний возраст 52 года). Анализ показал, что варикоцеле встречали у 124 (13,2 %) пациентов, орхит – у 11 (1,2 %), уретрит – у 28 (3 %) и эпидидимит – у 22 (2,3 %) (рис. 1) [27, 28].

Ключом к пониманию связи между такими разными заболеваниями, как варикоцеле и простатит, является изучение сосудистой анатомии яичка и его придатка. Исследование артериальных сосудистых анастомозов яичка занимались F.G.J. Henle (1871), A. Jarisch (1889), И.Н. Маточкин (1949), И.Г. Копейкин (1952, 1953, 1956), А.И. Лесин (1970), К. Дарнис (1974), И.Д. Кирпатовский и И.К. Ромашкина (1988). Результат этих исследований – выявление артериального анастомотического узла, образованного яичковой артерией, артерией семявыносящего протока и артерией мышцы, поднимающей яичко. В единичных работах описана анастомотическая связь между 3 венами яичка и его придатком. В.В. Ким и В.Г. Казимиров отметили 3 пути оттока крови от яичка: по яичковой вене, по вене мышцы,

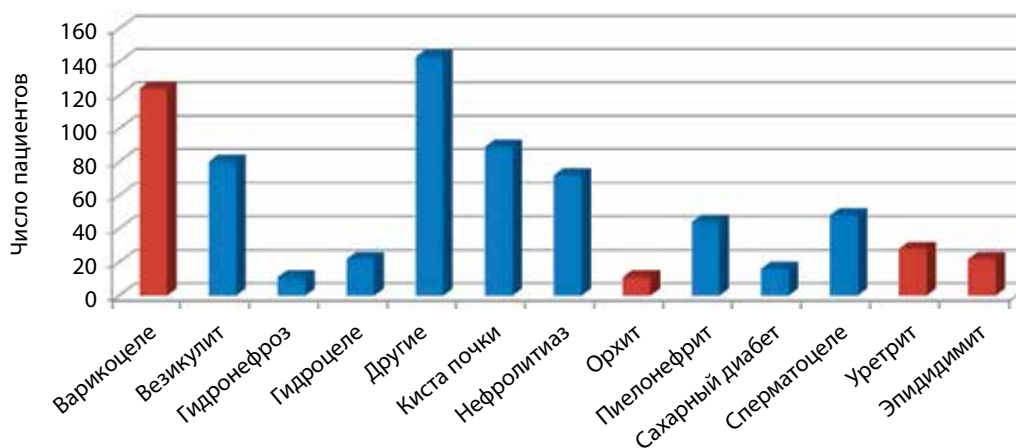


Рис. 1. Распространенность заболеваний, сопутствующих хроническому простатиту [27, 28]



Рис. 2. Венозный анастомотический узел яичка и его придатка

поднимающей яичко, и по вене семявыносящего протока, которые соединены между собой [29]. А.А. Капто и соавт. по аналогии с артериями предложили определить анатомическую связь между яичковой веной, веной мышцы, поднимающей яичко, и веной семявыносящего протока как венозный анастомотический узел яичка и его придатка (рис. 2) [30].

Анализ вариантов венозного оттока в норме и при различных видах артериовенозных конфликтов с учетом концепции венозного анастомотического узла позволил сделать интересное наблюдение: при всех гемодинамических типах варикоцеле отмечают увеличение венозного оттока по вене семявыносящего протока от яичка в предстательную железу (рис. 3).

В 2006 г. А.А. Капто и соавт. впервые ввели термин «рено-пельвикальный венозный анастомоз» для описания процесса перераспределения венозной крови у больных с левосторонним варикоцеле при артериальном аорто-мезентериальном пинцете из бассейна ле-

вой почечной вены (через венозный анастомотический узел, образованный внутренней яичковой веной, веной семявыносящего протока и веной мышцы, поднимающей яичко) в венозное сплетение предстательной железы [31] (рис. 4). Это позволило определить варикоцеле как гемодинамическую предпосылку развития и рецидивирования хронического простатита [30–32].

Последние научные данные свидетельствуют о том, что венозные системы полового члена, предстательной железы, семенных пузырьков, яичек, семенных канатиков, мошонки и нижних мочевых путей объединены в единую венозную систему мочеполовых органов. Однако значение мочеполового синуса у мужчин до конца не изучено из-за сложности проведения исследований и визуализации данной системы [33]. Н. Sakamoto и Y. Ogawa исследовали взаимосвязь между варикоцеле и простатическим венозным сплетением у 209 мужчин (средний возраст 35,3 года). По данным скротальной

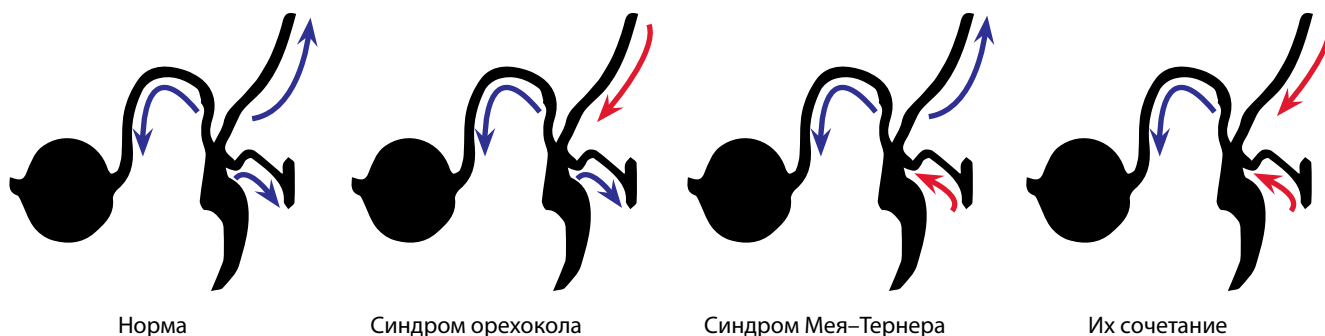


Рис. 3. Варианты венозного оттока от яичка при различных гемодинамических типах варикоцеле

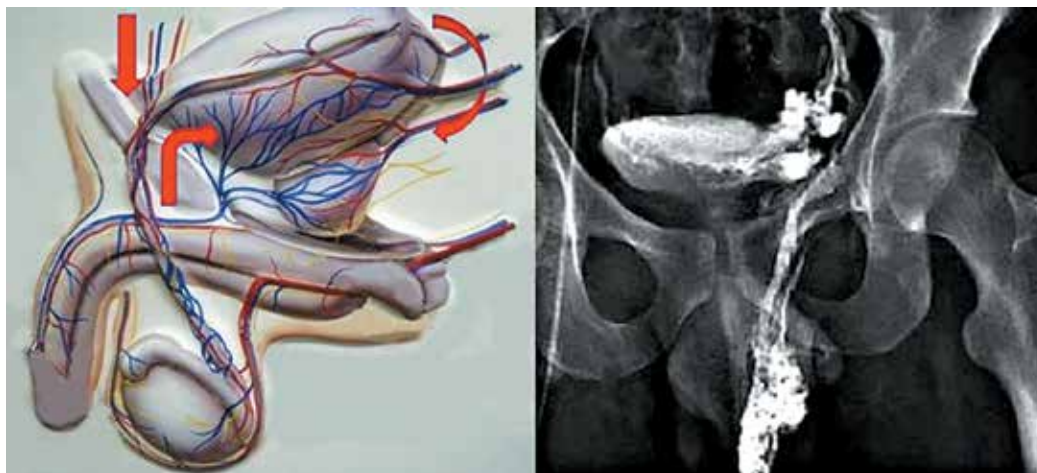


Рис. 4. Рено-пельвикальный венозный анастомоз [31]

доплерэхографии у 68 мужчин варикоцеле не выявлено, у 94 пациентов обнаружено одностороннее варикоцеле и у 47 — двустороннее варикоцеле. Средний диаметр, пик и скорость антеградного кровотока в простатическом венозном сплетении были выше у мужчин с двусторонним варикоцеле ($p < 0,01$). У пациентов с односторонним варикоцеле средняя скорость пика антеградного кровотока была выше, чем у тех, у кого варикоцеле не выявлено ($p < 0,05$). У всех мужчин диаметр простатического венозного сплетения положительно коррелировал с диаметром правого и левого лозовидных сплетений ($p < 0,0001$). Таким образом, было установлено, что варикоцеле, особенно двустороннее, связано с венозными аномалиями предстательной железы [34].

У. Gat и соавт. проанализировали результаты обследования и лечения 28 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (с жалобами не менее 2 лет) на фоне двустороннего варикоцеле в возрасте 41–77 лет. Авторы показали, что при давлении крови во внутренней яичковой вене 6,0 мм рт. ст. клапаны функционируют, и варикоцеле отсутствует. При повышении давления крови во внутренней яичковой вене до 31,5 мм рт. ст. развивается варикоцеле и венозный отток от яичка осуществляется по вене семявыносящего протока в предстательную железу. При ретроградной флебографии гроздевидного сплетения с 10-секундной задержкой происходило контрастирование перикапсулярной области предстательной железы. Таким образом, при повышении венозного давления в яичковой вене происходил сброс крови в предстательную железу, где венозное давление ниже. Средняя концентрация общего тестостерона в нижней части внутренней яичковой вены была 2084,0 нмоль/л по сравнению с 21,33 нмоль/л в плазме крови, а свободного тестостерона — 3632,0 нмоль/л по сравнению с 27,33 нмоль/л. Известно, что предстательная железа является андрогенозависимой экзокринной железой,

продуцирующей более 30 % неклоточных компонентов спермы, а тестостерон приводит к пролиферации клеток и развитию доброкачественной гиперплазии предстательной железы. У. Gat и соавт. впервые предложили окклюзию декомпенсированных семенных вен для того, чтобы уменьшить повышенное гидростатическое давление в венозном сплетении предстательной железы и предотвратить в него рефлюкс богатой андрогенами крови от яичек. Через 6 мес после перкутанной суперселективной венографии и склеротерапии всей сети внутренней яичковой вены, включая связанные венозные шунты и ретроперитонеальные коллатерали, было отмечено уменьшение объема предстательной железы с $56 \pm 4,12$ до $36,93 \pm 3,10$ мл и уменьшение ноктурии с $3,56 \pm 0,63$ до $0,96 \pm 0,14$ (рис. 5) [35].

Используя этот метод, У. Gat и соавт. в 2009 г. предложили суперселективную интрапростатическую андрогенную депривацию для лечения рака предстательной железы [36].

Н.Г. Осипов и соавт. получили флебограммы, на которых вены семявыносящего протока впадают в вены простатического и пузырного сплетений [37]. З.И. Чанаканов обследовал 193 пациента в возрасте 11–18 лет, из которых 107 были с односторонним варикоцеле и 86 — здоровые (группа сравнения). По данным эхографии частота простатопатий у детей с варикоцеле составила 66 %. Из них хронический абактериальный простатит — 72 % и бактериальный — 28 % [38]. J.J. Keller и соавт., проанализировав более 120 тыс. историй болезни, пришли к выводу, что эректильная дисфункция встречается в 5 раз чаще у пациентов с варикоцеле. При этом наибольшая распространенность эректильных нарушений возникает в возрасте > 60 лет. По мнению авторов, предшествующее оперативное лечение по поводу варикоза вен семенного канатика уменьшает риск развития расстройств эрекции почти в 2 раза [39]. А.И. Неймарк и соавт. предложили выделять 2 вида варикоцеле: изолированное варикоцеле

- 1 – общая подвздошная вена
- 2 – вена семявыносящего протока
- 3 – внутренняя подвздошная вена
- 4 – внутренняя spermатическая вена
- 5 – предстательная железа
- 6 – лозовидное сплетение
- 7 – яичко
- 8 – односторонний клапан
- 9 – везикулярное сплетение
- 10 – везикулярные вены
- ~ 31,5 мм рт. ст.
- ~ 3 мм рт. ст.

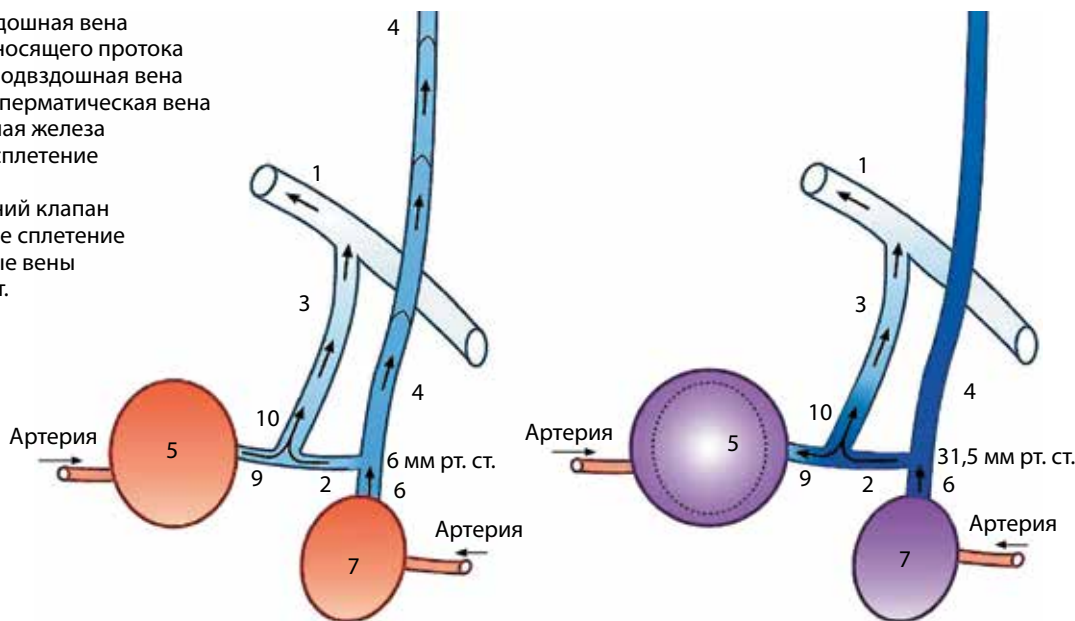


Рис. 5. Влияние повышенного давления в тестикулярном венозном коллекторе внутренней яичковой вены на репродуктивную систему [35]

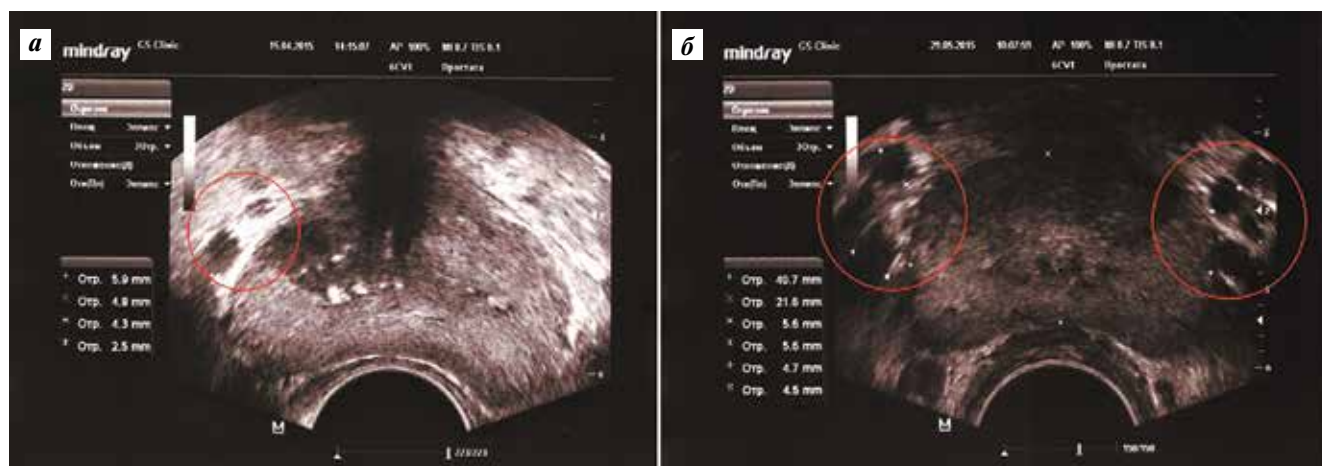


Рис. 6. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы у пациентов с левосторонним (а) и двусторонним (б) варикоцеле. Отмечается ипсилатеральное варикозное расширение вен парарепродуктивного венозного сплетения на стороне варикоцеле

с минимальными нарушениями гемодинамики в правом семеннике без вовлечения в патологический процесс предстательной железы и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией, когда нарушение затрагивает не только левое яичко, но и контралатеральный семенник и предстательную железу [40]. А.Ю. Цуканов и Р.В. Ляшев обследовали 80 пациентов с идиопатической патоспермией (51 пациент с признаками варикозной болезни малого таза и 29 пациентов без таковых). Критерием исключения являлось наличие варикоцеле. Проведенное исследование подтвердило выдвинутую гипотезу о негативном влиянии варикозной болезни малого таза на качество эякулята. Выявлено ее специфическое влияние на конкретные параметры: объем эякулята,

подвижность сперматозоидов, уровни фруктозы и цинка в семенной плазме [41].

Клинические проявления

Клинические проявления варикозной болезни малого таза у мужчин полиморфны и включают боль, дизурию, нарушения эрекции, эякуляции и оргазма, варикоцеле, варикоз мошонки, варикоз полового члена, гемоспермию, гематурию. G. Gallasch и соавт. описали 6 случаев посттромботической обструкции вен таза с клиническими проявлениями в виде геморроя и варикоцеле [42]. Обычно при варикозной болезни малого таза у мужчин диагностируют простатит, колликулит, синдром хро-



Рис. 7. Магнитно-резонансная венография нижней полой вены и вен малого таза при синдроме Мея–Тернера

нической тазовой боли, копулятивную дисфункцию, геморрой, варикоцеле, ангиокератому мошонки Фордайса–Саттона.

Диагностика

Варикозная болезнь малого таза у мужчин диагностируется по данным жалоб больного, его осмотра, ультразвукового исследования органов мошонки с доплерэхографией сосудов, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы, магнитно-резонансной венографии нижней полой вены и вен малого таза, флебографии яичковых и подвздошных вен. Связь варикоцеле и простатита прослеживается при проведении ТРУЗИ предстательной железы. С апреля 2015 г. по март 2016 г. нами было выполнено ТРУЗИ предстательной железы 154 пациентам с варикоцеле. Во всех случаях отмечено расширение вен парапростатического сплетения на стороне выявленного варикоцеле. В 45 % случаев наблюдали выраженные локальные изменения в предстательной железе в виде фокусов гипоехогенности, фиброза и кальциноза на стороне поражения (рис. 6).

Для диагностики синдрома Мея–Тернера информативной является магнитно-резонансная венография нижней полой вены и вен малого таза, а также флебография левой общей подвздошной вены (рис. 7).

Для диагностики синдрома орехокола и синдрома орехокола заднего целесообразно проведение ретроградной почечной флеботестикулографии с флеботонометрией (рис. 8).

Классификация

Общепринятой классификации варикозного расширения вен малого таза в настоящее время нет. А.Е. Волков предложил эхографическую классификацию варикозного расширения вен малого таза у жен-



Рис. 8. Ретроградная флебография левой яичковой вены при левостороннем варикоцеле. Контрастирование парапростатического венозного сплетения слева

щин в зависимости от диаметра дилатированных сосудов и локализации венозной эктазии:

- 1-я степень — диаметр вены ≤ 5 мм (любого венозного сплетения малого таза), «штопорообразный» ход сосуда;
- 2-я степень — диаметр вены 6–10 мм при тотальном типе варикоза, рассыпной эктазии яичникового сплетения, варикозное расширение параметральных вен, варикозное расширение вен аркуатного сплетения матки;
- 3-я степень — диаметр вены > 10 мм при тотальном типе варикозного расширения или магистральном типе параметральной локализации [43].

Классификации варикозного расширения вен малого таза у мужчин не существует.

Лечение

Для консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза применяют медикаментозную терапию (венотоники, антикоагулянты, фибринолитики, рекомбинантный активированный протеин С, антиагреганты, тромболитики, ангиопротекторы, биофлавоноиды, соединения висмута, кортикостероиды, анестетики, гепарин и гомеопатические препараты), гирудотерапию и лечебную гимнастику. Консервативная терапия всегда носит симптоматический характер, поэтому ее эффективность, с нашей точки зрения, сомнительна. Лечение синдрома компрессии левой подвздошной вены (синдром Мея–Тернера) в основном проводится рентгенохирургическим методом и включает: предоперационную флебографию, показывающую коллатеральное кровообращение подвздош-

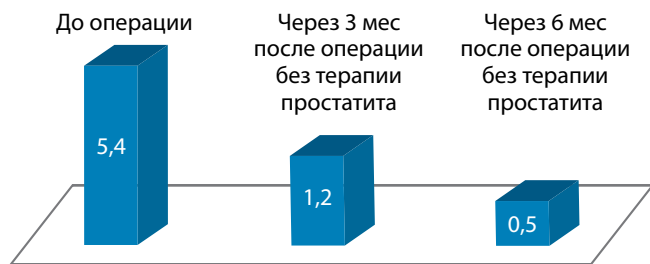


Рис. 9. Среднее количество лейкоцитов в эякуляте (млн/мл) у больных с инфекционным простатитом и варикоцеле до и после варикоцел-эктомии без лечения простатита ($n = 114$) (А.А. Канто, 2014).

ной вены под подвздошной артерией, баллонную венопластику, установку стента в подвздошную вену; контрольную флебографию, показывающую проходимость обеих подвздошных вен и отсутствие коллатерального кровообращения [44]. Методика оперативного лечения синдрома орехокола разрабатывалась многими исследователями. Были предложены такие хирургические методы, как транспозиция левой почечной вены (В.Н. Stewart, 1982), наружное стентирование левой почечной вены (R.W. Barnes, 1988), мезоаортальная транспозиция (P.N. Thompson, 1992), почечная аутоперитрансплантация (С.К. Chuang, 1997), транслуминальная баллонная ангиопластика и стентирование (N. Segawa, 1999, R. Chiesa, 2001). Известно, что декомпенсация клапанного аппарата яичковой вены является необратимым процессом. Даже после устранения венозной почечной гипертензии восстановление нормального кровотока по яичковой вене сомнительно. Несмотря на широкое распространение, варикоцел-эктомия — предмет споров среди хирургов и урологов. В литературе ежегодно публикуется множество статей, в которых авторы придерживаются диаметрально противоположных взглядов на целесообразность и эффективность оперативного лечения варикоцеле. Причина разногласий — отсутствие спланированных контролируемых рандомизированных исследований [23]. Вместе с тем выполнение оперативного лечения варикоцеле открытым, лапароскопическим или рентгенохирургическим доступом в большинстве случаев решает вопрос патологического венозного притока к яичку и повышенного венозного оттока в предстательную железу.

Автор статьи на научной конференции Лиги специалистов мужской репродукции «Фундаментальная и практическая андрология» (Москва, 2014) в докладе «Патогенетическая связь варикоцеле и простатита» представил результаты оперативного лечения варикоцеле 114 пациентов с пиоспермией вследствие инфекционного простатита. Содержание лейкоцитов в эякуляте (среднее значение) до операции составляло 5,4 млн/мл, через 3 мес после операции без терапии простатита — 1,2 млн/мл, а через 6 мес — 0,5 млн/мл (рис. 9). Концепция лечения заключалась в том, что после устранения венозного полнокровия предстательной железы в результате операции организм справлялся с воспалительным процессом без антибактериального или какого-либо иного лечения.

Полученные данные могут послужить основой для переосмысления тактики ведения пациентов с простатитом и варикоцеле.

Заключение

С проблемой варикозной болезни малого таза у мужчин сталкиваются различные специалисты: хирурги, урологи, андрологи и репродуктологи. Однако недостаточная изученность данного заболевания и его влияния на организм наряду с широкой распространенностью диктует необходимость определения области знания, которая прицельно занималась бы этой проблемой. Подобную попытку впервые предпринял А. Ledda, выпустив в 1996 г. книгу «Сосудистая андрология» [45], в которой он описал 3 заболевания: эректильную дисфункцию (главы 1–9), приапизм (глава 10) и варикоцеле (главы 11–15). Позднее А.А. Артюхин издал монографию «Фундаментальные основы сосудистой андрологии», посвященную проблеме варикоцеле [46]. По всей видимости, целесообразно выделить отдельной области медицинской науки (ангиоуроандрологии), которая, используя единые методологические подходы, занималась бы изучением артериовенозных конфликтов и варикоцеле (синдром орехокола, синдром орехокола задний, синдром Мея–Тернера), варикозной болезни малого таза у мужчин, сосудистых заболеваний полового члена (эректильная дисфункция, приапизм, болезнь Мондора).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шуликовская И.В. Варикозное расширение вен малого таза у женщин: Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН 2011;4(80):353–6. [Shulikovskaya I.V. Small pelvis varices in women: Byulleten' Vostochno-Sibirskogo otdeleniya RAMN = Journal of East Siberian Research Center of Siberian

Division of RAMS 2011;4(80):353–6. (In Russ.)].
2. Santorini G.D. Observationes anatomicae. Venice: Giovanni Battista Recurti, 1724. Pp. 173–205.
3. Инасаридзе Г.З. Экспериментальные данные перевязки основных вен мочевого пузыря и клинические наблюдения аналогичных изменений у больных

при патологии в системе мочеполового венозного сплетения. Труды украинского съезда урологов. Киев, 1939. С. 78–79; 212–230. [Inasaridze G.Z. Experiment data of ligation of the main veins of bladder and clinical supervision of the same changes in patients with pathology of urogenital venous plexus system. Works of the Ukrainian Congress of Urologists.



- Kiev, 1939. Pp. 78–79; 212–230. (In Russ.).
4. Инасаридзе Г.З. Крайние типы изменчивости мочеполювого венозного сплетения и их клиническое значение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1940. [Inasaridze G.Z. The extreme types of urogenital venous plexus variability and their clinical significance. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1940. (In Russ.).]
5. Куренной Н.В. Детали макроскопического строения мочеполювого венозного сплетения и их возможное значение. В сб.: Вопросы урологии. Киев, 1964. С. 28–53. [Kurennoy N.V. Details of urogenital venous plexus macroscopic structure and their possible meaning. In vol.: Issues of Urology. Kiev, 1964. Pp. 28–53. (In Russ.).]
6. Райнигер О.С. Роль анатомического строения мочеполювого сплетения в патогенезе кровотечений после аденомэктомии. Тезисы докладов IV Пленума Всероссийского научного общества урологов. М., 1973. С. 67–68. [Rayniger O.S. Role of anatomical organization of urogenital plexus in pathogenesis of bleeding after adenomectomy. Abstracts of IV Plenum of Russian National Research Society of Urologists. Moscow, 1973. Pp. 67–68. (In Russ.).]
7. Зыкин Б.И., Медведев М.В. Допплерография в гинекологии. М.: Реальное время, 2000. 152 с. [Zykin B.I., Medvedev M.V. Doppler sonography in gynecology. Moscow: Real'noe Vremya, 2000. 152 p. (In Russ.).]
8. Gooch R. An account of some of the most important diseases peculiar to women. By ed. J. Murray. London: Murray, 1831.
9. Richer N.A. Traite pratique d'anatomie medicochirurgiale. By ed. F. Chamberot. Paris, 1857.
10. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Н.А. Семашко. М.: Советская энциклопедия, 1933. Т. 26. С. 70. [Big Medical Encyclopedia. By ed. N.A. Semashko. Moscow: Sovetskaya Encyclopedia, 1933. Vol. 26. Pp. 70. (In Russ.).]
11. Taylor H.C. Jr. Vascular congestion and hyperaemia; their effects on function and structure of the female reproductive organs. Pt. I: Physiological basis and history of the concept. Am J Obstet Gynecol 1949;57(4):211–30. Pt. II: Clinical aspects of the congestion-fibrosis syndrome Am J Obstet Gynecol 1949;57(4):637–53 Pt. III: Etiology and therapy Am J Obstet Gynecol 1949;57(4):654–68.
12. Schneider W., Fischer H. Die chronisch-venöse Insuffizienz Sondereinband. Stuttgart, 1969. P. 279.
13. Craig O., Hobbs J.T. Vulval Phlebology in the pelvic congestion syndrome. Clin Radiol 1975;26(4):517–25.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология 2013;2(2). [Russian clinical practice guidelines for the diagnostics and treatment of veins chronic diseases. Flebologiya = Phlebology 2013;2(2). (In Russ.).]
15. Kirk J.A., Ansell B.M., Bywaters E.G. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. Ann Rheum Dis 1967;26(5):419–25.
16. Beighton P., de Paep A., Danks D. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988;29(3):581–94.
17. Яковлев В.М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. Омск: Омская государственная медицинская академия, 1990. С. 3–5. [Yakovlev V.M. Terminology, definitions from the clinical point of view, classification of congenital connective tissue dysplasia. Congenital connective tissues dysplasias: brief outlines of Symposium. Omsk: Omskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya, 1990. Pp. 3–5. (In Russ.).]
18. Петров С.В., Федотов Н.Н. Клинико-электрофизиологическая характеристика больных с синдромом дисплазии соединительной ткани. Военно-медицинский журнал 2003;(1):77. [Petrov S.V., Fedotov N.N. Clinical and electrophysiological profile of patients with connective tissue dysplasia syndrome. Voenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medicine Journal 2003;(1):77. (In Russ.).]
19. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А. и др. Применение вено-тонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. Паллиативная медицина и реабилитация 2001;(1):25–8. [Nechaeva G.I., Temnikova E.A., Viktorova I.A. et al. Administration of veinotonic drug "Detralex-500" in program of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative medicine and rehabilitation 2001;(1):25–8. (In Russ.).]
20. Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.П. и др. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Медицинский научный и учебно-методический журнал 2001;(3):80–3. [Gavrilova V.A., Domnitskaya T.M., Fisenko A.P. et al. Results of echocardiographic test of children with the diseases of urinoexcretory system. Meditsinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal = Medical Research and Academic Journal 2001;(3):80–3. (In Russ.).]
21. Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. М.: ЭликсКом, 2006. С. 108. [Mozes V.G., Ushakova G.A. Small pelvis varices in women during the main age specific and biological periods of life. Moscow: ElikoKom, 2006. P. 108. (In Russ.).]
22. Coolsaet B.L. The varicocele syndrome: venography determining the optional level for surgical management. J Urol 1980;124(6):833–9.
23. Жуков О.Б., Верзин А.В., Пеньков П.Л. Регионарная почечная венозная гипертензия и левостороннее варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия 2013;(3):29–37. [Zhukov O.B., Verzin A.V., Pen'kov P.L. Regional renal venous hypertension and left-side varicocele. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2013;(3):29–37. (In Russ.).]
24. Мазо Е.Б., Тирси К.А., Дмитриев Д.Г. и др. Ультразвуковой тест и скротальная доплер-эхография в предоперационной диагностике гемодинамического типа варикоцеле. Урология и нефрология 1999;(3):22–6. [Mazo E.B., Tirsik K.A., Dmitriev D.G. et al. Ultrasonic test and scrotal doppler sonography during the pre-surgical diagnostics of haemodynamic type varicocele. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1999;(3):22–6. (In Russ.).]
25. Яковенко В.В. Венозные образования яичка и семенного канатика и их хирургическое лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1955. [Yakovenko V.V. Venous formations of testicle and spermatic cord and their surgical treatment. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Leningrad, 1955. (In Russ.).]
26. Мазо Е.Б., Корякин М.В., Акопян А.С., Капто А.А. Гемодинамические предпосылки развития простатита при левостороннем варикоцеле. В кн.: Воспалительные заболевания почек, мочевых путей и мужских половых органов. М., 1991. С. 146–151. [Mazo E.B., Koryakin M.V., Akopyan A.S., Kapto A.A. Haemodynamic preconditions of prostatitis at left-side varicocele. In book: Inflammatory diseases of kidneys, urinary tracts and male reproductive organs. Moscow, 1991. Pp. 146–151. (In Russ.).]
27. Капто А.А. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных с хроническим простатитом. Материалы 3-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М., 2006. [Kapto A.A. Coexistent disease incidence in patients with chronic prostatitis. Materials



of 3rd Russian Conference "Men's Health". Moscow, 2006. (In Russ.).

28. Капто А.А. Общесоматические заболевания, сопутствующие хроническому простатиту. Здоровье и образование в XXI веке 2008;10(10):447. [Kapto A.A. General somatic diseases contributing to chronic prostatitis. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in XXI 2008;10(10):447. (In Russ.).]

29. Ким В.В., Казимиров В.Г. Анатомо-функциональное обоснование оперативного лечения варикоцеле. М.: Медпрактика-М, 2008. С. 7. [Kim V.V., Kazimirov V.G. Anatomic and functional justification of surgical treatment of varicocele. Moscow: Medpraktika-M, 2008. P. 7. (In Russ.).]

30. Капто А.А., Виноградов И.В., Дендеберов Е.С., Амирханян Г.М. Руководство по клинической андрологии. М.: Медпрактика-М, 2008. С. 272. [Kapto A.A., Vinogradov I.V., Dendeberov E.S., Amirkhanyan G.M. Manual of clinical andrology. Moscow: Medpraktika-M, 2008. P. 272. (In Russ.).]

31. Капто А.А. Роль варикоцеле в развитии простатита. Материалы 3-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М., 2006. [Kapto A.A. Role of varicocele in development of prostatitis. Materials of 3rd Russian Conference "Man's Health". Moscow, 2006. (In Russ.).]

32. Капто А.А. Левостороннее ортостатическое варикоцеле и хронический простатит. Здоровье и образование в XXI веке 2008;10(10):446. [Kapto A.A. Left-side orthostatic varicocele and chronic prostatitis. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in XXI century 2008;10(10):446. (In Russ.).]

33. Зубарев А.Р., Жуков О.Б., Кульченко Н.Г. Патологический венозный дренаж кавернозных тел полового члена у больных варикоцеле. Медицинская визуализация 2006;(1):82–9.

[Zubarev A.R., Zhukov O.B., Kulchenko N.G. Pathologic venous drainage of cavernous bodies of penis in patients with varicocele. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging 2006;(1):82–9. (In Russ.).]

34. Sakamoto H., Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. J Urol 2008;180(4):1427–31.

35. Gat Y., Gornish M., Heiblum M., Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. Andrologia 2008;40(5):273–81.

36. Gat Y., Joshua S., Gornish M.G. Prostate cancer: a newly discovered route for testosterone to reach the prostate: Treatment by super-selective intraprostatic androgen deprivation. Andrologia 2009;41(5):305–15.

37. Осипов Н.Г., Теплинская Н.П., Соболенко Ю.А., Алексейчук Г.И. Изменения архитектоники вен, дренирующих лозовидное сплетение, и показателей сперматогенеза у больных с впервые выявленным и рецидивным варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия 2014;(2):30–6. [Osipov N.G., Teplinskaya N.P., Sobolenko Yu.A., Alekseychuk G.I. Changes in architectonics of the veins draining the pampiniform plexus, and indices of spermatogenesis in patients with initially diagnosed and recurrent varicocele. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;(2):30–6. (In Russ.).]

38. Чанаканов З.И. Заболевания предстательной железы у детей с варикоцеле. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 25 с. [Chanakanov Z.I. Prostate diseases in children with varicocele. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2012. 25 p. (In Russ.).]

39. Keller J.J., Chen Y.K., Lin H.C. Varicocele is associated with erectile dysfunction: a population-based case-control study. J Sex Med 2012;9(7):1745–52.

40. Неймарк А.И., Попов И.С., Газаматов А.В. Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией. Экспериментальная и клиническая урология 2013;(2):56–60. [Neymark A.I., Popov I.S., Gazamatov A.V. Peculiarities of micro-circulation of prostate and gonads in young persons, suffering the isolated varicocele and varicocele combined with pelvic congestion. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2013;(2):56–60. (In Russ.).]

41. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Варикозная болезнь малого таза как причина патоспермии и пути ее коррекции. Андрология и генитальная хирургия 2014;(2):74–80. [Tsukanov A.Yu., Lyashev R.V. Varices of small pelvis as a cause of pathospermia and ways of its correction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;(2):74–80. (In Russ.).]

42. Gallasch G., Gloor M., Schröder J. Clinical aspects of pelvic stenosis syndrome (Schneider-Fischer). Hautarzt 1978;29(8):430–4.

43. Волков А.Е. Эхоэмиотика вен малого таза. Эхография 2000;(1):55–9. [Volkov A.E. Echosemiotics of small pelvis veins. Ekhografiya = Echography 2000;(1):55–9. (In Russ.).]

44. Mickley V., Schwagierek R., Rilinger N., et al. Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: treatment with thrombectomy and stent implantation. J Vasc Surg 1998;28(3):492–7.

45. Ledda A. Vascular andrology. Springer, 1996. 149 p.

46. Артюхин А.А. Фундаментальные основы сосудистой андрологии. М., Академия, 2008. 224 с. [Artyukhin A.A. Fundamentals of vascular andrology. Moscow: Akademiya, 2008. 224 p. (In Russ.).]

Динамика формирования фолликулярного резерва яичников

М.В. Денисенко¹, М.А. Курцер², Л.Ф. Курило³

¹Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117209, Москва, Севастопольский просп., 24А;

²ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117209, Москва, Севастопольский просп., 24А;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Любовь Федоровна Курило kurilo@med-gen.ru

В настоящем обзоре описан процесс фолликулогенеза от этапа формирования примордиального фолликула вокруг ооцита на стадии диплотены профазы I мейоза до преовуляторного фолликула, созревания ооцита и преобразования его хромосомно-ядрышкового комплекса в кариосферу. Кратко отмечены разногласия в литературе по терминологии фолликулярного резерва яичников и фолликулогенеза. Представлены возможности оценки состояния фолликулярной системы яичников.

Ключевые слова: яичник, овариальный резерв, ооцит, фолликул, митоз оогониев, мейоз в оогенезе, синдром преждевременной недостаточности яичников, эндометриоз

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28

Trends in the formation of the ovarian follicular reserve

M. V. Denisenko¹, M. A. Kurtser², L. F. Kurilo³

¹Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 24A Sevastopol'skiy Prospekt, Moscow, 117209, Russia;

²Center for Family Planning and Reproduction, Moscow Healthcare Department; 24A Sevastopol'skiy Prospekt, Moscow, 117209, Russia;

³Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

This review describes folliculogenesis from the formation of a primordial follicle around the oocyte during the diplotene stage of prophase of meiosis I to that of a preovulatory follicle, maturation of an oocyte, and transformation of its chromosomal nucleolus complex into the karyosphere. It briefly highlights literature disagreements on the terminology of ovarian follicular reserve and folliculogenesis. The possibilities of evaluating the ovarian follicular system are given.

Key words: ovary, ovarian reserve, oocyte, follicle, oogonium mitosis, meiosis in oogenesis, premature ovarian failure, endometriosis

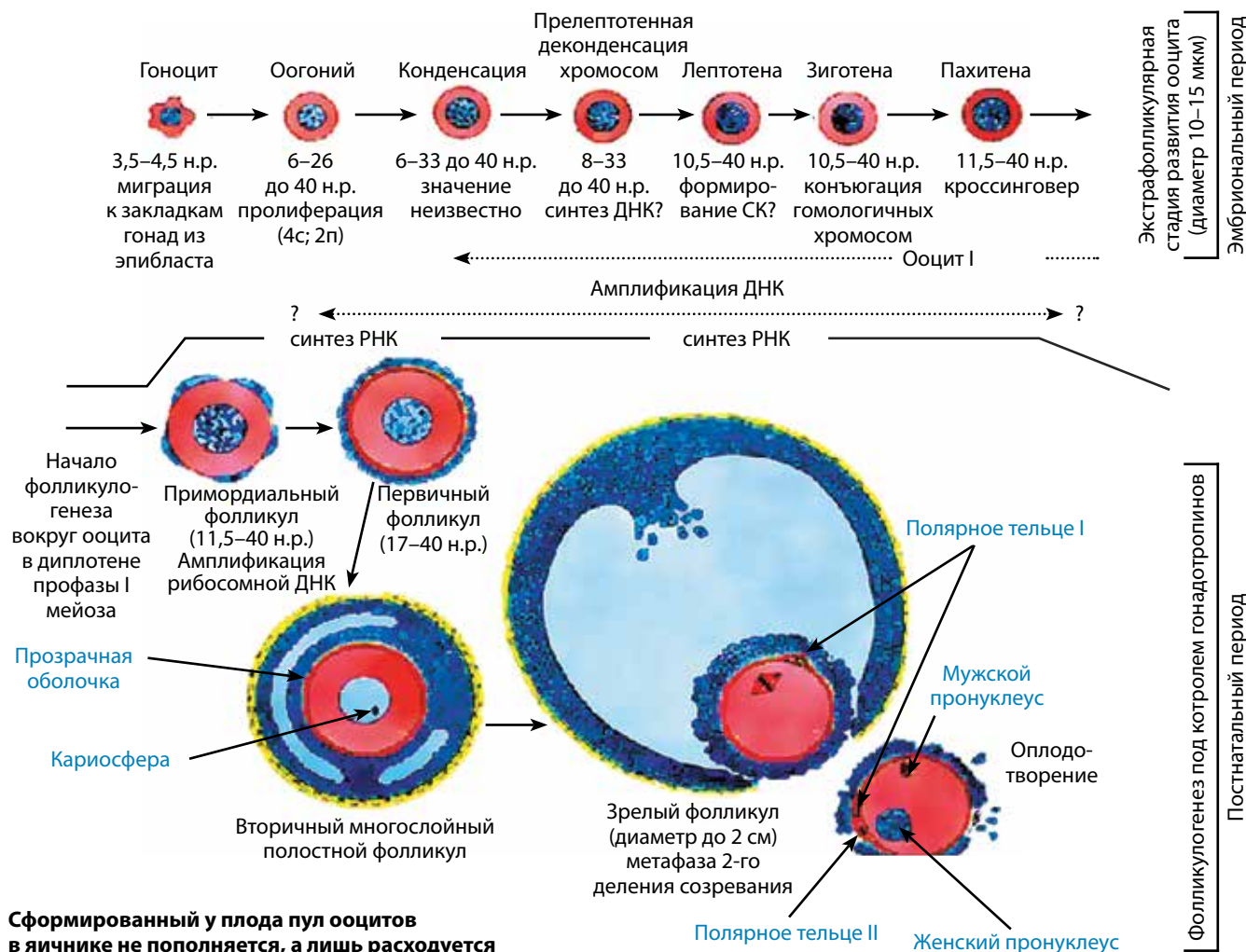
Под фолликулярным (овариальным) резервом подразумевают различные состояния фолликулярного аппарата яичников. Для определения резерва используют широкую терминологию. По мнению одних исследователей, фолликулярный резерв представлен примордиальными фолликулами, некоторые из которых в половозрелом периоде каждого менструального цикла регулярно вступают в фазу роста и созревания. По мнению других специалистов, овариальный резерв — это количество фолликулов в яичнике на разных стадиях их развития и созревания. Судьба фолликулов и заключенных в них ооцитов различна. Либо яйцеклетка завершает созревание и овулирует, либо ооцит и фолликул на разных этапах своего роста и созревания до овуляции вступают в дегенерацию (атрезию, апоптоз).

Кратко остановимся на современных представлениях о динамике и хронологии оогенеза, поскольку

закономерности развития яйцеклетки — ключевой процесс в фолликулогенезе [1–5].

Половые клетки (ПК) человека и различных видов млекопитающих животных проходят сложные длительные многостадийные процессы дифференцировки, которая обеспечивает развивающиеся гаметы исключительными возможностями. Только через гаметы передается уникальная генетическая и эпигенетическая информация о развитии нового организма следующим поколениям, что обеспечивает их формирование и функционирование. Такая экстраординарная потенция приобретает ПК при их формировании в эмбриогенезе.

Первичные ПК обособляются от соматических клеток в проксимальном участке эпибласта (в эмбриональной эктодерме при гастрюляции). ПК митотически делятся и мигрируют к зачаткам гонад (у эмбриона человека с 25-го дня развития). При анализе гамето-



Примечание. СК – синаптонемный комплекс; н.р. – недели развития.

Схема оогенеза и фолликулогенеза человека [1, 7]

генеза у эмбрионов женского пола большинство исследователей определяют первичные ПК при их заселении в гонады как оогонии [1, 6]. После нескольких делений митозом в оогониях происходят прелептотенные преобразования хромосом (конденсация хроматина), и после их деконденсации протекает последний синтез ДНК [1, 7]. После этого ПК вступают как ооциты (первичные) на стадию лептотены профазы I мейоза. Далее они проходят важнейшие стадии развития: конъюгацию гомологичных родительских хромосом (у человека по 23 хромосомы от гамет отца и матери) на стадии зиготены профазы I мейоза и кроссинговер (обмен участками между гомологичными родительскими хромосомами) на стадии пахитены профазы I мейоза (см. рисунок). Такой обмен между родительскими хромосомами (сегментами участков гомологичных хромосом) представляет собой 1-й этап рекомбинации генетического материала от отца и матери. В ооците в анафазе I мейоза происходит 2-й этап, когда гомоло-

ги каждой двойной хромосомы из 23 от матери (яйцеклетки) и 23 от отца (сперматозоида) распределяются к противоположным полюсам (ооцита первичного). При этом гомологичные хромосомы расходятся к противоположным полюсам, независимо к какому полюсу какой гомолог. Полная сегрегация (расхождение к полюсам 2-го деления мейоза) рекомбинировавших аллелей происходит в анафазе II, когда расходятся сестринские хроматиды [1]. Это обеспечивает в каждой развивающейся гамете (в ооците вторичном) формирование гаплоидного набора из случайного распределения каждой хромосомы независимо от других хромосом (и хроматид) отца и матери к противоположным полюсам. Таким образом, каждая формирующая геном ПК (после 2 делений в мейозе при однократном синтезе ДНК в прелептотене) является гаплоидной, уникальной по содержанию генов от 2 родителей. Такой многоэтапный процесс мейоза закреплён в эволюции, поскольку обеспечивает развивающиеся из этих гамет

организмы (сформированные при половом размножении) высокой устойчивостью, приспособляемостью к меняющимся условиям среды обитания. Никакие методы клонирования или иные проекты создания организмов вне полового размножения не обеспечивают такую высокую потенциальную жизнеспособность при высоком уровне естественного отбора.

При количественных исследованиях образования фолликулов у эмбрионов и плодов человека, коровы, мыши мы выявили, что в оогенезе формирование фолликулов в яичниках происходит вокруг ооцитов на стадии диплотены профазы I мейоза (см. рисунок) [1, 7–11]. В мире фолликулогенез изучали лишь на некоторых видах млекопитающих. При нормально протекающей беременности отмечают, что уже у 4-месячного плода человека создается пул примордиальных фолликулов в количестве 2–4 млн [2] или до 7 млн [5]. По данным A. Lass и соавт., к рождению у плода имеется 1 млн фолликулов, к периоду менархе — 250 тыс. [12]. Отмечают большую пропорцию ПК в фолликулах, которые вступают на разных стадиях развития в дегенерацию (апоптоз). У человека период роста, дальнейшего развития и созревания ооцита, заключенного в примордиальный фолликул на стадии диплотены профазы I мейоза, и самого фолликула до предовуляторного занимает примерно 85 дней [5].

Согласно общепринятой схеме оогенеза млекопитающих после завершения формирования примордиальных фолликулов заключенные в них ооциты переходят из стадии диплотены в стадию диктиотены (в примордиальном фолликуле). Хромосомы в них становятся более нитевидными (с редкими участками конденсации). Благодаря исходящим из них волокнистым петлям эти хромосомы называют хромосомами типа «ламповых щеток». Некоторые исследователи стадию диктиотены ошибочно относят к «состоянию покоя». В диктиотене показана высокая транскрипционная активность ооцитов, и большая часть продуктов их синтеза (белки, РНК и др.) остается в ооците для использования их после оплодотворения формирующимися зиготами и развивающимися затем эмбрионами.

Информация о механизмах индукции и регуляции формирования примордиальных фолликулов, а также их вступления в рост и созревание остается фрагментарной, хотя обсуждается в ряде публикаций [1, 3, 5, 10, 12–28].

Репродуктивные возможности женщины зависят не только от возраста, наличия и состояния фолликулярного состава яичников, но и от индивидуальных особенностей развития репродуктивной системы (особенности и период наступления менархе и менопаузы, перенесенные оперативные вмешательства, заболевания, в первую очередь с вовлечением органов половой системы), эндокринной и иммунной системы и от дру-

гих состояний, которые могут повлиять на различные этапы развития гамет (от первичных ПК до их миграции в гонады), на развитие и регулярность вступления ооцитов в диплотеу (в фолликулогенез), ооцитов и фолликулов в период большого роста и созревания, на овуляцию, оплодотворяемость, доимплантационный период развития, а также на сложный и многоэтапный процесс имплантации, дальнейшие периоды развития эмбриона и плода, рождение. Вместе с тем развитие нового поколения зависит от генеративной возможности мужского и женского организмов родителей, от их ПК и половых желез [7–11, 14, 15, 25–35].

Прослежена зависимость вступления примордиальных фолликулов в процесс роста от возраста женщины [14]. Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 2–4-й день менструального цикла (рассматривают как минимальный) необходим для формирования пула полостных (антральных) фолликулов и их реакции на воздействие гонадотропинов. Клетки гранулезы полостных фолликулов под влиянием ФСГ синтезируют ингибин В и эстрадиол. ФСГ регулирует рост и овуляцию преовуляторного фолликула [19].

При эндометриозе выявлены нарушение синтеза различных регуляторных белков, иммуноглобулинов, интерлейкинов, а также иммунологические нарушения (наличие антител к сперматозоидам, эндометрию, фосфолипидам), изменения цитокинов и факторов роста [24].

Исследования фолликулогенеза, фолликулярной системы яичника у человека фрагментарны. Не по всем показателям отработана возможность сравнения и оценки состояния фолликулярного резерва яичников человека с таковым у животных из-за индивидуальных, видовых особенностей, возрастных факторов.

На ооцитах преовуляторных фолликулов человека, зеленой мартышки, коровы и мыши мы наблюдали преобразование хромосомно-ядрышкового аппарата в ооцитспецифическую форму — кариосферу [1, 7–11, 27, 31, 32]. Последняя формируется путем конденсации хромосом вокруг ядрышка в ооцитах полостных предовуляторных фолликулов (табл. 1–4). Начало образования кариосферы и ее капсулы коррелирует с резкой инактивацией хромосомно-ядрышкового аппарата [30, 36–38]. Кариосфера ооцитов человека представляет собой комплекс ядерных ультраструктур: ядрышка, конденсированных хромосом, ядрышкоподобных телец (ЯПТ), кластеров интерхроматиновых гранул. Ооциты со сформированной кариосферой рассматривают как место хранения факторов созревания предшественника мРНК (пре-мРНК). Предполагают, что кариосфера, объединяясь с ядрышком и ЯПТ, обеспечивает компартментализацию гетерогенной кариоплазмы и 3-мерной архитектоники ядра ооцитов на ключевом этапе их развития (перед оплодотворением

Таблица 1. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в яичниках человека [1, 7]

Фолликул	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный	28	40,7 ± 1,1	38,5 ± 1,1	15,4 ± 0,4	2,9–3,6	Неравномерно деконденсированные тонкие нити хромосом проявляют тенденцию локализоваться вокруг ядрышка или распределены по всему ядру
Первичный однослойный	21	57,5 ± 2,5	33,3 ± 1,5	14,0 ± 0,7	2,0–6,0	Хромосомы имеют различную степень конденсации, хромомерное строение, рассеяны по всему ядру. В ядрышке выделяются вакуоли
Первичный 2–3-слойный	21	95,0 ± 5,4	52,5 ± 3,3	25,7 ± 1,1	5,9–6,0	Структура хромосом и ядрышка без особых изменений. Диаметр ядра увеличивается в 1,5 раза
Первичный многослойный без полости	24	220,0 ± 10,8	83,9 ± 2,9	24,6 ± 1,4	5,0–6,0	Хромосомы мелкодисперсные. Происходит интенсивная вакуолизация ядрышка. Формирование ЯПТ. Ядро достигает максимального размера
Вторичный многослойный с полостью на 1/2 объема фолликула	18	333,0 ± 28,6	82,5 ± 3,6	23,1 ± 1,2	5,0–9,0	Хромосомы мелкодисперсные. В крупном ядрышке размер и число вакуолей уменьшаются
Вторичный с развитой полостью	7	555,0 ± 39,3	82,6 ± 5,4	24,0 ± 1,7	6,0–8,0	Хромосомы мелкодисперсные, локализованы по всему ядру либо начинают конденсироваться и концентрироваться вокруг вакуолизированного ядрышка. Выявляются несколько ЯПТ разного диаметра
Вторичный с развитой полостью	9	1080 ± 102,5	94,1 ± 6,5	24,9 ± 2,3	7,0–10,0	Поведение и структура хромосом и ядрышка ооцитов аналогичны изменениям, отмеченным у предыдущей группы фолликулов
Вторичный с развитой полостью	10	2495,2 ± 231,0	96,3 ± 3,4	25,7 ± 0,93	6,0–10,0	Поведение и структура хромосом и ядрышка различны: хромосомы либо локализованы по всему ядру, либо конденсируются и концентрируются вокруг ядрышка. Выявляются ЯПТ разного диаметра. Кариосферогенез

и делениями дробления). Таким образом, уникальный способ передачи РНК от ооцитов эмбрионам, возможно, является выражением специфической морфологии компактных ЯПТ и их концентрацией с конденсированными хромосомами в ограниченном участке ядер ооцитов. При оплодотворении этот материал накопленной РНК перейдет в зиготу и эмбрионы млекопитающих [36–38].

Большинство исследователей при обсуждении вопросов и проблем фолликулообразования используют терминологию, которую ввел А. Gougeon. Под термином «фолликулогенез» он рассматривает «тонко устроенный процесс прогрессивной дифференцировки во всех уровнях развития фолликулов» [5]. Подчеркивается, что фолликулогенез – классический эндокринологический процесс управления функцией яичников при участии лютеинизирующего гормона и ФСГ гипофиза, а также взаимодействия между фолликулярными клетками через участие в этом процессе ряда

соединений. Последние также включают в фолликулогенез факторы, обладающие паракринными, аутокринными, интракринными и эндокринными эффектами [14, 29, 39, 40]. Иногда ошибочно, по нашему мнению, за начало фолликулогенеза принимают момент перехода примордиальных фолликулов из их пула и вступление их в фазу роста и далее в фазу созревания. Ведь процесс формирования примордиальных фолликулов с участием ооцитов в диплотене – классическое явление фолликулогенеза.

Н. Peters объясняет фолликулогенез как «трансформацию растущих ооцитов и окружающих их клеток в малые фолликулы, под которыми подразумеваются примордиальные и первичные фолликулы» [41]. Подобные разногласия в определении такого важного в биологии развития и медицине явления, как фолликулогенез, существенно усложняют как определение терминов фолликулярного резерва и фолликулярного пула, так и понимание самого процесса фолликулогенеза.

Таблица 2. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в яичниках зрелой мартышки [7, 26]

Фолликул	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный	13	$26,0 \pm 2,1$	$21,9 \pm 2,7$	$11,8 \pm 1,3$	2,9–3,0	Ядра 2 типов: в одних хроматин собран в клубок в центре ядра, в других – распределен в виде неравномерно деконденсированных нитей по всему ядру
Первичный однослойный	7	$42,9 \pm 4,0$	$30,2 \pm 1,8$	$13,4 \pm 0,7$	2,9–3,5	Биваленты неравномерно деконденсированы, в виде тонкофибрилярной сети распределены по ядру. Встречаются ооциты, в ядрах которых хромосомы собраны в рыхлый клубок
Первичный 2–3-слойный	13	$100,9 \pm 5,4$	$53,7 \pm 1,5$	$13,4 \pm 0,5$	3,0–5,0	Подобны предыдущим типам фолликулов, но хромосомы более распушены
Первичный многослойный (4–6 слоев) бесполостной	13	$222,4 \pm 24,5$	$80,9 \pm 3,0$	$17,9 \pm 1,2$	5,8–5,9	Хромосомы типа «ламповых щеток» распушены, отделяются от ядерной оболочки. Ядрышко вакуолизировано. Помимо крупного, имеются более 1–2 мелких ядрышек, ЯПТ, хромоцентры
Вторичный многослойный с полостью на 1/2 объема фолликула	5	$470,6 \pm 33,2$	$86,2 \pm 5,1$	$24,6 \pm 1,2$	4,4–5,7	Подобно предыдущей стадии, но выявлена тенденция хромосом конденсироваться. Наблюдаются ЯПТ. Ядро ооцита достигает максимального размера
Вторичный полостной с тонким яйцеклеточным бугорком	11	$820,5 \pm 46,9$	$96,1 \pm 5,0$	$22,8 \pm 1,2$	5,7–5,8	Хромосомы отходят от ядерной оболочки, концентрируются вокруг ядрышка. Имеется много ЯПТ. Ооцит достигает максимального размера
Вторичный созревающий полостной	8	$944,7 \pm 111,7$	$88,9 \pm 4,1$	растворение ядерной оболочки	7,0–10,0	Кариосферогенез, исчезновение ядерной оболочки либо диакинез, либо метафаза I

неза, состояния, характеристики, механизмов регуляции фолликулярной системы яичников. Мы под термином «фолликулогенез» понимаем процесс формирования примордиального фолликула вокруг ооцита в диплоте профазы I мейоза и дальнейший многостадийный процесс развития, роста и созревания ооцита и фолликула (от примордиального до предовуляторного) [1–7, 26, 27, 32]. Фолликулогенез в яичниках человека и млекопитающих животных развивается от антенатального периода до постменопаузы, когда фолликулы исчезают, поскольку заканчивается их пул, резерв [1–7, 26, 27, 32]. Причины гибели ооцита и фолликула разнообразны, к ним относят генные, хромосомные и эпигенетические факторы. Такую многопричинность перехода в дегенерацию можно рассматривать как проявление интенсивной биологически обоснованной селекции, т. е. этапа созревания и овуляции достигают единичные ооциты в фолликулах, а еще меньшее их количество достигает оплодотворения, доимплантационного развития и имплантации [1, 7–9, 25, 31–34].

Обсуждение неофолликулогенеза (J. Johnson и соавт., 2004) не входит в задачи данного сообщения. Однако отметим, что, несмотря на тщательное изучение

этой публикации и ее иллюстративного материала, не обнаружено никаких доказательств наличия дофолликулярных стадий, т. е. оогониев и заметных стадий дофолликулярного оогенеза (прелептотенной конденсации и деконденсации прохромосом, следующих за ними стадий лептотены, зиготены, пахитены и др.) (см. рисунок). Таким образом, в публикации не приведены убедительные доказательства неофолликулогенеза.

При наступлении полового созревания организма, становлении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в рост и созревание вступает определенное количество ооцитов, заключенных в примордиальные фолликулы.

Был выполнен сравнительный количественный анализ состава (типов) и количества фолликулов яичников при различных гистологических формах эндометриоза. Установлено, что при кистозной и железисто-кистозной формах эндометриоза общее количество фолликулов яичника на разных стадиях их развития было снижено. У 4 из 18 женщин в возрасте 24–42 лет с железисто-кистозной формой эндометриоза яичника выявлены преовуляторные фолликулы, и ни у одной из 19 обследованных пациенток с кистозной фор-

Таблица 3. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в процессе созревания ооцитов в яичниках коров [7, 27]

Фолликул	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный	14	30,4 ± 1,2	20,6 ± 1,1	11,2 ± 0,8	2,7–4,5	В одних фолликулах хромосомы собраны в клубок, а примембранная зона кариоплазмы оптически пустая, в других — хромосомы находятся в неравномерно деконденсированном состоянии и в виде сети распределены по всему ядру
Первичный однослойный	11	40,1 ± 2,6	23,8 ± 1,7	12,0 ± 0,8	1,8–2,7	Тонкая сеть хроматина, пиронинофильное ядрышко с вакуолями разного размера
Первичный 1,5–3-слойный	18	46,1 ± 3,7	25,2 ± 1,6	11,9 ± 0,3	1,8–3,6	Хроматин подобен предыдущей стадии развития фолликулов, появляются фельген-положительные хромоцентры
Первичный много-слойный (до 4–6 слоев) бесполостной	6	108,0 ± 10,4	42,0 ± 4,7	16,3 ± 2,1	2,7–3,6	На тонкодеконденсированных хромосомах слабо выявляется реакция Фельгена
Вторичный с полостью 1/2 объема фолликула	17	294,7 ± 13,5	64,2 ± 3,8	24,4 ± 1,5	3,5–13,3	Тонкодеконденсированные хромосомы, вакуолизированные ядрышки, в кариоплазме находятся белковые гранулы
Вторичный полостной (тонкий яйценосный бугорок)	17	1442,5 ± 202,1	94,0 ± 4,0	29,0 ± 1,5	5,4–9,0	Хромосомы начинают конденсироваться и концентрироваться вокруг ядрышка, в котором снижается вакуолизация
Вторичный созревающий	20	12250,0 ± 329,2	92,5 ± 3,2	24,3 ± 1,0	—	Ядро в 1 из 3 состояний: 1) кариосферогенез; 2) диакинез; 3) метафаза

мой заболевания не были обнаружены созревающие фолликулы [28].

Были изучены уровни базального ингибина В и анти-мюллерова гормона (АМГ) у женщин на протяжении 5 лет до начала менопаузы. Выявлено, что очень низкие уровни обоих гормонов — достоверные маркеры, свидетельствующие о периоде наступления последней менструации. Причем АМГ является наиболее достоверным показателем [42].

В последние годы АМГ был предложен как показатель наличия фолликулов у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ — гетерогенное состояние, которое характеризуется аменореей и менопаузальным уровнем ФСГ у женщин до 40 лет [43]. При сравнении уровня АМГ с данными анализа состояния фолликулов в биоптатах яичников у 48 пациенток с ПНЯ и нормальным кариотипом выяснили, что уровень АМГ был значительно выше у женщин, у которых в биоптате было более 5 фолликулов [18, 19]. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии АМГ клетками гранулезы фолликулов было обнаружено, что у пациенток с ПНЯ уровень выделения АМГ преантральными фолликулами находится в пределах нормы, однако в антральных фолликулах он снижен. Авторы сделали вывод о важности измерения

уровня АМГ как маркера наличия персистирующих фолликулов у пациенток с ПНЯ [42, 44].

Впервые был проведен детальный анализ оогенеза и фолликулогенеза у человека в зависимости от возраста и фазы менструального цикла. Определена зависимость между степенью развития фолликула и размером ооцита и его ядра, а также состоянием его хромосомно-ядрышкового комплекса [1, 7].

Л.Ф. Курило [1, 7] и З.Ш. Схиртладзе [22] проследили закономерность между количеством примордиальных фолликулов в 1 поле зрения и возрастом женщины: в возрасте 18–35 лет число примордиальных фолликулов составило 7,5 ± 2,5, в возрасте 36–55 лет — 1 ± 1 (× 240).

Был выполнен сравнительный анализ фолликулов в биоптатах яичников, полученных при диагностической лапароскопии и лапаротомии по показаниям трубного бесплодия или миомы матки у женщин 19–45 лет. Сравнили базальный уровень ФСГ, объем яичников и количество фолликулов в 1 мм³ ткани яичников. Было выявлено, что женщины с трубным фактором бесплодия и необъяснимым бесплодием имели разное количество фолликулов в единице объема яичника (9,5 и 5,5 соответственно), женщины младше 35 лет — меньший объем яичника и большую плотность фол-

Таблица 4. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в яичниках мыши [7–9]

Фолликул (стадия развития по Педерсену и Петерс, 1968)	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный (стадия II)	6	22,0 ± 2,0	15,0 ± 1,0	10,0 ± 1,0	2,5 ± 0,1	Неравномерно деконденсированные хромосомы располагаются по всему ядру и локализуются вокруг гомогенного ядрышка
Первичный однослойный (стадия IIIa, IIIb)	6	46,0 ± 7,0	26,0 ± 2,0	13,0 ± 1,0	3,0 ± 0,1	Прогрессирующая деконденсация хромосом
Первичный 2–3-слойный с 1 лакуной (стадия IV–Va)	6	87,0 ± 7,0	48,0 ± 3,0	19,0 ± 1,0	5,0 ± 0,3	Происходит активный рост ооцита, фолликула, его ядра и ядрышка. Заметных изменений в состоянии хроматина не отмечено
Первичный 4–5-слойный с 1–2 лакунами (стадия Vb)	6	116,0 ± 4,0	57,0 ± 2,0	23,0 ± 1,0	5,9 ± 0,6	Хроматин более дисперсный, выявляется его локализация радиально от ядрышка к ядерной мембране. Ядро достигает максимального размера
Вторичный с 2–3 полостями (стадия VI)	6	179,0 ± 12,0	64,0 ± 1,0	21,0 ± 1,0	7,2 ± 0,6	Конденсация хроматина, секреция вакуолизированного ядрышка
Вторичный с полостью на 1/2 объема фолликула (стадия VII)	6	255,0 ± 4,0	ст. 7a 67,0 ± 2,0 ст. 7b 64,0 ± 1,0	21,0 ± 1,0	8,7 ± 0,3	Ооциты достигают максимального размера. Хромосомы проявляют тенденцию локализоваться вокруг ядрышка
Зрелый, полость более 1/2 объема фолликула (стадия VIII)	6	331,0 ± 27,0	62,0 ± 1,0	20,0 ± 1,0	8,6 ± 0,6	Формирование хромосом в виде хроматиновой массы (кариосферы) вокруг ядрышка. Переход ооцита в диакinesis и затем в метафазу I деления созревания

ликулов в единице объема гонады, женщины старше 35 лет — сниженный овариальный резерв. Была отмечена возможность использования биопсии яичников при обследовании женщин с бесплодием старшей возрастной группы для получения информации о состоянии фолликулярного резерва гонад [12].

Проведен анализ роли биопсии яичника у пациенток с ПНЯ по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ) органов малого таза. У 61 пациентки в возрасте 15–39 лет (средний возраст 26 лет) исследовали уровни ФСГ, эстрадиола, ингибина В, подсчитывали число антральных фолликулов при УЗИ и проводили гистологический анализ биоптатов. По данным УЗИ наличие фолликулов подтвердили гистологически у 56 % пациенток. По результатам гистологического анализа биоптатов пациенток разделили на 2 группы: с малыми по объему яичниками без фолликулов и с нормальными по объему яичниками со сниженным количеством фолликулов [18]. Для сравнения были изучены биоптаты 20 здоровых женщин. Установлено, что произвольная биопсия дает возможность достовер-

ной оценки фолликулярного резерва у пациенток с ПНЯ, особенно при размере фолликулов < 2 мм.

Для получения четкого представления о роли и информативности биопсии яичников в репродуктивной медицине были обследованы 50 женщин, которых разделили на 4 группы: с ПНЯ, с хронической ановуляцией, со сниженным овариальным резервом и условно контрольную группу [45]. В сыворотке крови всех пациенток определяли ФСГ, лютеинизирующий гормон и эстрадиол. Концентрация гормонов коррелировала с количеством фолликулов, обнаруженных в биоптатах яичников. У пациенток с ПНЯ определили существенное снижение количества примордиальных и растущих фолликулов. По выборке число примордиальных фолликулов было обратно пропорционально концентрации ФСГ в сыворотке крови и прямо пропорционально концентрации эстрадиола. Был сделан вывод о том, что биопсия яичников может быть информативным дополнительным критерием оценки овариального резерва фолликулов у женщин с ПНЯ [45].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Курило Л.Ф. Закономерности овогенеза и оогенеза млекопитающих. Deutschland: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 280 с. [Kurilo L.F. Regularities of ovariogenesis and oogenesis in mammals. Deutschland: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 280 p. (In Russ.)].
- Baker T.G. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:417–33.
- Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev* 2009;30(6):624–712.
- Gondos B. Oogonia and oocytes in mammals. In: *The vertebrate ovary*. Ed. by R.E. Jones, New York: Plenum Press, 1978. Pp. 83–120.
- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17(2):121–55.
- McLaren A. Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. *Mol Cell Endocrinol* 2000;163(1–2):3–9.
- Курило Л.Ф. Морфофункциональные характеристики овогенеза человека и млекопитающих. Дис. ... д-ра биол. наук. М.: Институт биологии развития РАН, 1985. 47 с. [Kurilo L.F. Morphofunctional properties of oogenesis in man and mammals. Thesis ... of doctor of biological sciences. Moscow: Institut Biologii Razvitiya RAN, 1985. 47 p. (In Russ.)].
- Игнатьева Е.Л., Курило Л.Ф. Гистологическая оценка репродуктивной функции яичников половозрелых мышей после антенатального воздействия ингибитором белкового синтеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1984;97(5):608–10. [Ignat'eva E.L., Kurilo L.F. Histological assessment of reproductive function of ovaries of the pubertal mice after antenatal treatment with protein synthesis inhibitor. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Journal of Experimental Biology and Medicine* 1984;97(5):608–10. (In Russ.)].
- Игнатьева Е.Л., Курило Л.Ф. Гаметотоксическое действие окситетрациклина на ранний антенатальный овогенез мышей в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Фармакология и токсикология 1984;47(5):75–7. [Ignat'eva E.L., Kurilo L.F. Gamete toxic action of oxytetracycline to early antenatal oogenesis of mice in experiments *in vivo* and *in vitro*. *Farmakologiya i toksikologiya* = *Pharmacology and Toxicology* 1984;47(5):75–7. (In Russ.)].
- Курило Л.Ф., Леонов Б.В., Игнатьева Е.Л. и др. Некоторые морфофункциональные данные о фолликулярной системе яичника человека. В кн.: *Современные аспекты изучения репродуктивной функции женщины*. М.: Медицина, 1982. С. 36–46. [Kurilo L.F., Leonov B.V., Ignat'eva E.L. et al. Some morphofunctional data on follicular system of human ovary. In book: *Modern aspects of female reproductive function research*. Moscow: Meditsina, 1982. Pp. 36–46. (In Russ.)].
- Курило Л.Ф., Леонов Б.В., Схиртладзе З.Ш. и др. Динамика ядерных преобразований в процессе роста и созревания ооцитов человека. В кн.: *Тезисы докладов XIV Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов*. Кишинев: Медицина, 1983. С. 659–660. [Kurilo L.F., Leonov B.V., Skhirtladze Z.Sh. et al. Dynamics of nuclear transformations during the growth and maturation of human oocytes. In book: *Abstracts of XIV Soviet Union Congress of Obstetricians and Gynecologists*. Kishinev: Meditsina, 1983. Pp. 659–660. (In Russ.)].
- Lass A., Silye R., Abrams D.C. et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women, a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997;12(5):1028–31.
- Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). Проблемы репродукции 2007;13(2):22–9. [Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Modern approaches to assessment of ovarian reserve in women with premature ovarian insufficiency (literature review). *Problemy reprodukcii* = *Problems of Reproduction* 2007;13(2):22–9. (In Russ.)].
- Назаренко Т.А., Волков Н.И., Мишиева Н.Г., Соловьева Н.Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов 2005;(1):36–9. [Nazarenko T.A., Volkov N.I., Mishieva N.G., Solov'yova N.G. Assessment of ovarian reserve in women of reproductive age and its significance for the forecast of successful treatment of infertility. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov* = *Journal of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists* 2005;(1):36–9. (In Russ.)].
- Faddy M.J., Gosden R.G. A mathematical model of follicle dynamics in human ovary. *Hum Reprod* 1995;10(4):770–5.
- Tesarjik J., Kopecky V., Kurilo L.F. Pre-ovulatory RNA synthesis in human oocyte of large antral follicles. *Histochem J* 1984;16(4):438–40.
- Maheshwari A., Fowler P.A. Primordial follicular assembly in humans – revisited. *Zygote* 2008;16(4):285–96.
- Massin N., Gougeon A., Meduri G. et al. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2004;19(11):2555–60.
- Massin N., Méduri G., Bachelot A. et al. Evaluation of different markers of the ovarian reserve in patients presenting with premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2008;282(1–2):95–100.
- Meldrum D. Female reproductive aging – ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993;59(1):1–5.
- Богданов Ю.Ф., Коломиец О.Л. Синаптономный комплекс – индикатор динамики мейоза и изменчивости хромосом. М.: КМК, 2007. 360 с. [Bogdanov Yu.F., Kolomiets O.L. Synaptonemal complex – indicator of dynamics of meiosis and chromosome variability. Moscow: KMK, 2007. 360 p. (In Russ.)].
- Схиртладзе З.Ш. Морфофункциональное исследование ооцит-фолликулярной системы яичников женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси: Грузинский государственный институт усовершенствования врачей, 1985. 21 с. [Skhirtladze Z.Sh. Morphofunctional research of oocytes-follicular system of women's ovaries. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Tbilisi: Gruzinskiy Gosudarstvennyy Institut Usovershenstvovaniya Vrachey, 1985. 21 p. (In Russ.)].
- Теплякова Н.П., Курило Л.Ф., Сергеев В.А., Дьяконов Л.П. Анализ фолликулообразования в яичниках плодов крупного рогатого скота. Доклады ВАСХНИЛ 1984;(12):216–28. [Teplyakova N.P., Kurilo L.F., Sergeev V.A., D'yakonov L.P. Analysis of follicles formation in ovaries of fetuses of cattle. *Doklady VASKHNIL* = *Reports of the All-Union Academy of Agricultural Sciences* 1984;(12):216–28. (In Russ.)].
- Шуляк Н.Ю. Фолликулогенез при различных формах эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», 2009. 25 с. [Shulyak N.Yu. Folliculogenesis at various forms of endometriosis. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow: Moskovskiy Gosudarstvennyy Mediko-stomatologicheskii Universitet, 2009. 25 p. (In Russ.)].
- Курило Л.Ф., Козлова С.И., Жученко Л.А. Периконцепционная про-

- филактика врожденной и наследственной патологии. В кн.: Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 936 с. [Kurilo L.F., Kozlova S.I., Zhuchenko L.A. Periconceptional prevention of congenital pathology. In book: Congenital diseases. National Guideline. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 936 p. (In Russ.)].
26. Курило Л.Ф., Алексеева М.Л. Характеристика фолликулярной системы яичника зеленой мартышки в различные фазы менструального цикла. В кн.: Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих. Симферополь, 1983. С. 18–19. [Kurilo L.F., Alekseeva M.L. Profile of follicular system of the ovary of grass monkey at various stages of menstrual cycle. In book: Actual problems of development of man and mammals. Simferopol', 1983. Pp. 18–19. (In Russ.)].
27. Курило Л.Ф., Зеленина И.А., Схиртладзе З.Ш., Теплякова Н.П. Динамика роста и созревания ооцитов и фолликулов в яичниках коров. Биологические науки 1986;(10):45–52. [Kurilo L.F., Zelenina I.A., Skhirtladze Z.S., Teplyakova N.P. Dynamics of growth and maturation of oocytes and follicles in bovine ovaries. Biologicheskie nauki = Biological Sciences 1986;(10):45–52. (In Russ.)].
28. Курило Л.Ф., Михалева Л.М., Адамян Л.В. и др. Количественный анализ состава фолликулов при эндометриозе. Проблемы репродукции 2006;12(3): 82–4. [Kurilo L.F., Mikhaleva L.M., Adamyan L.V. et al. Quantitative analysis of the contents of follicles at endometriosis. Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 2006;12(3):82–4. (In Russ.)].
29. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чкуасели А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней 2009;58(2):65–71. [Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Chkuaseli A.S. Factors determining the ovarian reserve of a woman (literature review). Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases 2009;58(2):65–71. (In Russ.)].
30. De La Fuente R., Baumann C., Yang F., Viveiros M. Chromatin remodelling in mammalian oocytes Oogenesis. In book: The Universal Proces. 2010. Pp. 447–478.
31. Курило Л.Ф. О некоторых аспектах мейоза в оогенезе человека. В кн.: Генетика, биохимия и цитология мейоза. М.: Наука, 1982. С. 88–92. [Kurilo L.F. Some aspects of meiosis in human oogenesis. In book: Genetics, biochemistry and cytology meiosis. Moscow: Nauka, 1982. Pp. 88–92. (In Russ.)].
32. Курило Л.Ф. Способ диагностики генеративной потенции яичников (патент на изобретение № 2367949 от 03.04.2008). [Kurilo L.F. Method of diagnostic of generative potency of ovaries (patent for invention No. 2367949 dated 03.04.2008). (In Russ.)].
33. Курило Л.Ф. Проблемы и задачи охраны и прекоцепционной профилактики репродуктивного здоровья поколений. Андрология и генитальная хирургия 2008;(2):7–20. [Kurilo L.F. Problems and tasks of protection and preconceptional prevention of the reproductive health of generations. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2008;(2):7–20. (In Russ.)].
34. Курило Л.Ф. Эффект повреждающих факторов на репродуктивное здоровье поколений. Доклады Всероссийской конференции биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Памяти проф. М.В. Гусева «Наука о жизни и образование». М., 2009. С. 151–154. [Kurilo L.F. Effect of the disturbing factors to the reproductive health of generations. Reports of All-Russian Conference of the Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University. In memoriam of prof. M.V. Gusev "Science of life and education". Moscow, 2009. Pp. 151–154. (In Russ.)].
35. Faddy M.J., Gosden R.G. A model confirming the decline in follicle numbers to the age of menopause in woman. Hum Reprod 1996;11(7):1484–6.
36. Парфенов В.Н. Преобразования ядерных структур в оогенезе некоторых позвоночных (к вопросу о морфогенезе капсулы кариосферы). Дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 1995. 48 с. [Parfenov V.N. Transformations of nuclear structures in oogenesis of some vertebrates (on morphogenesis of karyosphere capsule). Thesis ... of doctor of biological sciences. Saint Petersburg, 1995. 48 p. (In Russ.)].
37. Почукалина Г.Н., Девис Д.С., Костючек Д.Ф. и др. Факторы сплайсинга в ядрах ооцитов из антральных фолликулов человека. Цитология 1998;40(4):239–47. [Pochukalina G.N., Devis D.S., Kostyuchek D.F. et al. Factors of splicing in nuclei of oocytes of human antrum-containing follicles. Tsitologiya = Cytology 1998;40(4):239–47. (In Russ.)].
38. Parfenov V.N., Davis D.S., Pochukalina G.N. et al. Dynamics of distribution of splicing components relative to the transcriptional state of human oocytes from antral follicles. J Cell Biochem 1998;69(1):72–80.
39. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего. Проблемы репродукции 1997;3(4):61–8. [Boyarskiy K.Yu. Ovarian stimulation and folliculogenesis at the end of 90-ies: at the threshold of the future. Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 1997;3(4):61–8. (In Russ.)].
40. Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв, и вспомогательные репродуктивные технологии (обзор литературы). Проблемы репродукции 1998;4(3):26–31. [Boyarskiy K.Yu. Functional tests, determining the ovarian reserve, and assisted reproductive treatments (literature review). Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 1998;4(3):26–31. (In Russ.)].
41. Peters H. Some aspects of early follicular development. In book: Ovarian follicular development and function. Eds. by: Jr A.R. Midgley, Jr W.A. Sadler. New York: Raven Press, 1979. Pp. 1–13.
42. Sowers M.R., Eyvazzadeh A.D., McConnell D. et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9):3478–83.
43. Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009;360(6):606–14.
44. Méduri G., Massin N., Guibourdenche J. et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. Hum Reprod 2007;22(1):117–23.
45. Vital-Reyes V. Chhieng D., Rodríguez-Burford C. et al. Ovarian biopsy in infertile patients with ovarian dysfunction. Int J Gynecol Pathol 2006;25(1):90–4.

Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином при патозооспермии и бесплодии в случаях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином или антиэстрогеном

Н.С. Кравцова, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Роман Викторович Роживанов rrozhivanov@mail.ru

Часто возникает необходимость применения методов лечения, направленных на увеличение количества сперматозоидов в эякуляте. В исследовании оценивали эффективность комбинированной терапии препаратом фолликулостимулирующего гормона и хорионическим гонадотропином в случаях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином и антиэстрогенами. Эффективность лечения в отношении олиготератозооспермии составила 65 %. Положительные изменения морфологии сперматозоидов включали улучшение конденсации хроматина и уменьшение деградировавших форм. При этом лечение являлось безопасным и не приводило к развитию побочных эффектов.

Ключевые слова: бесплодие, сперматогенез, гонадотропин

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-29-33

Stimulation of spermatogenesis by combined therapy with follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotropin for azoospermia and infertility in cases of previous ineffective monotherapy with chorionic gonadotropin and antiestrogen

N.S. Kravtsova, R.V. Rozhivanov, D.G. Kurbatov

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117036, Russia

Often there is a need of application of the methods of treatment, directed on increase in quantity of spermatozoa in an ejaculate. In the research efficiency of the combined therapy by preparation follicle-stimulating hormone was estimated and a chorionic gonadotrophin in cases of the previous inefficiency monotherapy a chorionic gonadotrophin and an anti-estrogen. The efficiency of treatment concerning an oligoteratozoospermia made 65 %. Positive changes of morphology of spermatozoa included improvement of condensation of a chromatin and decrease of the degrading forms. At the same time this treatment was safe and didn't lead to development of side effects.

Key words: infertility, spermatogenesis, gonadotrophin

Введение

В течение последних 50 лет концентрация сперматозоидов в эякуляте здоровых мужчин, проживающих в технологически развитых странах, постоянно снижается. При этом в большинстве случаев мужское бесплодие связано с уменьшением количества и снижением качества сперматозоидов [1]. В связи с этим возник вопрос о необходимости применения методов лечения, направленных на увеличение количества сперматозоидов в эякуляте, в том числе гормональной стимулирующей терапии. Наиболее дешевым видом лечения является использование хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и антиэстрогенов. При

этом в ряде случаев терапия данными препаратами неэффективна, в связи с чем требуется применение более дорогостоящего лечения препаратами фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в комбинации с ХГЧ [2].

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной терапии препаратами ФСГ и ХГЧ у пациентов с патозооспермией и бесплодием в случаях неэффективности монотерапии ХГЧ и антиэстрогенами.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 17 бесплодных мужчин с олигоастенотератозооспер-

мией, которые получали лечение монотерапией ХГЧ или антиэстрогеном кломифена цитратом с отсутствием эффекта. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах, криптозооспермия, азооспермия, любые формы обструктивного бесплодия, гипергонадотропный гипогонадизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, нарушения кариотипа, делеции AZF, опухоли яичек, опухоли гипофиза, варикоцеле, урогенитальные инфекции, воспалительные заболевания половых желез, бактериоспермия, лейкоспермия, носительство антиспермальных антител. Исходные данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные данные пациентов до и после комбинированной терапии гонадотропинами (Me, 25 %; 75 %)

Параметр	До терапии (n = 17)	После терапии (n = 17)	P
Возраст, лет	29 [24; 32]	29 [24; 32]	1,0
ИМТ, кг/м ²	26,4 [24,1; 28,1]	26,4 [23,9; 28,2]	1,0
Объем яичек, мл	16 [9; 17]	16 [9; 17]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	24,6 [23,9; 6,3]	24,7 [24,0; 27,1]	0,13
Ингибин В, пг/мл	97 [47; 61]	109 [56; 175]	0,003
Количество сперматозоидов, млн/мл	14 [8; 16]	16 [12; 19]	0,003
Подвижность А + В, %	17 [14; 22]	16 [14; 22]	0,31
Морфологически нормальные формы, %	2 [0; 3]	4 [1; 5]	0,011

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Пациентам была назначена комбинированная терапия ХГЧ (Московский эндокринный завод, Россия) в индивидуально подобранной дозе (1000–3000 ЕД 1 раз в 3 дня внутримышечно) и рекомбинантным препаратом ФСГ — фоллитропин альфа (Гонал-Ф, «Мерк Сероно», Швейцария) — в дозе 75 ЕД подкожно через 1 день. Дозу ХГЧ определяли путем оценки уровня общего тестостерона утром натощак после инъекции препарата (целевое значение 20–33 нмоль/л).

Для оценки объема яичек проводили ультразвуковое исследование на аппарате Aloka ProSound SSD-α-10 с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц. При лабораторном обследовании состояния половых желез оценивали концентрацию общего тестостерона и ингибина В в 3 аликвотах сыворотки крови. Уровни тестостерона (норма 12,0–33,3 нмоль/л) определяли на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Johnson & Johnson, Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции, а уровни ингибина В (норма 25–325 пг/мл) —

методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы DSL (США). Кровь для исследования забирали в пробирки типа «вакутейнер» утром натощак из локтевой вены.

Оценку спермограмм осуществляли по критериям в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2010) путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя [1], метод окраски мазков сперматозоидов — по Папаниколау. С учетом того, что на параметры спермограммы может влиять множество различных факторов, ее анализировали двукратно (ориентировались на лучший результат) и оценивали наиболее «стабильные» показатели: количество сперматозоидов в 1 мл эякулята (норма > 15 млн), количество морфологически нормальных форм (норма > 4 %), подвижность А + В (норма > 40 %). Кроме того, проводили электронно-микроскопическое исследование эякулята сперматозоидов (ЭМИС): эякулят после разжижения фиксировали 2,5 % раствором глутарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,2–7,4) и 1 % раствором осмиевой кислоты и заливали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert III и просматривали в электронном микроскопе Hitachi 700 [3]. Оценивали число интактных головок (норма > 4 %), содержание сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином (норма < 30 %), содержание многоядерных сперматозоидов (норма < 5 %), содержание сперматозоидов с патологией акросомы (норма < 20 %), жгутика (норма < 30 %), деградировавших сперматозоидов. Забор эякулята осуществляли в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 сут).

Эффективность лечения оценивали через 3 мес стимулирующей терапии. Под эффективностью понимали наличие зачатия и/или устранение олиготератозооспермии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica версии 8.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с помощью критерия Вилкоксона для зависимых групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты обследования пациентов после комбинированной терапии гонадотропинами представлены в табл. 1.

Комбинированное лечение препаратами ФСГ и ХГЧ, назначенное после предшествующей неэффективной монотерапии ХГЧ или кломифена цитрата, привело к статистически значимому увеличению уровня ингибина В и числа сперматозоидов в 1 мл эякулята, а также

к улучшению их морфологии. На подвижность сперматозоидов лечение не повлияло. Было отмечено устранение олиготератозооспермии у 11 (65 %) пациентов, 5 (62,5 % всех ранее получавших кломифена цитрат) из них ранее получали кломифена цитрат и 6 (67 % всех, ранее получавших монотерапию ХГЧ) — монотерапию ХГЧ. Из этих пациентов у 3 ранее получавших кломифена цитрат и 3 получавших монотерапию ХГЧ имелись дети. При этом от 2 мужчин, ранее получавших монотерапию ХГЧ, и от 1 больного, получавшего кломифена цитрат, с устраненной олиготератозооспермией наступило зачатие. Во всех случаях беременность окончилась естественными родами здоровых детей женского пола. В анамнезе у 2 из этих пациентов имелись здоровые дети мужского и женского пола от других партнерш. Всем пациентам, от которых зачатие не наступило, было рекомендовано использование вспомогательных репродуктивных технологий. Побочных эффектов при стимулирующей терапии не отмечено.

Другие исследователи, использовавшие комбинированную терапию ХГЧ и ФСГ для стимуляции сперматогенеза, также показали хорошие результаты. Так, М.А. Amirzargar и соавт. показали, что комбинированная терапия препаратами ХГЧ в сочетании с ФСГ демонстрирует большую частоту наступления беременности — 57 % по сравнению с монотерапией ХГЧ — 32 % [4]. К подобному выводу пришли и А.А. Sinisi и соавт., в исследовании которых было установлено, что использование низких доз рекомбинантного ФСГ у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, получающих монотерапию ХГЧ, способствует лучшей индукции сперматогенеза [5].

В целях изучения деталей морфологии сперматозоидов были проанализированы результаты ЭМИС до и после лечения. Проведенная терапия статистически значительно увеличила число интактных головок сперматозоидов, улучшила качество хроматина при тенденции к уменьшению числа деградировавших сперматозоидов (табл. 2). Количество сперматозоидов с неконденсированным хроматином после лечения снизилось у 14 (82 %) пациентов, в целом по группе различия являлись статистически значимыми. У этих 14 пациентов наблюдали увеличение концентрации и улучшение морфологии сперматозоидов. Пациенты с наступившим зачатием также демонстрировали улучшение показателей ЭМИС. К сожалению, выявить специфические факторы и определить группу пациентов, которым показан описанный метод терапии, не представляется возможным из-за малочисленности выборки. Тем не менее нарушение конденсации хроматина в сперматозоидах как следствие

Таблица 2. Результаты ЭМИС пациентов в динамике (Me, 25 %; 75 %)

Параметр	До лечения (n = 17)	После терапии (n = 17)	p
Интактные головки, %	1 [0; 2]	4 [1; 5]	0,008
Неконденсированный хроматин, %	49 [45; 73]	46 [31; 62]	0,004
Многоядерные сперматозоиды, %	9 [7; 9]	8 [7; 9]	0,15
Патология акросомы, %	29 [26; 32]	28 [25; 33]	0,48
Деградировавшие сперматозоиды, %	9 [6; 11]	8 [6; 10]	0,06
Патология жгутика, %	29 [26; 32]	30 [24; 36]	0,92

нарушенной протаминизации само по себе является причиной бесплодия и прогностическим критерием эффективности описываемой терапии. Это подтверждается и другими исследователями [6].

Положительные изменения морфологии сперматозоидов на фоне лечения обусловлены эффектами рекомбинантного ФСГ, что доказано в настоящей работе, а также зарубежными исследователями. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном N. Colasurci и соавт., включившем 109 мужчин с олигоастенотератозооспермией, была установлена эффективность препаратов ФСГ не только в отношении улучшения качества ДНК, но и морфологии сперматозоидов в целом [7]. Сходные результаты получены О. Efesoу и соавт., продемонстрировавшими, что терапия с использованием ФСГ может быть эффективно применена для улучшения параметров спермы у бесплодных мужчин. Такое лечение может повлиять как на улучшение качества сперматозоидов в эякуляте, так и на увеличение количества успешных интрацитоплазматических инъекций сперматозоида у бесплодных мужчин с нарушением созревания сперматозоидов [8].

Выводы

Комбинированная терапия гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с рекомбинантным ФСГ) может быть с успехом использована в случаях неэффективного лечения другими видами стимулирующей терапии, при этом наряду с увеличением общего числа сперматозоидов отмечаются позитивные изменения их морфологии: улучшение конденсации хроматина и уменьшение деградировавших форм сперматозоидов. Кроме того, такое лечение является безопасным и не приводит к развитию побочных эффектов.



Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
2. Андрология. Мужское здоровье и дис-функция репродуктивной системы. Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. М., 2005. 554 с. [Andrology. Man's health and reproductive system dysfunction. By eds.: E. Nishlag, G.M. Bere. Moscow, 2005. 554 p. (In Russ.)].
3. Хаят Ш., Брагина Е.Е., Курило Л.Ф. Ультроструктурное исследование сперматозоидов у пациентов с астено-зооспермией. Андрология и генитальная хирургия 2012;(4):54–61. [Hayat Sh., Bragina E.E., Kurilo L.F. Ultrastructural study of semen in patients with asthenozoospermia. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2012;(4):54–61. (In Russ.)].
4. Amirzargar M.A., Yavangi M., Basiri A. et al. Comparison of recombinant human follicle stimulating hormone (rhFSH), human chorionic gonadotropin (HCG) and human menopausal gonadotropin (HMG) on semen parameters after varicocelectomy: a randomized clinical trial. Iran J Reprod Med 2012;10(5):441–52.
5. Sinisi A.A., Esposito D., Bellastella G. et al. Efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest 2010;33(9):618–23.
6. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2014;(1):54–63. [Bragina E.E., Bocharova E.N. Quantitative electron microscopical study of sperm at diagnostics of male infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;(1):54–63. (In Russ.)].
7. Colacurci N., Monti M.G., Fornaro F. et al. Recombinant human FSH reduces sperm DNA fragmentation in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. J Androl 2012;33(4):588–93.
8. Efesoy O., Cayan S., Akbay E. The efficacy of recombinant human folliclestimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. J Androl 2009;30(6):679–84.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования у пациентов с хроническим простатитом и хроническим геморроем

З.А. Кадыров, А.А. Крячко, З.О. Алиев, М.В. Фаниев, Х.С. Ишонаков, Ф.Ш. Мингболатов

Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3

Контакты: Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

Взаимосвязь развития простатита с хроническим геморроем объясняется близким расположением и анатомически единым лимфатическим и венозным образованием этих органов. Анализ данных 140 пациентов с хроническим простатитом и геморроем с частыми обострениями показал, что у 86,9 % больных хроническим геморроем зафиксировано более 2 признаков хронического простатита. Кроме того, у 37,5 % пациентов выявлены скелетно-мышечные симптомы, у 51,1 % — психоневрологические, у 65,7 % — сексуальные и у 48,6 % — неврологические/системные.

Ключевые слова: хронический геморрой, хронический простатит, хроническая тазовая боль, урофлоуметрия, общесоматические симптомы, сексуальные расстройства, психоневрологические симптомы

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-34-38

Clinical laboratory and instrumental studies in patients with chronic prostatitis and hemorrhoids

Z.A. Kadyrov, A.A. Kryachko, Z.O. Aliev, M.V. Faniev, Kh.S. Ishonakov, F.Sh. Mingbolatov

Department of Endoscopic Urology, Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, People's Friendship University of Russia; Build. 3, 21 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

The association of the development of prostatitis with chronic hemorrhoids is attributed to the close arrangement and anatomically common lymphatic and venous formation of these organs. Analysis of the data of 140 patients with chronic prostatitis and hemorrhoids with frequent exacerbations showed that more than 2 signs of chronic prostatitis were recorded in 86.9 % of the patients with chronic hemorrhoids. In addition, there were skeletal muscular, psychoneurological, sexual, and neurological/systemic symptoms in 37.5, 51.1, 65.7, and 48.6 % of the patients.

Key words: chronic hemorrhoids, chronic prostatitis, chronic pelvic pain, uroflowmetry, somatic symptoms, sexual dysfunction, neuropsychiatric symptoms

Введение

Хроническая тазовая боль (ХТБ) — широко распространенный синдром в хирургии, урологии, гинекологии и других направлениях медицины [1]. В общей популяции частота ХТБ составляет 5–14 %. Являясь мультидисциплинарной проблемой, ХТБ наблюдают при различных заболеваниях органов и сосудов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства [1–4]. В подавляющем большинстве случаев у мужчин источником ХТБ служат хронические воспалительные заболевания прямой кишки и предстательной железы (ПЖ). Причиной ХТБ может быть определенная патология, однако нередко многочисленные исследования не выявляют никаких конкретных заболеваний. Следует отметить, что в последние годы в мировой литературе чаще всего появляются публикации, ассоциированные с хроническим простатитом (ХП) и симптомами ХТБ (СХТБ), что можно объяснить взаимосвязью ХТБ

именно с ХП, доказанной в клинических и экспериментальных работах [5–8]. Существует много данных о лечении ХП как самостоятельного заболевания, вызывающего ХТБ. Так, Н. Kong do и соавт. при ХП/СХТБ успешно применяли мироденафил [9], а Х.Ш. Shang и соавт. — лонгжинтонглин [10]. О хороших результатах лечения акупунктурой сообщали Е.В. Kūçük и соавт. [11] и S. Sahin и соавт. [12]. J.F. Jhang и соавт. получили положительные результаты, вводя онаботулотоксин больным ХП/СХТБ [13].

До сих пор интерес к ХП как к самостоятельному заболеванию не ослабевает [14–16], о чем свидетельствуют многочисленные публикации фундаментальных работ о связи ХП с инфекционным фактором [17–19], что еще раз подтверждает его распространенность. Следует также отметить, что за последние годы возросло число публикаций относительно лечения ХП, в частности местной терапией [13–22] и простатинолом [21].

С учетом наличия множества симптомов СХТБ, обусловленных заболеваниями органов малого таза, для их оценки в практике стали широко использовать классификацию UPOINT (urinary — мочевой, psychosocial — психологический, organ specific — органоспецифический, infection — инфекция, neurologic/systemic — неврологический/системный, tenderness of skeletal muscle — состояние скелетной мускулатуры, МПОИНС), которая позволяет индивидуально подходить к диагностике и специфическому лечению этих больных [23–27].

Хронические воспалительные заболевания прямой кишки (хронический геморрой (ХГ), свищ прямой кишки, хроническая анальная трещина) и ПЖ чаще всего связаны с нарушением гемодинамики в области таза и его органов [28]. Взаимосвязь развития простатита с ХГ, проктитом, трещиной и свищами заднего прохода объясняют близким расположением и анатомически единым венозным образованием этих органов, что нередко усугубляет течение основного заболевания, увеличивает частоту возникновения рецидивов и осложнений, включая соматизацию больных [29–32]. В связи с этим исследование состояния прямой кишки и ПЖ при СХТБ, выявление частоты и характера сопутствующего заболевания прямой кишки при ХП или наоборот, диагностика и комплексное лечение сочетанных хронических поражений прямой кишки и ПЖ — актуальные задачи хирургии и урологии.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты обследования и лечения ХГ и ХП у 140 больных в возрасте 32–60 лет (средний возраст $49,56 \pm 4,98$ года). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 85$) — больные ХГ, длительно наблюдавшиеся у проктолога, 2-я ($n = 55$) — больные ХП, состоящие на учете у уролога. Продолжительность заболевания — 3–10 лет. Кроме характерных симптомов основного заболевания у всех пациентов были выявлены нехарактерные симптомы, что стало основанием для совместного обследования у уролога и проктолога.

Критерий исключения — острая фаза заболевания, поскольку из-за обилия симптомов и невозможности провести полноценное обследование не всегда удается выявить сопутствующее заболевание.

Большинство больных в течение многих лет находились на обследовании и лечении у уролога и проктолога. В 1-й группе у 25 пациентов были зарегистрированы наружные геморроидальные узлы, у 24 — внутренние и у 36 — комбинированные. Консервативное лечение получали 40 больных 1-й группы, а 45 было проведено оперативное лечение. У пациентов с ХГ ранее было зафиксировано по 2–8 обострений заболевания в год, по поводу которых некоторые из них проходили лечение. Сопутствующие колопроктологические заболевания у пациентов 1-й группы усугубляли течение основ-

ной болезни. В анамнезе у 25 (29,4 %) больных 1-й группы диагностировали хроническую анальную трещину, у 16 (18,8 %) — криптит, у 14 (16,5 %) — проктит, у 12 (14,1 %) — свищ прямой кишки. Хирургическое лечение по поводу свища прямой кишки было выполнено 6 пациентам (2 больным по 2–3 раза).

Помимо общеизвестных исследований (сбор анамнеза, изучение симптоматики, осмотр, пальпация, общеклинические и биохимические анализы) всем больным выполняли наружный осмотр промежности и заднего прохода, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) прямой кишки и ПЖ, осмотр прямой кишки с помощью ректального зеркала, ректоскопию, колоноскопию, ректороманоскопию, посев гноя из гнойника, посев секрета ПЖ, посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, урофлоуметрию. Провели оценку по индексу шкалы симптомов ХП/СХТБ Национального института здоровья США (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI), международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) и классификации UPOINT.

С учетом длительности течения заболевания с неоднократными обострениями, а также наличия общесоматических, психоневрологических, органоспецифических и общих симптомов использовали классификацию UPOINT (табл. 1).

Значимость различий между сравниваемыми показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Разность средних значений изучаемых характеристик сопоставляли с величиной квадратного корня суммы квадратов средних ошибок. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

По результатам комплексного обследования у больных были выявлены симптомы сопутствующих заболеваний прямой кишки и ПЖ (табл. 2).

У 62 (72,9 %) мужчин 1-й группы помимо характерных симптомов были нетипичные жалобы на боль и дискомфорт в области промежности, наружных половых органов, крестца и малого таза, что говорит о наличии сопутствующего воспалительного заболевания ПЖ. Кроме того, 48 (56,5 %) пациентов 1-й группы указывали на кровянистые выделения из прямой кишки, 42 (49,4 %) — на выпадение и увеличение геморроидальных узлов, 32 (37,6 %) — на зуд, жжение и слизистые выделения из прямой кишки, 6 (7,1 %) — на выделения из уретры, 44 (51,8 %) — на дизурию, 52 (61,2 %) — на сексуальные расстройства, 9 (10,6 %) — на острую задержку мочи в анамнезе, 12 (14,1 %) — на запоры.

У всех больных 2-й группы были отмечены боли различной степени интенсивности в заднем проходе и дискомфорт, у 16 (29,1 %) пациентов — зуд, жжение и периодические слизистые выделения из прямой кишки.

Таблица 1. Классификация UPOINT (МПОИНС) [33]

Домен	Признак
Мочевой	Индекс шкалы симптомов хронического простатита Национального института здоровья США > 4. Симптомы затрудненного мочеиспускания. Учащенное мочеиспускание и/или никтурия. Наличие остаточной мочи
Психо-социальный	Клиническая депрессия. Свидетельство неадекватного поведения. Тревога/стресс
Органоспецифический	Лейкоциты в простатической жидкости. Гемоспермия. Кальцификаты в предстательной железе
Инфекционный	Грамотрицательные бактерии или энтерококки в простатической жидкости. Успешное применение антибактериальной терапии в прошлом
Неврологический/системный	Клинические доказательства центральной невропатии. Боль за пределами малого таза. Синдром раздраженной толстой кишки. Фибромиалгия. Синдром хронической усталости
Скелетно-мышечный	Боль при пальпации и/или болезненные мышечные спазмы или наличие триггерных точек в мышцах живота и/или тазового дна

При осмотре анального отверстия у 14 (25,5 %) мужчин 2-й группы были выявлены наружные геморроидальные узлы. При выполнении ПРИ обнаружены геморроидальные узлы у 28 (50,9 %) больных 2-й группы, из них у 8 они были комбинированными. Таким образом, у 42 (76,4 %) пациентов 2-й группы диагностировали ХГ.

По данным ПРИ у 39 (45,8 %) больных 1-й группы была отмечена дисфункция анального жома, у 43 (50,6 %) – изменение размеров ПЖ, у 38 (44,7 %) – локальная болезненность, у 16 (18,8 %) – общая болезненность, у 58 (68,2 %) – изменение консистенции ПЖ и у 57 (67,1 %) – участки уплотнения ПЖ.

Во 2-й группе по результатам ПРИ у 22 (40,0 %) больных зафиксирована дисфункция анального жома, у 34 (61,8 %) – увеличение и у 9 (16,4 %) – уменьшение размеров ПЖ, у 34 (61,8 %) – локальная и у 21 (38,2 %) – общая болезненность. Изменение консистенции ПЖ выявлено у всех пациентов 2-й группы, участки уплотнения – у 50 (90,9 %).

По данным ректоскопии наряду с внутренними геморроидальными узлами у 32 (37,6 %) пациентов 1-й группы обнаружены признаки хронического проктита и у 16 (29,1 %) – ХП.

По данным ТРУЗИ изменение размера ПЖ зафиксировано у 53 (62,4 %) больных 1-й группы, эхогенности – у 45 (52,9 %), микрокальцинаты – у 8 (9,4 %),

Таблица 2. Выявленные симптомы сопутствующих заболеваний прямой кишки и предстательной железы

Симптом	Число пациентов, n (%)	
	1-я группа (n = 85)	2-я группа (n = 55)
Нехарактерные симптомы		
Боль, дискомфорт другой локализации	62 (72,9)	55 (100)
Дизурия	44 (51,8)	52 (94,5)
Острая задержка мочи в анамнезе	9 (10,6)	16 (29,1)
Зуд, жжение и слизистые выделения из прямой кишки	32 (37,6)	16 (29,1)
Сексуальные расстройства	52 (61,2)	50 (90,9)
Симптомы, выявленные при ПРИ предстательной железы		
Изменение размера предстательной железы	43 (50,6)	40 (72,7)
	54 (63,5)	55 (100*)
Болезненность (общая и локальная)	58 (68,2)	55 (100*)
Изменение консистенции	57 (67,1)	50 (90,9)
Участки уплотнения		
Симптомы, выявленные при ТРУЗИ предстательной железы		
Изменение размера предстательной железы	53 (62,4)	49 (89,2)
Изменение эхогенности	45 (52,9)	55 (100)
Микрокальцинаты	8 (9,4)	24 (43,6*)
Изменение семенных пузырьков	38 (44,7)	55 (100*)
Симптомы, выявленные при микроскопии секрета предстательной железы		
Наличие лейкоцитов	60 (70,5)	45 (81,8)
Уменьшение лецитиновых зерен	56 (65,9)	45 (81,8)
Наличие микробной флоры	16 (18,8)	15 (27,3)
Положительный посев секрета предстательной железы	26 (30,5)	45 (81,8*)

Примечание. ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; *различия по сравнению с нормой достоверны при $p < 0,05$; χ^2 -критерий.

расширение и изменение внутренней экоструктуры семенных пузырьков – у 38 (44,7 %). Только у 4 (7,3 %) пациентов 2-й группы выявлен нормальный размер ПЖ, у 40 (72,7 %) – увеличение и у 9 (16,4 %) – уменьшение. Эхогенность была повышена у 36 (65,5 %) мужчин 2-й группы, понижена – у 12 (21,8 %) и неоднородна – у 26 (47,3 %). Гипоэхогенные изменения различных отделов ПЖ обнаружены у 6 (7,1 %) больных 1-й группы и у 16 (29,1 %) мужчин 2-й группы.

Контуры ПЖ были неровными у 37 (67,3 %) пациентов 2-й группы и у 22 (25,9 %) больных 1-й группы.

Результаты микроскопии секрета ПЖ подтвердили наличие лейкоцитов у 60 (70,5 %) пациентов 1-й группы, уменьшение количества лецитиновых зерен у 56 (65,9 %) и микробную флору – у 16 (18,8 %). Лейкоциты обнаружены у 45 (81,8 %) мужчин 2-й группы, уменьшение количества лецитиновых зерен – у 45 (81,8 %) и микробная флора – у 15 (27,3 %).

По результатам посева мочи микробная флора выявлена у 26 (30,5 %) больных 1-й группы и у 45 (81,8 %) пациентов 2-й группы.

Суммарный балл по опроснику ХП/СХТБ у мужчин 1-й и 2-й групп составил $8,0 \pm 2,1$ и $15,0 \pm 1,1$, по опроснику качества жизни — $2,8 \pm 0,2$ и $4,2 \pm 0,2$, средняя величина объемной скорости мочеиспускания — $14,6 \pm 3,6$ и $12,2 \pm 3,2$ мл/с ($8-22$ мл/с) соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Результаты обследования пациентов

Параметр	Значение параметра	
	1-я группа (n = 85)	2-я группа (n = 55)
Суммарный балл симптомов ХП/СХТБ	$8,0 \pm 2,1$	$15,0 \pm 1,1$
Качество жизни, баллы	$2,8 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2^*$
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	$14,6 \pm 3,6$	$12,2 \pm 3,2$

Примечание. ХП — хронический простатит; СХТБ — симптом хронической тазовой боли; *различия по сравнению с нормой достоверны при $p < 0,05$; χ^2 -критерий.

Таблица 4. Результаты обследования пациентов согласно классификации UPOINT (МПОИНС)

Домен	Число пациентов, n (%)	
	1-я группа (n = 85)	2-я группа (n = 55)
Мочевой	49 (57,6)	55 (100*)
Психосоциальный	38 (44,7)	33 (60,0)
Органоспецифический	33 (38,8)	55 (100*)
Инфекционный	26 (30,5)	45 (77,8*)
Неврологический/системный	43 (50,6)	33 (60,0)
Скелетно-мышечный	19 (22,4)	10 (18,2)

*Различия между группами достоверны при $p < 0,05$; χ^2 -критерий.

Таблица 5. Результаты клинко-лабораторных и инструментальных исследований у пациентов (n = 140)

Заболевание	Число пациентов	
	n	%
Хронический геморрой + хронический простатит	72	84,7
Хронический простатит + хронический геморрой	42	76,4
Хронический простатит + хронический проктит	16	29,1
Хронический простатит	13	23,6
Хронический геморрой	8	13,1
Всего	151	—

Заключение

Результаты обследования пациентов с рецидивирующим ХГ и ХП с частыми обострениями свидетельствуют о высоком проценте сочетанных поражений, что указывает на анатомо-топографические особенности кровоснабжения, иннервации, венозного и лимфатического оттока этих органов. При тщательном сборе анамнеза установлено, что у большинства больных кроме характерных симптомов нередко присутствуют нетипичные симптомы, на которые чаще всего специалисты не обращают внимания. Следует отметить, что почти у всех пациентов независимо от конкретного заболевания выявлены заметные отклонения при ТРУЗИ ПЖ и ПРИ, подтверждающие наличие сопутствующего ХП. При этом зафиксированы заметные отклонения показателей суммарного балла симптомов ХП/СХТБ и индекса качества жизни у большинства больных. Кроме того, высокий процент общесоматических, психоневрологических, сексуальных и общих симптомов указывает на страдания этих пациентов в течение длительного периода.

Мультидисциплинарный подход позволяет значительно улучшить диагностирование заболеваний и при необходимости выбрать научнообоснованный способ лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белова А. Н., Крупина В. Н. Хроническая тазовая боль. Руководство для врачей. М.: Антидор, 2007. С. 15–16. [Belova A. N., Krupina V. N. Chronic pelvic pain. Guideline for physicians. Moscow: Antidor, 2007. Pp. 15–16. (In Russ.)].
2. Савельева В. С., Кириенко А. И. Клиническая хирургия. Национальное руководство. Т. 3. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. 960 с. [Savel'eva V. S.,

Kirienko A. I. Clinical surgery. National guidelines. Vol. 3. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 960 p. (In Russ.)].
3. Nickel J. C., Alexander R. B., Anderson R. et al. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. Curr Urol Rep 2008;9(4):320–7.

4. Benjamin-Pratt A. R., Howard F. M. Management of chronic pelvic pain. Minerva Ginecol 2010;62(5):447–65.
5. Lai H. H., Krieger J. N., Pontari M. A. et al. Painful Bladder Filling and Painful Urgency Are Distinct Characteristics in Men and Women with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndromes: A MAPP Research Network Study. J Urol 2015;194(6):1634–41.

6. Murphy S.F., Schaeffer A.J., Done J. et al. IL17 Mediates Pelvic Pain in Experimental Autoimmune Prostatitis (EAP). *PLoS One* 2015;10(5).
7. Schwartz E.S., Xie A., La J.H. Nociceptive and inflammatory mediator upregulation in a mouse model of chronic prostatitis. *Pain* 2015;156(8):1537–44.
8. Wang X.J., Xia L.L., Xu T.Y. et al. Changes in erectile organ structure and function in a rat model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Andrologia* 2016;48(3):243–51.
9. Kong do H., Yun C.J., Park H.J., Park N.C. The efficacy of mirodenafil for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in middle-aged males. *World J Mens Health* 2014;32(3):145–50.
10. Shang X.J., Geng Q., Duan J.M. et al. Efficacy and safety of Longjintonglin Capsule for the treatment of type III prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2014;20(12):1109–12.
11. Küçük E.V., Suçeken F.Y., Bindaı A. Effectiveness of acupuncture on chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome category IIIB patients: a prospective, randomized, nonblinded, clinical trial. *Urology* 2015;85(3):636–40.
12. Sahin S., Bicer M., Eren G.A. et al. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, sham-controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(3):249–54.
13. Jhang J.F., Kuo H.C. Novel treatment of chronic bladder pain syndrome and other pelvic pain disorders by onabotulinumtoxin injection. *Toxins (Basel)* 2015;7(6):2232–50.
14. Крупин В.Н., Крупин А.В. Симптомы хронического простатита. Связь с воспалением ткани простаты. В сб.: *Материалы XV конгресса Российского общества урологов «Урология в XXI веке»*. М., 2015. С. 104. [Krupin V.N., Krupin A.V. Symptoms of chronic prostatitis. Association with the restoration of the prostate tissue. Materials of the XV congress of the Russian Urologists' Society "Urology in XXI century". Moscow, 2015. P. 104. (In Russ.)].
15. Videčnik Zorman J., Matičič M., Jeverica S., Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat* 2015;24(2):25–9.
16. Ризоев Х.Х. Хронический обструктивный простатит. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;(3):21–7. [Rizoev Kh.Kh. Chronic obstructive prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2012;(3):21–7. (In Russ.)].
17. Локшин К.Л. Актуальные вопросы антибиотикотерапии простатитов. *Урология* 2014;(1):55–61. [Lokshin K.L. Actual issues of the antibiotic therapy of prostatitis. *Urologiya* = *Urology* 2014;(1):55–61. (In Russ.)].
18. Коган М.И., Ибишев Х.С., Ферзаули А.Х., Черный А.А. Течение хронического бактериального простатита в связи с микробиомом секрета простаты. В сб.: *Материалы XV конгресса Российского общества урологов «Урология в XXI веке»*. М., 2015. С. 101. [Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Ferzauli A.Kh., Chernyy A.A. State of the chronic prostatitis in connection with the microbiome of the prostate secret. Materials of the XV congress of the Russian Urologists' Society "Urology in XXI century". Moscow, 2015. P. 101. (In Russ.)].
19. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахледиани Н.Д. Хронический простатит и сексуальные нарушения. *Материалы Пленума правления Российского общества урологов*. М., 2004. С. 169–77. [Alyayev Yu.G., Vinarov A.Z., Akhlediani N.D. Chronic prostatitis and sexual disorders. Materials of the Plenum of board of Russian Urologists' Society. Moscow, 2004. Pp. 169–77. (In Russ.)].
20. Schaeffer E.M. Re: Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *J Urol* 2015;193(3):863.
21. Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Фесенко В.Н. и др. Патогенетическое лечение хронического абактериального простатита, осложненного сперматологическими нарушениями. *Урология* 2015;(4):64–70. [Kalinina S.N., Koren'kov D.G., Fesenko V.N. et al. Pathogenic treatment of the chronic abacterial prostatitis, complicated with spermatologic injuries. *Urologiya* = *Urology* 2015;(4):64–70. (In Russ.)].
22. Кочуров А.М., Хышиктуев Б.С., Биктогиров Р.Р. Оригинальный подход к местному лечению хронического простатита. В сб.: *Материалы XV конгресса Российского общества урологов «Урология в XXI веке»*. М., 2015. С. 103. [Kochurov A.M., Khyshiktuiev B.S., Biktogirov R.R. The original approach to the topical treatment of chronic prostatitis. Materials of the XV congress of the Russian Urologists' Society "Urology in XXI century". Moscow, 2015. P. 103. (In Russ.)].
23. Cohen J.M., Fagin A.P., Hariton E. et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(8):e41941.
24. Liu L.F., Wang L., Lu T.F. et al. UPOINT: a novel phenotypic classification system for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012;18(5):441–5.
25. Zhang Z.C., Peng J. UPOINT system: a new diagnostic/therapeutic algorithm for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013;19(7):579–82.
26. Shoskes D.A., Nickel J.C. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system. *World J Urol* 2013;31(4):755–60.
27. Davis S.N., Binik Y.M., Amsel R., Carrier S. Is a Sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs "UPOINT" to yes. *J Urol* 2013;189(1):146–51.
28. Привес Г.М., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека*. Л., 1974. [Prives G.M., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. *Human Anatomy*. Leningrad, 1974. (In Russ.)].
29. Савинов В.А. Хронический простатит. М.: Асклепейн, 1998. 108 с. [Savinov V.A. *Chronic prostatitis*. Moscow: Asklepyn, 1998. 108 p. (In Russ.)].
30. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. *Заболевания предстательной железы. Руководство*. СПб.: Питер, 2006. 464 с. [Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N. *Prostate diseases. Guidelines*. Saint Petersburg: Piter, 2006. 464 p. (In Russ.)].
31. Ишонаков Х.С. Особенности диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний прямой кишки при сопутствующем хроническом простатите. Дисс. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2003. 123 с. [Ishonakov Kh.S. *Peculiarities of the diagnostics and treatment of acute inflammatory diseases, accompanied with chronic prostatitis*. Thesis ... of candidate medical sciences. Dushanbe, 2003. 123 p. (In Russ.)].
32. Курбанов К.М., Мухаббатов Д.К., Даминова Н.М., Ишонаков Х.С. Классификация постгеморроидэктомических осложнений. *Вестник Авиценны* 2002;(3–4):32–6. [Kurbanov K.M., Muhabbatov D.K., Daminova N.M., Ishonakov Kh.S. Classification of posthemorrhoidectomy complications. *Vestnik Avitsenny* = *Avicenna Herald* 2002; (3–4):32–6. (In Russ.)].
33. Особенности терапии хронической тазовой боли. *Медицинские аспекты здоровья мужчины* 2014;1/1(12):27–33. [Features of the treatment of chronic pelvic pain. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya muzhchiny* = *Medical Aspects of Men's Health* 2014;1/1(12):27–33. (In Russ.)].

Оригинальный способ реконструкции головки полового члена методом транспозиции яичка

Д.Г. Курбатов¹, С.А. Дубский¹, А.Е. Лепетухин¹, Р.Т. Алиев^{2,3}

¹Отделение андрологии, репродуктологии и урологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²кафедра урологии и андрологии ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации, Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 123098, ул. Маршала Новикова, 23;

³кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656002, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Контакты: Дмитрий Геннадьевич Курбатов kurbatov.d@mail.ru

В настоящей статье представлен уникальный клинический опыт успешной сексуальной реабилитации больного, перенесшего ампутацию полового члена по поводу рака. Пациенту была выполнена комплексная реконструкция всех частей утраченного органа с использованием известных методов и примененных впервые в мировой практике (реконструкция головки полового члена методом транспозиции яичка).

Ключевые слова: рак яичка, неоголовка полового члена, транспозиция яичка, ампутация полового члена

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-39-44

An original procedure for balanus repair with transposition of the testis

D.G. Kurbatov¹, S.A. Dubskiy¹, A.E. Lepetukhin¹, R.T. Aliev^{2,3}

¹Department of Andrology and Urology, Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117036, Russia;

²Department of Urology and Andrology, A.I. Burnazyan State Scientific Center of Russia, Federal Medical Biophysical Center; 23 Marshala Novikova St., Moscow, 123098, Russia;

³Department of Urology and Nephrology, Altay State Medical University; 40 Lenina Prospekt, Barnaul, 656002, Russia

The paper presents the unique clinical experience of successful sexual rehabilitation of a patient who has undergone penile amputation for cancer. Complex reconstruction of all parts of the lost organ, by using known methods and those proposed for the first time in global practice (balanus repair with transposition of the testis), was performed in the patient.

Key words: testicular cancer, neobalanus, testicular transposition, penile amputation

Введение

Основным хирургическим методом лечения рака полового члена является резекция/ампутация головки и ствола полового члена в пределах здоровых тканей. Очевидно, что успешное оперативное вмешательство продлевает жизнь пациента, но приводит к тяжелой психологической дезадаптации, особенно у молодых сексуально активных мужчин.

Для улучшения качества жизни этих мужчин и их сексуальной адаптации предложены различные пластические операции, заключающиеся в коррекции размеров полового члена или его реконструкции. В случаях полной утраты полового члена возможно выполнение тотальной фаллоуретропластики различными методами. В случаях частично сохранной культи ствола по-

лового члена удлинение полового члена осуществляют посредством лигаментотомии и мобилизации кавернозных тел [1, 2]. Для последующего закрытия кожного дефекта ствола полового члена рекомендуют аутодермопластику свободным расщепленным или полнослойным кожным трансплантатом, а также скротальными или паховыми лоскутами [3, 4].

Для моделирования или визуальной симуляции головки полового члена укрывают верхушку кавернозных тел уретральными лоскутами или дермальными трансплантатами, а реконструкцию головки выполняют васкуляризированным мышечным лоскутом из передней брюшной стенки или мошонки [5–8].

К сожалению, все существующие методы не лишены недостатков и далеко не всегда позволяют достигнуть

желаемого результата. Приводим наш опыт успешной сексуальной реабилитации больного, перенесшего ампутацию полового члена по поводу рака при устойчивом отсутствии рецидива. Пациенту была выполнена поэтапная комплексная реконструкция всех частей утраченного органа с использованием известных методов и примененных впервые в мировой практике (реконструкция головки полового члена).

Клинический случай

Пациент Ф., 57 лет, в марте 2013 г. обратился в отделение андрологии, репродуктологии и урологии Эндокринологического научного центра для увеличения размера культи полового члена.

В 2005 г. по поводу рака полового члена выполнена ампутация органа в пределах границы средней и проксимальной трети с последующей химиотерапией. В 2007 г. по месту жительства в связи с желанием пациента улучшить сексуальную жизнь была осуществлена попытка удлинения полового члена и реконструкция головки кожно-мышечным лоскутом из передней брюшной стенки на осевом кровотоке. Исход операции неудачный — развился некроз трансплантата.

При осмотре: общий соматический статус удовлетворительный. При инициации эрекции длина культи полового члена до 3 см (рис. 1). Наружное отверстие уретры свободное, уринация не нарушена. Яички расположены в мошонке, нормальных размеров, плотноэластической консистенции, безболезненные при пальпации. Ректально: предстательная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная. Биохимический и общеклинический анализы крови без значимых отклонений. Анализ мочи без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование почек: без особенностей. Мочевой пузырь: контуры четкие, ровные, стенка не утолщена, содержимое однородное. Предстательная железа: размер $41 \times 22 \times 42$ мм, структура неоднород-

ная. Яички в мошонке нормальной эхогенности, с четкими, ровными контурами, правое размером $4,8 \times 3,3 \times 2,7$ см, левое — $4,5 \times 3,2 \times 2,5$ см.

Для выявления возможного андрогенного дефицита применяли опросник возрастных симптомов мужчин AMS (Aging Male Symptom). Оценку качества эрекции проводили с использованием Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). Уровни тестостерона, тиреотропного гормона, пролактина, секс-стероидсвязывающего глобулина в крови не выходили за пределы референсных значений (табл. 1).

Пациенту было проведено трехэтапное оперативное лечение. Продолжительность периодов реабилитации между этапами составила 5–12 мес. В марте 2013 г. в ходе первой операции выполнено рассечение поддерживающей связки полового члена (лигаментотомия) с мобилизацией кавернозных тел, что позволило увеличить половой член до 7 см. Для реконструкции кожных покровов использовали свободный расщепленный кожный ауто-лоскут с передней поверхности бедра.

Таблица 1. Динамика изменений параметров у пациента до и после транспозиции яичка

Параметр	Значение параметра				
	Норма	До операции	Через 3 мес после операции	Через 6 мес после операции	Через 12 мес после операции
AMS, баллы	27–36	35	29	31	33
МИЭФ-5, баллы	0–13	6	22	21	21
Тестостерон, нмоль/л	11,0–33,5	12,5	11,9	14,1	12,1
Лютеинизирующий гормон, Ед/л	2,5–11,0	3,4	3,1	2,6	2,8
Фолликулостимулирующий гормон, Ед/л	1,6–9,7	4,2	4,5	7,9	10,3
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	0,25–3,50	0,90	—	—	1,10
Пролактин пмоль/л	60–510	231	—	—	243
Эстрадиол, пмоль/л	19,7–242,0	72,0	—	—	65,0

Через 3 мес после полного заживления ран пациент возобновил сексуальную активность, однако уменьшившийся в длине до 6 см половой член и недостаточная эротическая чувствительность не устраивали мужчину. В связи с этим в сентябре 2013 г. он вновь обратился Эндокринологический научный центр с настойчивой



Рис. 1. Вид культи полового члена до операции

просьбой воссоздать головку полового члена. Поскольку прошлая попытка реконструкции головки полового члена из мышечного аутолоскута закончилась неудачей, был выбран инновационный способ — неогланулопластика методом транспозиции яичка на питающей сосудистой ножке на апикальную часть кавернозных тел. После всестороннего обсуждения с пациентом возможных исходов планируемой операции и подписания информированного согласия был проведен следующий этап хирургического лечения.

Боковым разрезом мошонки мобилизовано левое яичко вместе с семенным канатиком и после подготовки реципиентной зоны фиксировано на апикальную часть кавернозных тел. Семенной канатик укрыт дубликатурой кожных лоскутов на дорсальной поверхности полового члена. Операция завершена трансплантацией свободного кожного лоскута на фасции транспозированного яичка. В мошонку установлен тестикулярный имплантат (рис. 2–4). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Половая активность возобновлена через 4 мес после полного заживления ран. Качество полового акта пациент оценивал как удовлетворительное. В течение первых 4 нед во время коитуса пациент ощущал слабые боли в паховой области слева, которые уменьшились через 2 мес после начала половой жизни. В дальнейшем частота по-



Рис. 2. Этап мобилизации яичка и семенного канатика



Рис. 3. Вид полового члена после фиксации яичка на апикальную часть кавернозных тел



Рис. 4. Вид полового члена через 10 дней после неогланулопластики

ловых актов составляла 1–2 раза в нед. Начиная с 3-го месяца половой активности дискомфорт при коитусе не возникал. Кроме того, пациент отмечал умеренную дополнительную сексуальную стимуляцию от соприкосновения неоголовки со стенками влагалища.

В ходе динамического наблюдения за пациентом в течение 1 года не было выявлено патологических отклонений, кроме повышения уровня фолликулостимулирующего гормона в крови. Динамика клиничко-биохимических показателей и онкомаркеров представлена в табл. 1, 2. При ультразвуковой доплерографии определен сохраненный артериальный кровоток в паренхиме транспозированного яичка. При магнитно-резонансной томографии хорошо визуализировались перемещенное яичко (неоголов-

Таблица 2. Динамика онкомаркеров до и после транспозиции яичка

Параметр	Значение параметра						
	Норма	До операции	Через 1 мес после операции	Через 3 мес после операции	Через 6 мес после операции	Через 9 мес после операции	Через 12 мес после операции
Фетопротеин α, мМЕ/мл	0–13,0	1,3	1,4	0,7	0,9	1,1	0,9
Хорионический гонадотропин человека β, мМЕ/мл	0–2,6	2,1	1,1	1,9	2,2	1,5	1,3
Простатический специфический антиген, нг/мл	0–4	0,3	0,2	0,4	0,3	0,2	0,3
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	125–220	157	126	132	112	98	115



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография транспозированного яичка через 8 мес после операции

ка полового члена), тестикулярный имплантат в мошонке (рис. 5).

Через 1 год после формирования неоголовки пациент вновь госпитализирован для проведения заключительного этапа лечения — уретропластики. Была выполнена одноэтапная уретропластика методом дорсальной вставки трансплантата из слизистой оболочки щеки и тубуляризации неоуретры с закрытием раневого дефекта ротированным скротальным кожно-фасциальным лоскутом (рис. 6). Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 4 нед восстановлено самостоятельное мочеиспускание и удалена цистостома (рис. 7).

Обсуждение

Выполнение данной нестандартной операции было обусловлено настойчивым желанием пациента иметь удовлетворительную половую функцию. При принятии решения мы учитывали возможный риск развития онкологического процесса в транспозированном яичке. Известно, что доля опухолей яичка составляет 1,0–1,5 % в структуре общей онкологической заболеваемости мужчин. В западных странах регистрируют 3–10 новых случаев заболевания в год на 100 тыс. мужского населения. Пик заболеваемости приходится на 3-й десяток жизни для несеминомы и на 4-й десяток жизни — для семиномы. Встречаются случаи семейного рака яичка, особенно среди родных братьев. К эпидемиологическим факторам риска развития опухолей яичка относятся крипторхизм, синдром Клайнфельтера, опухоли яичка в анамнезе ближайших родственников, наличие контралатеральной опухоли в яичке,



Рис. 6. Вид полового члена после этапа тубуляризации неоуретры с закрытием раневого дефекта кожно-фасциальным аутолооскутом из мошонки на питающей сосудистой ножке



Рис. 7. Мочеиспускание в положении стоя

а также бесплодие [10]. В нашем случае у пациента не выявлено ни одного классического фактора риска развития онкологического процесса в яичках при неотягощенной наследственности. При этом согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015) регулярная травматизация не рассматривается как фактор, предрасполагающий к возникновению онкологического процесса в яичке. До выполнения оперативного пособия с пациентом были детально обсуждены все риски возникновения онкологического процесса и периоперационные осложнения.

Мы продолжаем мониторинг состояния пациента по персонифицированному плану. На сегодняшний день польза скрининговых онкопоисковых программ не доказана, однако продемонстрировано, что стадия и прогноз заболевания непосредственно связаны с ранней диагностикой [9]. Поэтому пациенту было рекомендовано наблюдение в следующем

режиме: 1 раз в 3 мес в течение 1-го года после операции, 1 раз в 6 мес на 2-м году и далее 1 раз в год на протяжении всей жизни.

В результате хирургической коррекции у пациента восстановлена половая функция с возможностью удовлетворительного сексуального общения при сохранении семяизвержения, причем без дополнительного медикаментозного стимулирования. Необходимо подчеркнуть, что данный успешный результат лечения достигнут за счет комплексной реконструкции полового члена только аутоотканями и без проведения имплантации пенильных эндопротезов в кавернозные тела и/или неофаллопластики (рис. 8, 9).



Рис. 8. Окончательный вид полового члена в состоянии покоя



Рис. 9. Окончательный вид полового члена в состоянии эрекции

Заключение

Операция неогланулопластики транспозицией аутотестикула эффективна и безопасна (в краткосрочном периоде), а также позволяет улучшать психологическое состояние и сексуальную функцию пациента после ампутации полового члена.

Мы не нашли в литературе аналога выполненной операции и выражаем надежду, что предложенная технология не оставит равнодушными коллег и вызовет всестороннее обсуждение, а в дальнейшем, возможно, дополнит имеющийся арсенал реконструктивно-пластических операций, используемых для реконструкции полового члена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Djordjevic M.L., Palminteri E., Martins F. Male genital reconstruction for the penile cancer survivor. *Curr Opin Urol* 2014;24(4):427–33.
2. Perovic S.V., Djinovic R.P., Bumbasirevic M.Z. et al. Severe penile injuries: a problem of severity and reconstruction. *BJU Int* 2009;104(5):676–87.
3. Yachia D. Cosmetic and plastic penile surgery. In book: *Text Atlas of Penile Surgery*. CRC Press, 2007. Pp. 203–218.
4. Austoni E. Reconstructive surgery after treatment. In book: *Atlas of Reconstructive Penile Surgery*. 2010. Pp. 495–504.
5. Mazza O.N., Cheliz G.M. Glanduloplasty with scrotal flap for partial penectomy. *J Urol* 2001;166(3):887–9.
6. Belinky J.J., Cheliz G.M., Graziano C.A., Rey H.M. Glanduloplasty with urethral flap after partial penectomy. *J Urol* 2011;185:204–6.
7. Appiah K., Amoah G., Azorliade R. et al. Glanduloplasty with Oral Mucosa Graft following Total Glans Penis Amputation. *Case Rep Urol* 2014;2014:671303.
8. Shaeer O., El-Sebaie A. Construction of neoglans penis: a new sculpturing technique from rectus abdominis myofascial flap. *J Sex Med* 2005;2(2): 259–65.
9. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68(6): 1054–68.



**Комментарий редакционной коллегии к статье
Д.Г. Курбатова, С.А. Дубского, А.Е. Лепетухина, Р.Т. Алиева «Оригинальный способ
реконструкции головки полового члена методом транспозиции яичка»**

В статье представлен уникальный способ реабилитации пациента после перенесенной ампутации полового члена по поводу злокачественного новообразования.

В целях реконструкции дистального участка полового члена авторы применили метод транспозиции здорового яичка с последующей его фиксацией к апикальным частям кавернозных тел. Первый вопрос, который справедливо возникает у любого практикующего врача, — зачем? С другой стороны, если представить себя на месте пациента: на что готов каждый из нас ради сексуальной реабилитации, от которой в конечном итоге в значительной степени зависит качество жизни, особенно у молодых мужчин?

Существуют различные хирургические методы, применяемые в подобных ситуациях. В основном они включают в себя лигаментотомию, мобилизацию кавернозных тел, заместительную корпоропластику, фаллопротезирование и формирование головки различными кожными и слизистыми трансплантатами. В отдельных случаях при проксимальных ампутациях прибегают к формированию неофаллоса кожно-мышечным лоскутом. Усредненный индекс удовлетворенности этой группы пациентов как функциональными, так и эстетическими результатами операции достаточно низкий. В описанном случае уже была предпринята неудачная попытка реконструкции головки кожно-мышечным лоскутом, что заставило

врачей искать новые варианты хирургической реабилитации.

Публикация данной работы в нашем журнале не является пропагандой предложенного метода, и не следует его рассматривать в качестве руководства к действию у подобных пациентов. Напротив, предлагаем еще раз подробно изучить и проанализировать все «за» и «против» этой уникальной методики. Риск малигнизации из-за хронической травматизации яичка, высокая вероятность хронического болевого синдрома в послеоперационном периоде, необходимость предварительной квалифицированной психосексуальной экспертизы, сложность многоэтапного вмешательства и высокие риски неудачи обуславливают подробное обсуждение всех нюансов и этапов предполагаемого оперативного вмешательства с пациентом, не говоря уже о том, что подобные операции следует выполнять в специализированных центрах высококвалифицированными специалистами с большим опытом в реконструктивной хирургии.

В то же время мы поздравляем авторов с оригинальным решением сложной хирургической задачи, тем более, что основная цель достигнута: к настоящему моменту пациент вполне удовлетворен результатами проведенного лечения. Надеемся, что в будущем авторы предоставят нашим читателям данные по отдаленным результатам этого интересного клинического случая.

Сравнительная оценка хирургического лечения гипоспадии

А.Ч. Усупбаев, Р.Е. Кузебаев, Б.А. Рысбаев, Н.Ж. Садырбеков

Кафедра урологии и андрологии до- и последилового обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; Республика Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1

Контакты: Болот Асекович Рысбаев bolot_rysbaev@mail.ru

Введение. Гипоспадия является одним из распространенных и тяжелых пороков развития мочеполовой системы. Частота возникновения осложнений после лечения гипоспадии составляет $\geq 50\%$.

Материалы и методы. Был проведен анализ результатов оперативного лечения 96 пациентов с гипоспадией в возрасте 6–26 лет за период с 2004 по 2013 г. Критерии включения: мужской пол со стволовой, члено-мошоночной и мошоночной формами гипоспадии. В зависимости от метода выполняемой уретропластики пациенты были разделены на 3 группы.

Результаты. У больных 1-й группы, оперированных по методу буккальной уретропластики с применением герметичного непрерывного вворачивающегося шва, были получены удовлетворительные результаты лечения (осложнения возникли у 5 (16,6 %) пациентов). Наблюдали осложнения у 9 (25,7 %) больных 2-й группы, оперированных по методу Дюплея (Duplay), и у 7 (22,5 %) пациентов 3-й группы, оперированных по методу Русакова–Ландерера.

Заключение. Предложенная нами операция буккальной уретропластики с использованием герметичного непрерывного вворачивающегося шва значительно уменьшает послеоперационные осложнения. Данный метод можно с успехом применять при тяжелых формах гипоспадии.

Ключевые слова: уретропластика, гипоспадия, непрерывный вворачивающийся шов

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-45-49

Comparative assessment of surgical treatment for hypospadias

A.Ch. Usupbaev, R.E. Kuzebaev, B.A. Rysbaev, N.Zh. Sadyrbekov

Pre- and Postgraduate Training Department of Urology and Andrology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy;
1 Togolok Moldo St., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

Background. Hypospadias is one of the most common and severe malformations of the urogenital system. The incidence of complications is 50 % or more.

Materials and methods. The work is based on the analysis of results of surgical treatment of 96 patients aged 6–26 years from 2004 to 2013. Inclusion criteria were the men with a stem, and of stem scrotal scrotal hypospadias. Depending on the method performed urethroplasty patients were divided into 3 groups.

Results. Patients operated by the method of buccal urethroplasty with continuous screwed joint obtained satisfactory outcomes. Complications in group 1 patients occurred in 5 (16.6 %) patients. In group 2 operated by the method Duplay, complications in 9 (25.7 %) patients, in group 3 Rusakov–Landerer complications operated by the method was observed in 7 (22.5 %) patients.

Conclusions. We have proposed operation buccal urethroplasty using a continuous screw joint significantly reduces postoperative complications. This method of operation can be successfully used in severe forms of hypospadias.

Key words: urethroplasty, hypospadias, screwing a continuous seam

Введение

Гипоспадия – врожденный порок развития наружных половых органов и уретры, характеризующийся недоразвитием мочеиспускательного канала, соответствующей дистопией наружного отверстия уретры и сопровождающийся нарушением мочеиспускания и половой функции [1–3].

Гипоспадия является одной из распространенных аномалий мочеполовой системы. В последние 30 лет происходит рост частоты встречаемости данного порока почти на 1 % в год. В 1950–1960-х годах забо-

леваемость гипоспадией варьировала от 1:500 до 1:400 новорожденных мальчиков, в настоящее время – от 1:150 до 1:200 [4–7].

Ежегодно публикуется более 250 научных работ, посвященных данной патологии. Многие хирурги стремятся закончить оперативное лечение гипоспадии к моменту поступления ребенка в школу [8, 9].

В настоящее время лечение гипоспадии остается до конца не решенной проблемой. Известно более 300 различных методов оперативной коррекции этого порока. По данным отечественных и зарубежных хирур-

гов, осложнения в послеоперационном периоде достигают $\geq 50\%$ [10, 11].

Хирургическая коррекция гипоспадии ставит перед хирургом сложную задачу. Прежде всего, уретра должна быть герметичной, эластичной, легко растяжимой при эрекции, быть достаточного диаметра и длины и сохранять способность к росту по мере роста ребенка. Поэтому перед хирургом стоит проблема выбора пластического материала и метода его использования [12].

В последние десятилетия особое внимание уделяется применению в качестве аутотрансплантата слизистой оболочки ротовой полости (щеки, губы и языка).

Впервые слизистую оболочку ротовой полости для реконструктивной хирургии уретры в 1894 г. использовал русский хирург К.М. Сапежко [13, 14]. После него слизистую оболочку щеки не применяли в течение многих лет. В 1941 г. G. Humby опубликовал результаты коррекции лоскутом из слизистой оболочки губы рецидивного свища после пластики гипоспадии. В литературе до 1990-х годов практически не встречались публикации, посвященные буккальной уретропластике. С 1990-х годов многие хирурги для заместительной уретропластики начали широко использовать слизистую оболочку щеки. J. Ducett активно пропагандировал применение слизистой оболочки щеки для реконструкции уретры [15, 16].

Несмотря на множество существующих методов хирургического лечения гипоспадии, ни один из них не является идеальным. Многообразие форм гипоспадии, дефицит пластического материала значительно усложняют задачу выбора оптимального метода хирургического лечения этого тяжелого порока развития.

Материалы и методы

Был проведен анализ результатов оперативного лечения 96 пациентов с гипоспадией в возрасте 6–26 лет за период с 2004 по 2013 г. Критерии включения: мужской пол со стволовой, члено-мошоночной и мошоночной формами гипоспадии уретры. Все пациенты проходили обследование и лечение в Республиканском научном центре урологии Кыргызской Республики.

В зависимости от выбора пластического материала и типа выполненной операции больные были разделены на 3 группы: 1-я группа ($n = 30$) — пациенты, прооперированные по предложенному нами методу (буккальная уретропластика с применением герметичного непрерывного вворачивающегося шва), 2-я ($n = 35$) — больные, прооперированные по методу Дюплея (Duplay) и 3-я ($n = 31$) — пациенты, которым произведена пластика уретры по Русакову–Ландереру (табл. 1). Средний возраст пациентов с гипоспадией в 1-й группе составил $15,0 \pm 1,3$ года, во 2-й группе — $10,0 \pm 1,5$ года и в 3-й — $8,0 \pm 2,0$ года.

Предоперационное обследование пациентов не отличалось от общепринятых исследований для плановых хирургических вмешательств. В послеоперационном периоде проведены уродинамические исследования и ретроградная уретрография. Больным, которым предстояла операция буккальной уретропластики, была назначена консультация у стоматолога.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от оперативного вмешательства

Группа	Метод операции	Число больных, n (%)
1-я	Буккальная уретропластика (уретропластика с использованием слизистой оболочки полости рта)	30 (31,2 %)
2-я	Операция по Дюплею	35 (36,4 %)
3-я	Операция по Русакову–Ландереру	31 (32,2 %)

Ход операции буккальной уретропластики с применением герметичного непрерывного вворачивающегося шва. Под эндотрахеальным наркозом выполняют продольный кожный разрез на вентральной поверхности полового члена по срединной линии с окаймлением свищевого хода. Тщательно удаляют рубцовую ткань при ее наличии в уретральной площадке. После мобилизации уретральной площадки формируют туннель путем выкраивания полоски и 2 линейными параллельными разрезами в белочной оболочке с расстоянием 1,5 см между ними. Далее производят забор слизистой оболочки щеки при необходимости с переходом в нижнюю или верхнюю губу. Разметку границ трансплантата выполняют с помощью маркера. Основным ориентиром границы трансплантата является устье околоушной железы, которое располагается на уровне 2-го большого коренного зуба. Для облегчения препарирования трансплантата перед забором производят инъекцию в подслизистый слой 0,9 % физиологического раствора с адреналином 1:100 000. Для забора буккального трансплантата по его углам накладывают лигатурные держатели и выполняют препарирование трансплантата. Дефект слизистой оболочки щеки ушивают непрерывным кетгутовым швом (4–0). Выделенный трансплантат растягивают и удаляют излишки жировой ткани со стороны подслизистого слоя. Далее на уретральном катетере приготовленный буккальный лоскут фиксируют к тоннелю с 2 сторон герметичным непрерывным вворачивающимся швом (викрил 5–0). Затем буккальный лоскут сверху укрывают фасцией полового члена (фасция Бака). Операцию заканчивают послойным ушиванием раны и наложением асептической глицириновой повязки. Ход операции буккальной уретропластики показан на рис. 1, 2.

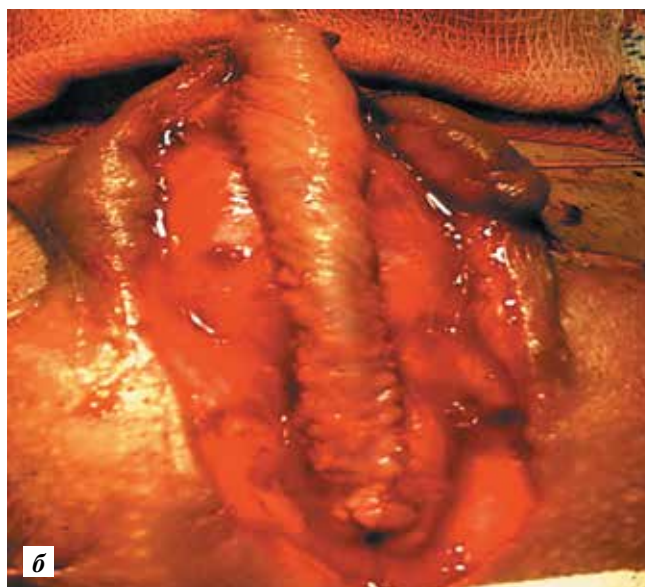


Рис. 1. Пациент Б., 19 лет, с члено-мошоночной формой гипоспадии: а — забор слизистой оболочки щеки; б —буккальная уретропластика с применением непрерывного вворачивающегося герметичного шва

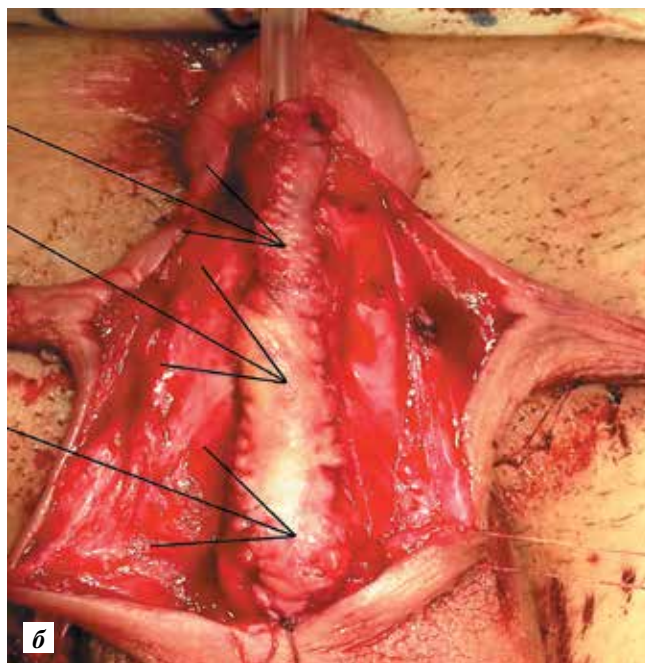
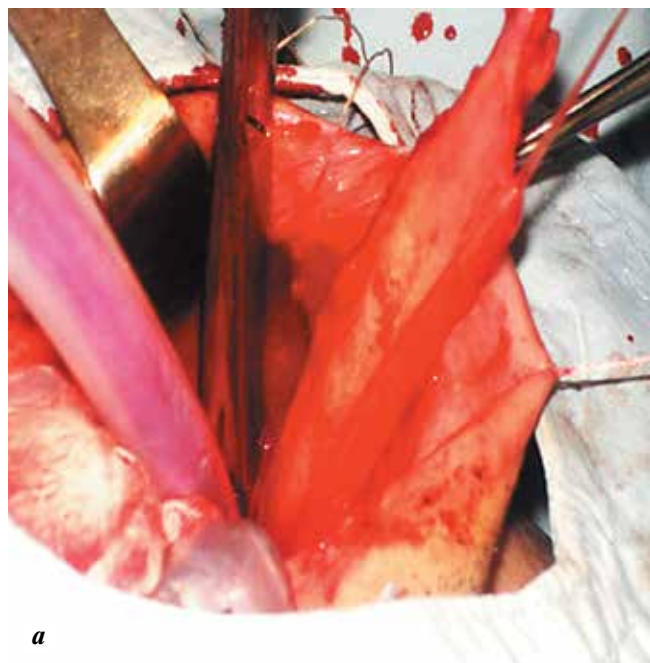


Рис. 2. Пациент К., 22 лет, со стволовой формой гипоспадии: а — забор слизистой оболочки щеки; б —буккальная уретропластика с применением непрерывного вворачивающегося герметичного шва

Анализ результатов оперативного лечения

Оценку результатов уретропластики на основании данных урофлоуметрии и ретроградной уретрографии проводили в раннем (через 1 и 6 мес после операции) и в отдаленном (через 1 год после операции) послеоперационных периодах.

Пациентам, у которых возникли послеоперационные осложнения, уродинамические исследования до коррекции осложнений не выполняли. По данным

урофлоуметрии максимальная скорость мочеиспускания во всех 3 группах пациентов соответствовала нормальным значениям. Уродинамическое исследование проводили через 1, 6 и 12 мес после операции (табл. 2).

Через 1 мес после операции пациентам, у которых не наблюдали послеоперационных осложнений, выполняли ретроградную уретрографию (рис. 3). При заполнении уретры контрастным веществом на всем протяжении у пациентов всех 3 групп сужения и де-

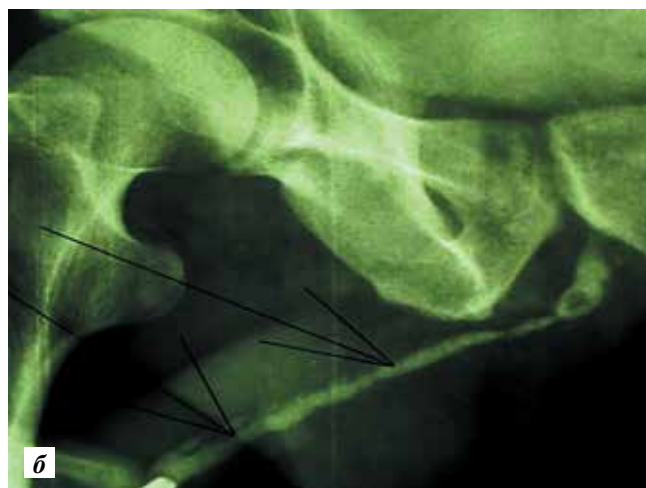
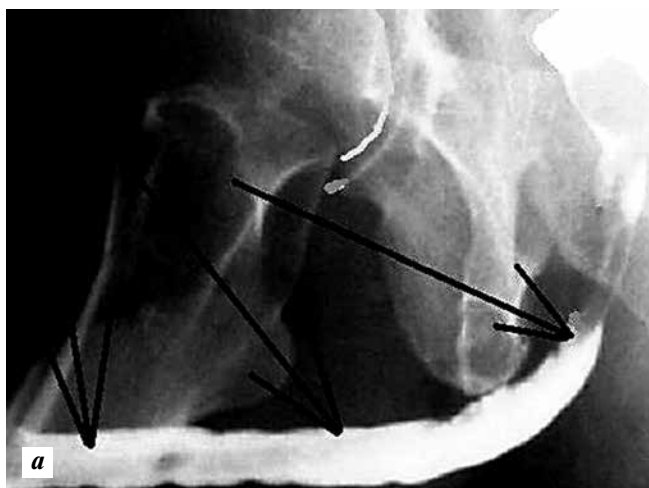


Рис. 3. Ретроградная уретрография пациента Б., 19 лет, с члено-мошоночной формой гипоспадии (а); пациента К., 22 лет, со стволовой формой гипоспадии (б)

Таблица 2. Значения максимальной скорости мочеиспускания, мл/с

Группа	Через 1 мес после операции	Через 6 мес после операции	Через 12 мес после операции
1-я	17,3 ± 4,7	16,0 ± 4,5	15,1 ± 2,3
2-я	13,4 ± 2,7	12,9 ± 4,3	12,4 ± 1,0
3-я	14,0 ± 2,0	13,0 ± 1,5	13,4 ± 1,1

Таблица 3. Характер послеоперационных осложнений

Осложнение	Число пациентов, n (%)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Уретрит	2 (6,6 %)	2 (5,7 %)	1 (3,2 %)
Свищи уретры	2 (6,6 %)	5 (14,2 %)	3 (9,6 %)
Рост волос в уретре	—	—	2 (6,4 %)
Расхождения краев раны	1 (3,3 %)	2 (5,7 %)	1 (3,2 %)
Всего	5 (16,6 %)	9 (25,7 %)	7 (22,5 %)

факты наполнения не обнаружены, проходимость мочеиспускательного канала удовлетворительная.

Большая часть осложнений возникла в течение 6 мес в послеоперационном периоде. Основными осложнениями были свищи уретры, расхождения краев раны, рост волос в просвете уретры, уретрит (табл. 3).

Оптимальные результаты были получены при операции буккальной уретропластики с применением герметичного непрерывного вворачивающегося шва. В этой группе пациентов осложнения возникли у 16,6 %. Буккальный лоскут — доступный пластический материал, устойчивый к инфекциям и совместимый с влажной средой. Слизистая оболочка не содержит волос и устойчива к растяжению.

Значительное количество осложнений (25,7 %) наблюдали при операции по методу Дюплея. По нашему мнению, главным недостатком этой операции является то, что редко удается сформировать уретру без натяжения кожных лоскутов, покрывающих сформированный отдел уретры, при этом сдавливаются кровеносные и лимфатические сосуды, в результате чего развивается отек тканей, краевой некроз и возникают осложнения.

В 3-й группе осложнения наблюдали у 22,5 % пациентов. Наиболее характерным из них было оволосение неоуретры вследствие роста волос на коже мошонки в пубертатном возрасте.

Заключение

Клинические испытания показали, что буккальная уретропластика с использованием герметичного непрерывного вворачивающегося шва позволяет значительно уменьшить послеоперационные осложнения. Данный метод можно с успехом применять при проксимальных формах гипоспадии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Быков И.М. Пластика уретры при гипоспадии у детей. Урология и нефрология 1987;(3):19–21. [Bykov I.M.

Uretra plastics at children's hypospadias. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1987;(3):19–21. (In Russ.).]

2. Русаков В.И. Хирургия мочеиспускательного канала. М.: Медицина, 1991. 267 с. [Rusakov V.I. Urinary

- tract surgery. Moscow: Meditsina, 1991. 267 p. (In Russ.).
3. Володько Е.А. Хирургическая тактика при гипоспадии у детей с нарушением формирования пола. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 28 с. [Volod'ko E.A. Surgical tactics at hypospadias at children with sex formation disorders. Thesis ... of the doctor of medical sciences. Moscow, 2006. 28 p. (In Russ.).]
 4. Рудин Ю.Э. Способ одномоментной коррекции проксимальной гипоспадии деэпителизированным лоскутом крайней плоти. Урология 2002;(5):28–32. [Rudin Yu.E. Method of the single-step correction of the proximal hypospadias with the de-epithelized foreskin graft. Urologiya = Urology 2002;(5):28–32. (In Russ.).]
 5. Макажанов М.А. Гипоспадия. Хирургическая коррекция. Здравоохранение Таджикистана 2011;(3):204–5. [Makazhanov M.A. Hypospadias. Surgical correction. Zdravookhranenie Tadjikistana = Healthcare if Tadjikistan 2011;(3):204–5. (In Russ.).]
 6. Савченко Н.Е. Гипоспадия и гермафродитизм. Минск: Беларусь, 1974. 189 с. [Savchenko N.E. Hypospadias and hermaphroditism. Minsk: Belarus', 1974. 189 p. (In Russ.).]
 7. Springer A., Reck C.A., Huber C., Horcher E. Online hypospadias support group data analysis. J Pediatr Surg 2011;46(3):520–4.
 8. Люлько А.В. Гипоспадия. Хирургическая андрология 2005;(4):144–501. [Lul'ko A.V. Hypospadias. Khirurgicheskaya andrologiya = Surgical Andrology 2005;(4):144–501. (In Russ.).]
 9. Файзулин А.К., Прокопьев В.М., Федорова Е.В., Демин Н.В. Лечение уретральных свищей у детей с использованием аллогенных фибробластов. Урология 2008;(2):53–5. [Fayzulin A.K., Prokop'ev V.M., Fedorova E.V., Demin N.V. Treatment of urethral fistulas at children with use of allogenic fibroblasts. Urologiya = Urology 2008;(2):53–5. (In Russ.).]
 10. Рудин Ю.Э. Модификация одномоментной пластики уретры по HODGSON-3 при лечении проксимальной гипоспадии у мальчиков. Урология 2000;(6):41–7. [Rudin Yu.E. Modification of the single-step urethra plastic by HODGSON-3 at the treatment of proximal hypospadias at boys. Urologiya = Urology 2000;(6):41–7. (In Russ.).]
 11. Snodgrass W., Macedo A., Hobeke P., Mouriquand P.D. Hypospadias dilemmas: a round table. J Pediatr Urol 2011;7(2):145–57.
 12. Tavakkoli Tabassi K., Mohammadi K. Tunica vaginalis flap as a second layer for tubularized incised plate urethroplasty. J Pediatr Urol 2010;7(4):254–7.
 13. Курбатов Д.Г. Буккальная уретропластика. Иллюстрированный атлас операций. М., 2009. 91 с. [Kurbatov D.G. Buccal urethroplasty. Illustrated atlas of operations. Moscow, 2009. 91 p. (In Russ.).]
 14. Korneyev I., Ilyin D., Schultheiss D., Chapple C. The first oral mucosal graft urethroplasty was carried out in the 19th century: the pioneering experience of kirill sapezhko (1857–1928). Eur Urol 2012;62(4):624–7.
 15. Irani D., Hekmati P., Amin-Sharifi A. Results of buccal mucosal graft urethroplasty in complex hypospadias. Urol J 2005;2(2):111–4.
 16. Stein R. Hypospadias. Eur Urol Suppl 2012;11:33–45.

Комментарий редакционной коллегии к статье

А.Ч. Усупбаева, Р.Е. Кузебаева, Б.А. Рысбаева, Н.Ж. Садырбекова «Сравнительная оценка хирургического лечения гипоспадии»

В начале статьи авторы приводят необходимые критерии для создания искусственной уретры при проксимальных формах гипоспадии: герметичность, эластичность, легкая растяжимость при эрекции, достаточные диаметр и длина для сохранения способности к росту. Совершенно справедливо определяется основная задача при создании уретральной трубки — выбор пластического материала и метод его использования.

Применение трансплантата из слизистой оболочки ротовой полости действительно широко распространено в хирургии восстановления уретры. Но в подавляющем большинстве случаев эту пластику при гипоспадии выполняют для закрытия дефектов (> 1–2 см), возникших после предшествующих операций, когда уже имеется дефицит кожи ствола и/или рубцовые изменения кожной поверхности. Широко данный метод распространен и в комбинации с кожной лоскутной пластической хирургией.

По нашему мнению, для первичного создания искусственной уретры при проксимальных формах гипоспадии оптимально использовать кожные лоскуты с сохраненным кровоснабжением. Эти вмешательства и их модификации базируются на одномоментных ме-

тодиках Hodgson, Duckett, onlay-tube или двухэтапных операциях типа Bracka. По данным российских и зарубежных урологов, целесообразность применения этих техник оперативного пособия при коррекции проксимальных форм гипоспадии подтверждается хорошими результатами лечения и снижением количества осложнений до 5–10 %.

Кроме того, выздоровление при гипоспадии — получение оптимального не только функционального, но и косметического результата: половой член прямой, меатальное отверстие уретры находится в центре головки. По описанию метода и фотографиям операции, приведенным авторами в статье создается впечатление, что гланулопластика не выполнялась, и уретра достигала только венечной борозды. Но, возможно, такое мнение сформировалось из-за отсутствия достаточной информации в статье.

По нашему мнению, несмотря на спорное и неоднозначное содержание статьи, мы считаем, что она может вызвать интерес в научном и практическом плане, и поэтому приглашаем всех специалистов, занимающихся проблемой гипоспадии, высказать на страницах журнала свои суждения по данному вопросу.

Репродуктивное здоровье мужчин, проживающих в различных условиях Республики Кыргызстан

А.Ч. Усупбаев¹, К.Н. Стамбекова¹, Б.А. Рысбаев¹, Асилбек уулу Урмат², У.Н. Турдумаматов¹, З.З. Мамедов¹

¹Кафедра урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; Республика Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1;

²кафедра специализированной хирургической помощи Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации; Республика Кыргызстан, 720010, Бишкек, ул. Боконбаева, 144 А

Контакты: Болот Асекович Рысбаев bolot_rysbaev@mail.ru

Приведены данные обследования 877 мужчин, обратившихся по поводу бесплодия в браке. У 381 (43,4 %) мужчин сопутствующих патологий не выявлено, у 187 (21,3 %) обнаружены воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, у 77 (8,8 %) — варикоцеле, у 42 (4,8 %) — врожденные аномалии, 30 (3,4 %) пациентов перенесли операции на уретре, у 26 (3,0 %) мужчин выявлены колопроктологические заболевания, у 24 (2,7 %) — эндокринная патология, и 22 (2,5 %) пациента находились на гемодиализе.

Ключевые слова: мужское бесплодие, фактор риска, репродуктивное здоровье, фертильность, спермограмма

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-50-52

Reproductive health of males living under different conditions of the Kyrgyz Republic

A.Ch. Usupbaev¹, K.N. Stambekova¹, B.A. Rysbaev¹, Asilbek uulu Urmat², U.N. Turdumamatov¹, Z.Z. Mamedov¹

¹Pre- and Postgraduate Training Department of Urology and Andrology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; 1 Togolok Moldo St., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic;

²Department of Specialized Surgical Care, Kyrgyz State Medical Institute for Advanced Training and Retraining; 144 A Bokonbaeva St., Bishkek, 720010, Kyrgyz Republic

We report the results of study included 877 men who applied for infertility in married. The examination of associated diseases is not identified in 381 (43.4 %) men, revealed: infection of the genitourinary system — 187 (21.3 %), varicocele — 77 (8.8 %), congenital anomalies — 42 (4.8 %), surgical procedures of urethra in anamnesis — 30 (3.4 %), men with bowel and rectal diseases — 26 (3.0 %) men, endocrine pathology — 24 (2.7 %), patients following hemodialysis — 22 (2.5 %).

Key words: male infertility, risk factor, the reproductive health, fertility, semen analysis

Введение

В мире отмечается устойчивая тенденция к снижению качества репродуктивного здоровья (РЗ) мужчин, которое является важной частью физического и эмоционального состояния на протяжении всей жизни [1–3]. Необходимо изучать причины этого снижения, а также определять нормативы РЗ в новых условиях жизни [4, 5].

В настоящее время состояние РЗ мужчин Республики Кыргызстан (РК) — важнейшая государственная проблема, так как в стране создалась неблагоприятная обстановка на фоне экономического и экологического кризисов со снижением рождаемости и ростом смертности. Вызывает тревогу тенденция увеличения числа больных с врожденными и приобретенными уроандрологическими заболеваниями вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека и болезней, передающихся половым путем.

В РК решение этой проблемы является моральным долгом государства перед населением. В настоящее время у нас имеется достаточно инструментов для определения критериев РЗ: система клинического распознавания состояния РЗ, система определения гормонального фона, спермограммы и маркеров генов сперматогенеза (делеции Y-хромосомы).

Цель исследования — определение факторов риска для РЗ у мужчин, проживающих в различных условиях РК и обратившихся по поводу бесплодия в браке.

Материалы и методы

Проведен анализ данных 877 мужчин в возрасте 18–56 лет (средний возраст $31,4 \pm 5,6$ года), проживающих в РК и обратившихся по поводу бесплодия в браке в Республиканский научный центр урологии и андрологии Национального госпиталя в период с 2010

по 2016 г. Обследование включало: анонимное и добровольное анкетирование с заполнением опросника кафедральной разработки, исследование спермограммы с оценкой по критериям Всемирной организации здравоохранения, исследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем, определение маркера сперматогенеза (делеция Y-хромосомы) — фактора азооспермии (azoospermia factor, AZF), ультразвуковое исследование предстательной железы, семенных пузырьков и органов мошонки, исследование биохимических параметров сыворотки крови и гормонов, общие анализы крови и мочи, флюорографию. При наличии показаний назначали консультацию врачей других специальностей.

Результаты и обсуждение

Из 877 обследованных мужчин 545 (62,1 %) живут в селе, 332 (37,9 %) — в городе; следует отметить, что 292 (33,9 %) мужчины не работают.

У 381 (43,4 %) пациента сопутствующих патологий не выявлено, у 187 (21,3 %) обнаружены воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, у 77 (8,8 %) — варикоцеле, у 42 (4,8 %) — врожденные аномалии, 30 (3,4 %) пациентов перенесли операции на уретре, у 26 (3,0 %) мужчин выявлены колопроктологические заболевания, у 24 (2,7 %) — эндокринная патология, и 22 (2,5 %) пациента находились на гемодиализе.

Мы выявили факторы, негативно влияющие на сперматогенез, такие как внешняя среда и привычные интоксикации (рис. 1). Частый прием алкоголя (≥ 2 раз

в месяц) отмечен во всех возрастных группах: большинство ($n = 39$) — в возрасте 40–49 лет и меньшее число — в возрасте до 30 лет. Число курящих пациентов в 2 раза превышало число мужчин, употребляющих алкоголь. Следует отметить, что мужчины в возрасте до 40 лет, проживающие в южных регионах, употребляли насвай — некурительное табачное средство (табак с гашеной известью), а также имели контакт с пестицидами, связанными с возделыванием различных культур. Мужчины более старшего возраста принимали антидепрессанты и седативные средства, а молодого — в основном анаболические и гормональные препараты. В условиях негативных физических факторов (температура, краска, вибрация, облучение, газы) работали 77 (8,8 %) мужчин. Ежедневно пользовались Wi-Fi 113 (12,9 %) пациентов, в основном в возрасте до 30 лет. Проживают в условиях хвостохранилищ урановых рудных отходов 61 (7 %) мужчина. «Сидячий» образ жизни — у 111 (12,7 %) мужчин. Сочетанное воздействие более 2 факторов выявлено у 432 (49,2 %) пациентов.

При анализе спермограмм и гормонального фона мужчин олигоспермия (< 20 млн/мл сперматозоидов) выявлена у 293 (33,4 %) обследованных пациентов, снижение общей подвижности сперматозоидов (при норме > 32 %) — у 235 (26,89 %) и уменьшение объема эякулята ($\leq 1,5$ мл) — у 2 % мужчин, в том числе у больных с колопроктологическими заболеваниями (геморрой, колит, сигмоидит и заболевания прямой кишки). При этом снижение показателей спермограммы обнаружено и у мужчин, не имеющих заболеваний и аномалий репродуктивной системы (рис. 2). Некроспермия

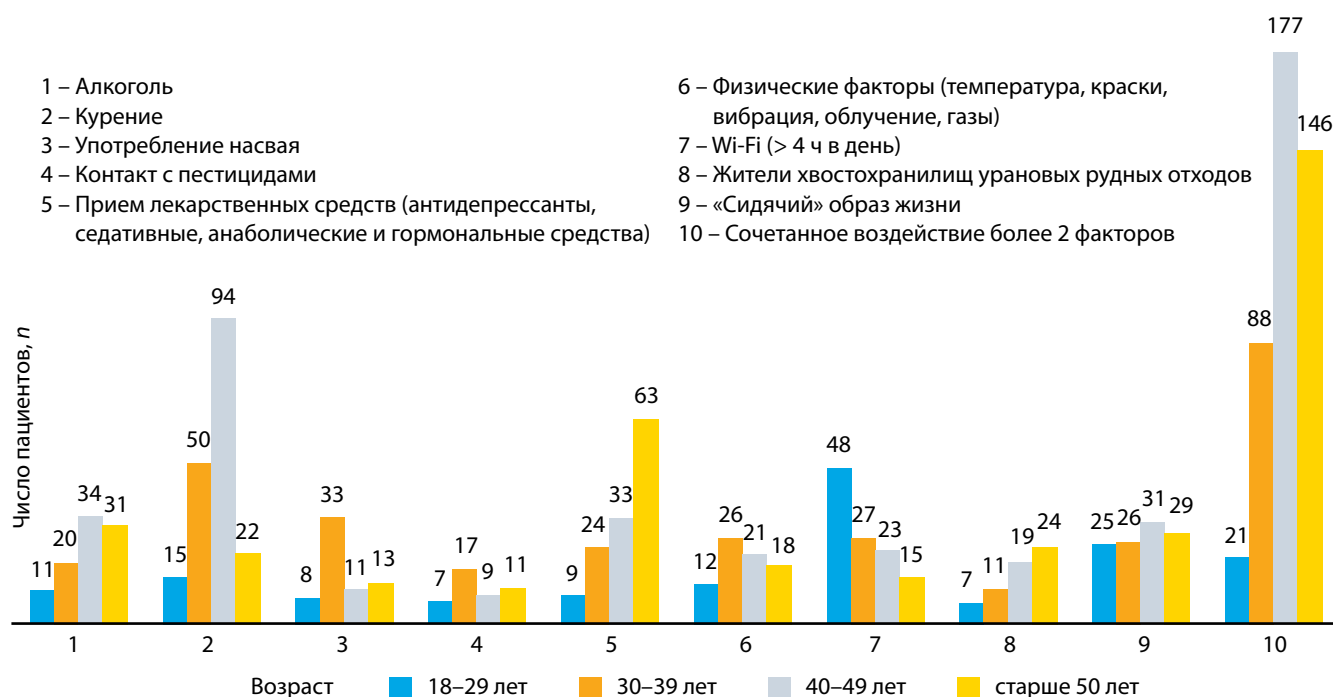


Рис. 1. Показатели выявленных факторов, негативно влияющих на сперматогенез ($n = 877$)



Рис. 2. Показатели фертильности мужчин, обратившихся по поводу бесплодия

выявлена у 2 % пациентов, в основном проживающих в хвостохранилищах урановых рудных отходов и больных, находящихся на гемодиализе. Отсутствие сперматозоидов в эякуляте обнаружено у 4,32 % мужчин, в большинстве случаев перенесших операции на уретре. У 120 (13,7 %) больных была отмечена нормоспермия.

Среди них были отобраны 25 мужчин с идиопатическим бесплодием, у которых по данным исследования AZF-фактора (делеция Y-хромосомы) были получены отрицательные результаты, хотя мы ожидали, что результаты этого исследования могли дать представление о распространении полиморфных вариантов микроделений в популяции. По данным литературы, в настоящее время нет достоверных сведений о негативном влиянии AZF-микроделений на частоту оплодотворения.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить наиболее часто встречаемые факторы, негативно влияющие на качество сперматогенеза мужчин, проживающих в РК. Было отмечено существенное снижение репродуктивного потенциала у больных, перенесших оперативное лечение на уретре, мужчин, находящихся на гемодиализе, пациентов с колопроктологическими заболеваниями и мужчин, проживающих в условиях захоронения урановых рудных отходов. Полученные результаты соответствуют ситуации в целом в мире и требуют принятия комплексной программы для решения проблемы сохранения мужского РЗ. Данная программа должна предусматривать не только диспансеризацию и мониторинг РЗ мужского населения страны, но и проведение мероприятий по преодолению факторов риска и улучшению РЗ мужчин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агасаров Л.Г., Гурцкой Р.А. Традиционная медицина в улучшении качества мужского здоровья. Традиционная медицина 2009;(2):27–31. [Agasarov L.G., Gurtskoy R.A. Traditional medicine in the improvement of men's health quality. Traditsionnaya meditsina = Traditional medicine 2009;(2):27–31. (In Russ.)].
2. Билич Г.Д. Мужчина в XXI веке. В кн.: Мужское здоровье и долголетие. М., 2008. С. 23–25. [Bilich G.D. Man in the XXI century. In book: Men's health

- and longevity. Moscow, 2008. Pp. 23–25. (In Russ.)].
3. Осадчук Л.В., Клешев М.А., Гуторова Н.В. и др. Исследование мужской фертильности и гормонального статуса у населения европейского и азиатского севера РФ. В кн.: Научные труды III съезда физиологов СНГ. Ялта (Украина), 2011. С. 182. [Osadchuk L.V., Kleshchev M.A., Gutorova N.V. et al. Studies of men's fertility and of the hormonal status at the population of the European and

- Asiatic North of the RF. In book: Scientific works of the III congress of CIS physiologists. Yalta (Ukraine), 2011. P. 182. (In Russ.)].
4. Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S. et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010;16(3):231–45.
5. Handelsman D.J., Cooper T.G. Afterword to semen analysis in 21st century medicine special issue in asian journal of andrology. Asian J Androl 2010;12(1):118–23.



Связь биохимических параметров эякулята с характеристиками сперматозоидов

В.В. Евдокимов¹, С.А. Голованов¹, Ш.А. Сатыбалдыев², В.Б. Туровецкий³, Е.В. Шмальгаузен⁴, В.И. Муронец⁴

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4;

²«Кыргызский НИИ курортологии и восстановительного лечения» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Республика Кыргызстан, 722165, Чуйская обл., Аламудунский район, с. Таш-Дебе, ул. Больничная, 23;

³кафедра биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, корп. 12;

⁴НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

Контакты: Валерий Васильевич Евдокимов vvevdok@mail.ru

Одной из важнейших характеристик сперматозоидов, определяющих способность к оплодотворению, является их подвижность. Энергия для движения клеток производится в ходе гликолиза. Окисление фермента гликолиза специфической глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДс) в присутствии перекиси водорода (1 мкмоль) приводит к снижению подвижности сперматозоидов. В данной работе было исследовано влияние низких концентраций перекиси водорода (10 и 100 мкмоль) на активность фермента ГАФДс и подвижность сперматозоидов. Показано, что в указанных концентрациях перекись водорода приводит к увеличению общей и активной подвижности сперматозоидов на 11 и 19 % соответственно и повышению активности фермента ГАФДс на 24 %. Возможно, низкие концентрации перекиси водорода стимулируют систему антиоксидантной защиты клетки. Наряду с изменением подвижности сперматозоидов в другой серии работы определяли содержание биохимических компонентов эякулята при заболеваниях мужских половых органов: варикоцеле и хроническом простатите. При сравнении с контрольной группой доноров спермы в группе пациентов с варикоцеле отмечено достоверное снижение концентрации ферментов аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и холинэстеразы. Остальные биохимические показатели существенно не отличались от показателей контрольной группы. Такой же уровень биохимических параметров отмечен и в группе больных хроническим простатитом. При наблюдении в эксперименте через 24 ч инкубации при комнатной температуре обнаружено снижение концентрации общего белка и глюкозы на 24 и 33 % соответственно. Концентрация ионов в спермоплазме существенно не изменялась. При этом подвижность сперматозоидов через 24 ч падала и составляла для общей подвижности 41 %, для активной подвижности 30 % от исходного уровня.

Вероятно, что физиологическая роль биохимических компонентов эякулята связана с поддержанием подвижности сперматозоидов при нахождении их в женских половых путях.

Ключевые слова: сперматозоид, подвижность, биохимия эякулята, специфическая глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-53-60

Association of the biochemical parameters of ejaculate with the characteristics of spermatozoa

V.V. Evdokimov¹, S.A. Golovanov¹, Sh.A. Satybaldyev², V.B. Turovetskiy³, E.V. Shmal'gauzen⁴, V.I. Muronets⁴

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia;

²Kyrgyz Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 23 Bol'ichnaya St., Settlement Tash-Debe, Region Alamudunskiy, Region Chuyskaya, 722165, Kyrgyz Republic;

³Department of Biophysics, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia;

⁴A.N. Belozerskiy Research Institute of Physicochemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow, 119992, Russia

Motility is one of the most important characteristics of spermatozoa that determine their fertilization ability. Energy for cell movement is produced through glycolysis. Oxidation of the glycolytic enzyme glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in the presence of hydrogen peroxide (10^{-3} mole) results in decreased sperm motility. This study investigated the impact of low hydrogen peroxide concentrations (10^{-4} and 10^{-5} mole) on GAPDH activity and sperm motility. Hydrogen peroxide in the above concentrations was shown to lead to an increase in total and active sperm motility by 11 and 19 %, respectively; and to simultaneously enhance GAPDH activity by 24 %. It may be that low hydrogen peroxidase concentrations stimulated the cellular antioxidant system. Along with altered sperm motility in another series of the investigation, the investigators determined the level of the biochemical components of ejaculate in different male genital diseases, such as varicocele and chronic prostatitis. Comparison of the sperm obtained from control donors and patients with varicocele showed a significant drop in the concentration of the enzymes aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and cholinesterase. The other bio-

chemical parameters of sperm did not substantially differ from those in the control group. The same level of biochemical parameters was also noted in the patients with chronic prostatitis. At 24 hours after incubation at room temperature, there were 24 and 33 % reductions in the concentrations of total protein and glucose, respectively. The concentration of ions in the sperm was considerably unchanged. At the same time following 24 hours, the motility of spermatozoa fell and their total and active motility was 41 and 30 % of the 100 % baseline level, respectively. The physiological role of the biochemical components of ejaculate is likely to be related to the maintained motility of spermatozoa when the latter are present in the female genital tract.

Key words: spermatozoon; motility; biochemistry of ejaculate; specific glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

Введение

В последнее десятилетие отмечено нарушение подвижности сперматозоидов человека. Это один из основных параметров, определяющих фертильность эякулята, обуславливает негативное влияние мужского фактора в бесплодных браках [1–4]. Установлено, что биохимические элементы эякулята в определенной степени отражают уровень фертильности [5–8], а изменения содержания биохимических веществ в эякуляте — состояние сперматогенеза при различных заболеваниях репродуктивных органов [9, 10]. Однако существование биологической и физиологической взаимозависимости этих параметров не всегда удается выявить ввиду временного и локального их разделения (синтез веществ и сперматозоидов осуществляется в разных органах: в тестикулах, предстательной железе, везикулах).

Известно, что основными продуцентами белков, ферментов и ионов являются клетки Сертоли, клетки Лейдига, секреторный эпителий предстательной железы и семенных пузырьков, клетки придатков яичек, лимфоциты и другие клетки. Происхождение отдельных биохимических элементов вполне определено, однако функция и взаимодействие этих веществ недостаточно изучены.

Цель работы — установить наличие связи подвижности сперматозоидов с биохимическими параметрами эякулята при исследовании этих показателей при заболеваниях половых органов *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы

Эякулят пациентов с варикоцеле и хроническим простатитом (ХП) был получен и исследован по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 4-го издания [11]. Стандартный анализ эякулята проводили на световом микроскопе ($\times 400$). Изучение изменений подвижности сперматозоидов по разным скоростям осуществляли с помощью автоматического анализатора СА-500 (Биола, Россия). Содержание биохимических компонентов спермоплазмы определяли на биохимическом анализаторе ADVIA 1200 (Bayer, Германия) с набором растворов той же фирмы. Эякулят центрифугировали 20 мин при 1500 об/мин, отбирали 1 мл супернатанта, в котором через 1, 3 и 24 ч инкубации образцов при комнатной температуре 20–22 °С определяли содержание биохимических компонентов и подвижность сперматозоидов. В образцах эякулята

измеряли активность фермента специфической глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДс), как описано в работе [12].

Статистическую обработку результатов проводили по программе Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий использовали W-критерий Вилкоксона, применяемый для непараметрических измерений.

Результаты и обсуждение

Были обследованы пациенты с патологией органов репродуктивной системы: ХП вне обострения ($n = 13$) и варикоцеле ($n = 13$). Возраст пациентов 20–45 лет. В контрольную группу вошли мужчины с нормозооспермией без патологии ($n = 15$) в том же возрастном интервале.

В табл. 1 представлены результаты измерений биохимических показателей эякулята в динамике при нормозооспермии. Через 1 ч отмечено незначительное изменение в сторону снижения 11 параметров, остальные сохранялись на исходном уровне. Через 3 ч наблюдения снижались значения тех же параметров, но без критерия достоверности. Через 24 ч наблюдения достоверное снижение выявлено по 2 параметрам: содержание общего белка и глюкозы (на 24 и 33 % соответственно). Также были снижены концентрации фосфора (на 57 %), магния (на 15 %), лактатдегидрогеназы (на 17 %), холинэстеразы (на 10 %). Незначительно повышены уровни натрия, хлора и С-реактивного белка (на 4,4 и 9 % соответственно). При этом обнаружено, что концентрация ионов натрия значительно превосходит суммарное содержание других 5 ионов: исходно — 126,7 и 91,4 ммоль, через 3 ч — 128,3 и 82,1 ммоль, через 24 ч — 131,0 и 85,4 ммоль соответственно. Отмечено некоторое повышение концентрации натрия и снижение остальных ионов через 24 ч (104 и 93 % соответственно по отношению к исходному уровню). Первоначальное соотношение калия и натрия было 4,2, через 24 ч — 4,4. Исходное соотношение натрия к другим ионам составляло 138 %, через 3 ч — 156 %, через 24 ч — 154 %.

Снижение концентрации общего белка, вероятно, связано с процессом протеолиза, действием протеолитических ферментов. Было установлено, что в процессе разжижения эякулята происходит деградация белков с высокой молекулярной массой до олигопептидов с низкой молекулярной массой [13, 14]. Также было

Таблица 1. Суточная динамика биохимических параметров сперматозоидов при нормоспермии

Параметр	Исходно	Через 1 ч	Через 3 ч	Через 24 ч	p
Калий, ммоль	30,0 ± 5,5	31,9 ± 5,0	27,7 ± 6,6	29,8 ± 4,8	0,9
Натрий, ммоль	126,7 ± 6,2	126,6 ± 4,6	128,3 ± 7,6	131,0 ± 7,5	0,2
Хлор, ммоль	39,0 ± 4,5	41,0 ± 5,4	41,1 ± 7,0	40,8 ± 6,9	0,5
Кальций, ммоль	6,7 ± 1,0	6,6 ± 0,5	6,0 ± 1,4	6,5 ± 0,9	0,7
Фосфор, ммоль	15,3 ± 12,0	5,1 ± 2,2	4,4 ± 2,1	5,4 ± 3,0	0,2
Магний, ммоль	3,4 ± 1,3	3,0 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,2	0,2
Общий белок, г/л	42,0 ± 0,9	35,5 ± 6,5	38,7 ± 8,2	32,0 ± 9,6	0,05
Альбумин, г/л	6,5 ± 1,4	6,3 ± 0,9	6,2 ± 1,4	6,1 ± 1,0	0,5
Глюкоза, ммоль	5,2 ± 1,3	4,4 ± 1,1	4,2 ± 1,3	3,5 ± 0,9	0,01
АСТ, Ед/л	436,0 ± 108,0	397,0 ± 73,0	369,0 ± 122,0	429,0 ± 95,0	0,8
АЛТ, Ед/л	79,5 ± 25,4	90,0 ± 13,8	72,3 ± 18,7	78,0 ± 25,0	0,9
Щелочная фосфатаза, Ед/л	533,0 ± 300,0	355,0 ± 50,0	540,0 ± 302,0	514,0 ± 271,0	0,8
Холинэстераза, Ед/л	171,0 ± 22,0	151,0 ± 52,0	148,0 ± 34,0	154,0 ± 53,0	0,4
СРБ, мг/л	15,8 ± 2,0	16,4 ± 0,7	17,2 ± 0,3	17,2 ± 0,3	0,2

Примечание. АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; p — достоверность различия параметра от исходного уровня через 24 ч.

подчеркнуто, что при обострении ХП повышается активность 2 систем: протеолиза и антипротеолиза. При этом активность протеолиза в 3 раза превосходила активность антипротеолиза. Вероятно, в условиях опыта активность протеаз сохранялась в большей степени, чем активность антипротеаз. Истощение содержания энергетического субстрата — глюкозы — происходит за счет использования ее сперматозоидами для поддержания подвижности клеток: через 24 ч подвижность падала в 2–3 раза и концентрация глюкозы снижалась на 33 %.

При изучении морфологических показателей эякулята выявлены следующие изменения: через 3 ч наблюдения достоверно были снижены подвижность и количество живых клеток, через 24 ч уменьшены все категории подвижности (наибольшее снижение отмечено в категории активной подвижности сперматозоидов) и количество живых клеток, содержание нормальных форм сперматозоидов не изменилось (табл. 2).

В табл. 3 представлены изменения морфологических параметров эякулята в группах больных с варикоцеле и ХП. В обеих группах по сравнению с контрольной было обнаружено уменьшение следующих параметров: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, число живых клеток, подвижность и морфология сперматозоидов. При этом в группе пациентов с варикоцеле уровень снижения параметров был ниже, чем в группе больных ХП.

В табл. 4 представлены изменения биохимических параметров эякулята в этих же группах. В группе пациентов с варикоцеле выявлено существенное снижение концентрации ферментов, остальные параметры находились на уровне контрольной группы. Также не изменялись все параметры в группе больных ХП по отношению к контрольной.

С учетом возможного участия фермента сперматозоидов ГАФДс в обеспечении их подвижности мы исследовали его активность в условиях воздействия низких концентраций перекиси водорода (H_2O_2). На рис. 1–3 представлены изменения активности фермента ГАФДс и подвижности сперматозоидов при действии H_2O_2 в концентрациях 10 и 100 мкмоль. При исходной нормоспермии (см. рис. 1) активность фермента повысилась на 22–24 % (средние результаты в группе из 13 пациентов). Видно, что более низкая концентрация вызывает более высокий ответ. Параллельно определяли изменения подвижности сперматозоидов (см. рис. 2). Обнаружено повышение общей и активной подвижности сперматозоидов. В индивидуальных образцах эякулята обращает на себя внимание различие ответа на воздействие H_2O_2 в разной концентрации (см. рис. 3). При нормоспермии активность фермента значительно превышает исходный уровень и уровень при варикоцеле. Общая подвижность при нормоспермии составляла 51 и 93 %, при варикоцеле — 34 и 38 %. Следует отметить, что при варикоцеле ответ на обе концентра-

Таблица 2. Динамика подвижности и жизнеспособности сперматозоидов

Параметр	Исходно	Через 1 ч	Через 3 ч	Через 24 ч	p
Активная подвижность, %	14,8 ± 6,0	15,3 ± 10,3	14,0 ± 8,6	7,7 ± 4,5	0,05
Общая подвижность, %	44,3 ± 6,5	45,4 ± 3,8	34,6 ± 12,6	18,2 ± 8,2	0,04
Нормальные формы сперматозоидов, %	46,5 ± 5,2	45,0 ± 16,9	45,2 ± 16,6	42,5 ± 10,4	0,1
Живые сперматозоиды, %	68,3 ± 4,7	75,0 ± 7,0	52,0 ± 27,7	51,5 ± 14,4	0,01

Таблица 3. Параметры сперматогенеза в группах пациентов с варикоцеле и ХП и в контрольной группе

Параметр	Группа пациентов с варикоцеле	p	Группа пациентов с ХП	p	Контрольная группа
Объем эякулята, мл	4,1 ± 0,3	0,32	3,8 ± 0,2	0,05	4,7 ± 0,4
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	57,0 ± 6,1	0,01	65,8 ± 6,2	0,05	97,9 ± 6,3
Живые сперматозоиды, %	60,7 ± 2,5	0,01	65,0 ± 1,8	0,01	70,8 ± 1,9
Активная подвижность сперматозоидов, %	10,5 ± 1,3	0,01	12,5 ± 1,3	0,01	21,5 ± 1,5
Общая подвижность сперматозоидов, %	32,3 ± 1,5	0,05	38,1 ± 2,1	0,05	50,1 ± 2,8
Нормальные формы сперматозоидов, %	35,9 ± 1,3	0,01	40,5 ± 1,6	0,06	43,9 ± 1,2

Таблица 4. Биохимические параметры сперматозоидов в группах пациентов с варикоцеле и ХП и в контрольной группе

Параметр	Группа пациентов с варикоцеле	p	Группа пациентов с ХП	p	Контрольная группа
Общий белок, г/л	31,0 ± 1,9	0,8	32,9 ± 1,9	0,4	30,4 ± 2,3
Альбумин, г/л	6,2 ± 0,3	0,9	7,0 ± 0,4	0,2	6,3 ± 0,4
Глюкоза, ммоль/л	4,3 ± 0,4	0,3	4,6 ± 0,5	0,6	5,0 ± 0,5
АСТ, Ед/л	341,2 ± 39,4	0,02	428,2 ± 59,1	0,4	497,3 ± 46,5
АЛТ, Ед/л	62,4 ± 4,1	0,05	74,1 ± 5,8	0,6	78,8 ± 6,9
Щелочная фосфатаза, Ед/л	501,8 ± 140,8	0,4	498,1 ± 84,7	0,3	704,7 ± 170,9
Холинэстераза, Ед/л	134,6 ± 5,3	0,05	150,0 ± 7,6	0,2	166,3 ± 9,7
Калий, ммоль/л	30,4 ± 0,9	0,9	33,8 ± 2,8	0,4	30,7 ± 2,0
Натрий, ммоль/л	125,0 ± 1,4	0,2	124,0 ± 1,7	0,5	122,0 ± 2,3
Хлор, ммоль/л	40,4 ± 1,9	0,7	41,1 ± 1,9	0,6	39,5 ± 2,4
Кальций, ммоль/л	5,6 ± 0,2	0,7	5,5 ± 0,3	0,5	5,8 ± 0,4
Фосфор, ммоль/л	4,6 ± 0,5	0,8	3,8 ± 0,4	0,3	4,4 ± 0,5
Магний, ммоль/л	2,6 ± 0,1	0,4	2,7 ± 0,1	0,9	2,5 ± 0,2
Железо, ммоль/л	5,6 ± 0,7	0,8	5,4 ± 0,8	0,7	5,9 ± 0,9

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ции H_2O_2 незначительно (≤ 25 %) превышал исходный уровень активности фермента.

Таким образом, действие низких концентраций H_2O_2 приводит к повышению подвижности сперматозоидов

в разной степени в зависимости от концентрации вещества при одновременном статистически достоверном повышении активности фермента на 24 %. Определение изменения скорости под воздействием низких

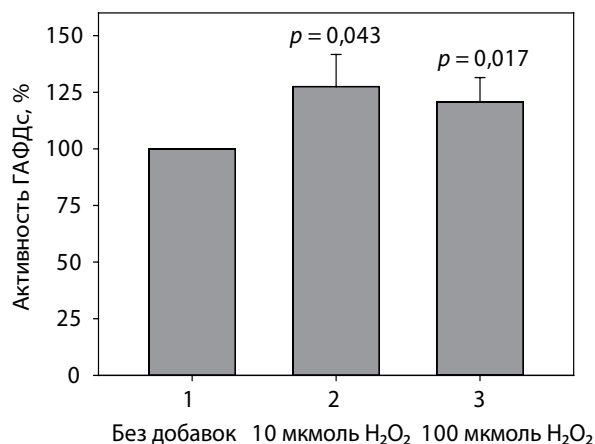


Рис. 1. Влияние H_2O_2 на активность ГАФДс в сперматозоидах. Исследуемый образец эякулята делили на 3 части: 1-ю пробу инкубировали без добавок, во 2-ю и 3-ю добавляли H_2O_2 до конечных концентраций 10 и 100 мкмоль. Все пробы инкубировали при температуре 22 °C в течение 1 ч, затем клетки отделяли центрифугированием и определяли активность ГАФДс. За 100 % принимали активность в пробе без добавок. Приведены средние значения 10 независимых экспериментов $\pm$ стандартная ошибка. Для оценки статистической значимости использовали U-критерий Манна–Уитни

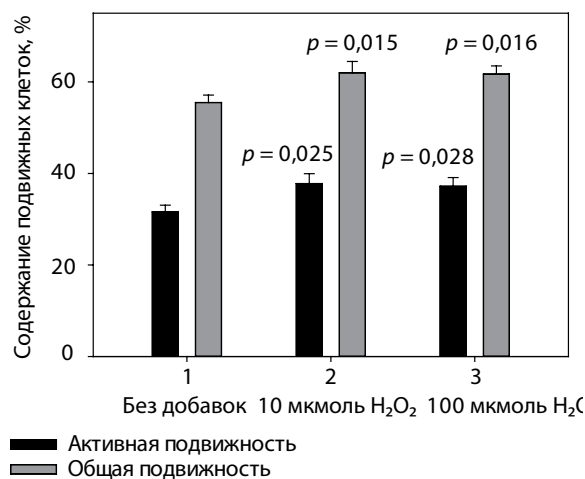


Рис. 2. Влияние H_2O_2 на подвижность сперматозоидов. Исследуемый образец эякулята делили на 3 части: 1-ю пробу инкубировали без добавок, во 2-ю и 3-ю добавляли H_2O_2 до конечных концентраций 10 и 100 мкмоль. Все пробы инкубировали при температуре 22 °C в течение 1 ч. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка ($n = 13$). Для оценки статистической значимости использовали t-критерий Стьюдента

концентраций H_2O_2 было выполнено на отечественном спермоанализаторе «Биола». В табл. 5 приведены 4 примера изменения подвижности сперматозоидов по 3 категориям скорости. В 1-м образце эякулята было отмечено повышение скорости во всех 3 категориях через 30 мин и до 3 ч наблюдения, во 2-м — повышение скорости только в категории 25–50 мкм/с, в 3-м образце при исходной астенозооспермии — незначительное повышение скорости подвижности сперматозоидов,

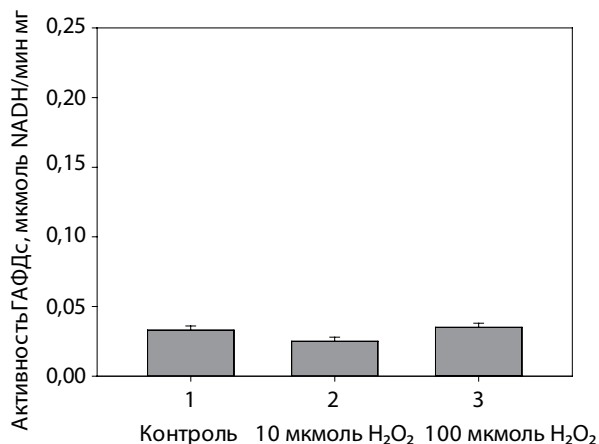
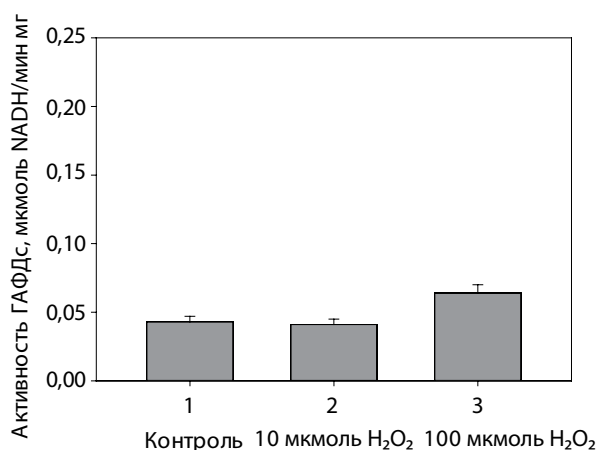
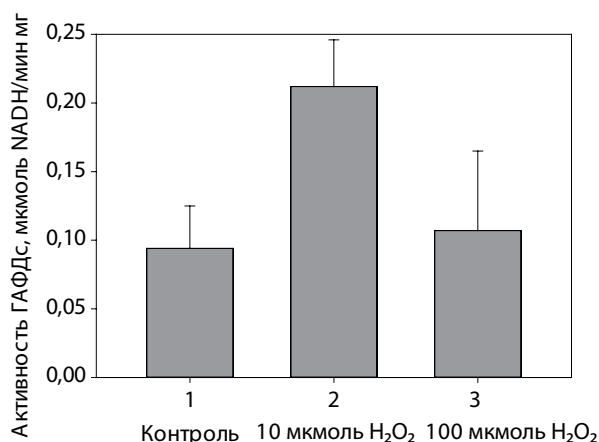


Рис. 3. Влияние H_2O_2 в концентрациях 10 и 100 мкмоль при нормозооспермии (а) и варикоцеле (б)

в 4-м — снижение подвижности во всех категориях скорости. Увеличение подвижности сперматозоидов и активности ГАФДс в присутствии низких концентраций H_2O_2 , возможно, связано с активацией пентозофосфатного пути, что приводит к увеличению содержания восстановленного глутатиона. Глутатион является природным антиоксидантом и препятствует окислению ГАФДс, необходим для поддержания подвижности сперматозоидов, вызывает активацию антиоксидант-

Таблица 5. Подвижность сперматозоидов (мкм/с) с разными скоростями движения при воздействии H_2O_2 в концентрациях 10 и 100 мкмоль

Скорость движения сперматозоидов	Исходно	15 мин		30 мин		1 ч		3 ч		Контроль, 3 ч
		10 мкмоль	100 мкмоль	10 мкмоль	100 мкмоль	10 мкмоль	100 мкмоль	10 мкмоль	100 мкмоль	
14.11.2014										
25–50	12	—	—	19	14	18	16	15	19	—
50–100	8	—	—	12	10	9	11	10	9	—
Выше 100	4	—	—	8	7	7	7	6	6	—
28.11.2014										
25–50	19	23	22	23	22	27	22	22	18	—
50–100	18	18	18	15	14	14	14	12	12	—
Выше 100	12	14	14	13	12	12	13	10	11	—
29.11.2014										
25–50	10	9	10	10	10	12	13	10	11	8
50–100	7	8	7	8	7	8	7	7	6	5
Выше 100	2	3	3	3	4	4	3	3	3	3
04.12.2014										
25–50	8	7	1	6	1	7	0	5	0	6
50–100	10	7	2	7	1	5	0	4	0	5
Выше 100	6	4	1	5	0	4	0	3	0	2
Всего										
25–50	12,2 (100 %)	13,0 (106 %)	11,0 (90 %)	14,5 (118 %)	11,7 (96 %)	16,0 (131 %)	12,7 (104 %)	13,0 (106 %)	12,0 (98 %)	7,0 (57 %)
50–100	10,7 (100 %)	11,0 (103 %)	9,0 (84 %)	10,5 (98 %)	8,0 (74 %)	9,0 (84 %)	8,0 (74 %)	8,2 (76 %)	6,7 (62 %)	5,0 (46 %)
Выше 100	6,0 (100 %)	7,0 (116 %)	6,0 (100 %)	7,2 (120 %)	5,7 (95 %)	6,7 (111 %)	5,7 (97 %)	5,5 (91 %)	5,0 (83 %)	2,5 (41 %)

ной системы сперматозоидов, что служит индикатором нормальной работы клеточной системы защиты [15–17].

Гипоксия и ишемия, сопровождающие варикоцеле, как основы патогенетического процесса, уменьшают скорость окисления глюкозы, жиров, аминокислот и приводят к снижению синтеза аденозинтрифосфата, что при данной патологии отражается на изменении подвижности сперматозоидов. Гипоксия блокирует образование энергии в метаболических путях, вызывает образование свободных радикалов и других метаболитов патохимических реакций [18–20]. Установлена взаимосвязь между варикоцеле и повышенным содержанием активных форм кислорода. Хроническое повышение концентрации активных форм кислорода может приводить к снижению активности фермента ГАФДс (см. рис. 3б). Поскольку активность ГАФДс необходима для движения сперматозоидов [15], этот

фактор также может вносить вклад в снижение подвижности сперматозоидов при варикоцеле.

Различные ионы проникают через мембрану клетки по специфическим каналам. Строение мембраны головки сперматозоида отличается от структуры других клеток. Головка сперматозоида окружена двойной мембраной: наружной (акросомальная) и внутренней. В головке почти отсутствует цитоплазма, что определяет низкое содержание в ней антиоксидантов. При стрессовых нагрузках, таких как гипоксия и ишемия, в цитоплазме значительно увеличивается концентрация свободных радикалов, которые повреждают внутриклеточные структуры и приводят к нарушению подвижности гамет. Поэтому целостность клетки определяют по ионному составу внутри и вне клетки. Показательным признаком повреждения мембраны клетки служит содержание ионов калия и натрия. В нашем исследовании уровень этих ионов на протяжении 24 ч

существенно не изменялся, что может свидетельствовать о стабильности мембраны клеток и отражается в сохранении количества нормальных форм сперматозоидов, но при этом уменьшалось число живых гамет. Можно предположить, что для эозина в мембране существуют другие каналы.

По полученным результатам можно предположить, что роль отмеченных ионов и ферментов в процессе созревания сперматогенного эпителия не столь существенна из-за локальной разобщенности. Их значение в большей мере относится к поддержанию качественных характеристик эякулята и защите сперматозоидов при нахождении их в женских половых путях.

Положительный эффект, связанный с активацией фермента ГАФДс в сперматозоидах в присутствии низ-

ких концентраций H_2O_2 , может отражать способность антиоксидантной защиты сперматозоида.

Практическим значением полученных результатов является возможность повышения подвижности сперматозоидов при исходной астенозооспермии для использования их в программах вспомогательных репродуктивных технологий или после криоконсервации эякулята.

Заключение

Отмеченные изменения биохимических параметров можно рассматривать в качестве диагностических критериев, отражающих восстановление функции репродуктивной системы в процессе проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Выборнов С.В. Биохимические показатели репродуктивного здоровья мужчин, работающих на Астраханском газоперерабатывающем заводе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2006. 25 с. [Vybornov S.V. Biochemical exponents of reproductive health in men working at Astrakhan gas processing plant. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Astrakhan', 2006. 25 p. (In Russ.)].
2. Галимов Ш.Н., Павлов В.Н., Галимова Э.Ф. Влияние биофлавоноидов прополиса на антиоксидантный потенциал эякулята и окислительное повреждение ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2013;(4):65–8. [Galimov Sh.N., Pavlov V.N., Galimova E.F. Influence of propolis bioflavonoids to antioxidant potential of ejaculate and oxidative damage of sperm cells' DNA. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2013;(4):65–8. (In Russ.)].
3. Добровольская Л.И., Король Л.В. Биохимический профиль эякулята у бесплодных мужчин. В кн.: Материалы конференции «Социальные и клинические проблемы сексологии и сексопатологии». М., 2003. С. 59. [Dobrovolskaya L.I., Korol' L.V. Biochemical profile of ejaculate in sterile men. In book: Materials of Conference "Social and clinical problems of sexology and sexopathology". Moscow, 2003. P. 59. (In Russ.)].
4. Липатова Н.А. Лабораторные критерии фертильности эякулята. Клиническая лабораторная диагностика 1998;(5):11–5. [Lipatova N.A. Laboratory criteria of ejaculate fertility. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics 1998;(5):11–5. (In Russ.)].
5. Евдокимов В.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В. Биохимические параметры эякулята. Андрология и генитальная хирургия 2007;(3):5–9. [Evdokimov V.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. Biochemical parameters of ejaculate. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2007;(3):5–9. (In Russ.)].
6. Луцкий Л.Д. Иммунохимическая и биохимическая характеристика спермоплазмы субфертильных мужчин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 28 с. [Lutskiy L.D. Immunochemical and biochemical profile of sperm plasma in hypofertile men. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2000. 28 p. (In Russ.)].
7. Николаев А.А., Строев В.А., Астраханцев А.Ф. Биохимические исследования спермоплазмы при мужском бесплодии. Урология и нефрология 1993;(3):33–6. [Nikolaev A.A., Stroev V.A., Astrakhan'tsev A.F. Biochemical studies of sperm plasma at man infertility. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1993;(3):33–6. (In Russ.)].
8. Неймарк А.И., Фидиркин А.В., Алиев Р.Т. Изменение уровня ферментов спермы при бесплодии. Урология и нефрология 1998;(2):44–5. [Neymark A.I., Fidirkin A.V., Aliev R.T. Change in level of sperm enzymes at infertility. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1998;(2):44–5. (In Russ.)].
9. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата Селцинк плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. Экспериментальная и клиническая урология 2010;(1):49–54. [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. Efficacy and safety of Selzinc plus drug in patients with chronic non-infectious prostatitis and fertility disturbances. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2010;(1):49–54. (In Russ.)].
10. Chard T., Parlow J., Rehmann T., Dawnay A. The concentration of transferring, albumin in seminal plasma in relation to sperm count. Fertil Steril 1991;55(1):211–3.
11. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 4-е издание. М., 2010. 291 с. [WHO Guideline for testing and treatment of ejaculate. 4th edn. Moscow, 2010. 291 p. (In Russ.)].
12. Шуцкая Ю.Ю., Элькина Ю.Л., Куравски М.Л. и др. Исследование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы из сперматозоидов человека. Биохимия 2008;73(2):228–37. [Shutskaya Yu.Yu., El'kina Yu.L., Kuravski M.L. et al. Test of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of human sperm. Biokhimiya = Biochemistry 2008;73(2):228–37. (In Russ.)].
13. Евдокимов В.В. Системное исследование эякулята при заболеваниях мужской репродуктивной системы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 280 с. [Evdokimov V.V. System study of ejaculate at diseases of man reproductive system. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1999. 280 p. (In Russ.)].
14. Раков С.С., Ракова Н.Г., Липатова Н.А., Евдокимов В.В. Комплексное исследование эякулята в диагностике заболеваний мужской репродуктивной системы. Андрология и генитальная хирургия 2006;(1):43–8. [Rakov S.S., Rakova N.G., Lipatova N.A., Evdokimov V.V.



Comprehensive study of ejaculate in diagnostics of diseases of male reproductive system. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2006;(1):43–8. (In Russ.)].

15. Элькина Ю.Л., Атрошенко М.М., Брагина Е.Е. и др. Окисление глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы приводит к снижению подвижности сперматозоидов. *Биохимия* 2011;(76):338–44. [El'kina Yu.L., Atroshchenko M.M., Bragina E.E. et al. Oxidation of glyceraldehyde-3-phosphate

dehydrogenase results in decreasing of sperm motility. *Biokhimiya* = *Biochemistry* 2011;(76):338–44. (In Russ.)].

16. Miki K., Ou 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.

17. Stanton R.S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life* 2012;64(5):362–9.

18. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003;79(4):829–43.

19. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I. et al. Effect of varicocele on sperm creatin kinase, LDG, LDG -X in infertile men with varicocele. *Urology* 2005;66(3):610–5.

20. Rivlin J., Mendel J., Rubinstein S. et al. Role hydrogen peroxide in sperm capacitation and acrosome reaction. *Biol Reprod* 2004;70(2):518–22.

Морфологические аспекты экспериментальной трихомонадной инфекции

Э.Н. Шумкова, К.С. Акышбаева, А.С. Маматова, Р. Касим

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан; Республика Казахстан, 050000, Алма-Ата, ул. Толе Би, 94

Контакты: Кульбаршин Сабыровна Акышбаева azurit10@mail.ru

Введение. Тенденция роста частоты асимптомных форм урогенитального трихомоноза, частоты осложнений со стороны репродуктивных органов, неизвестность многих аспектов нарушений сперматогенеза, влияющих на репродуктивную функцию, обуславливают необходимость поиска адекватной экспериментальной модели урогенитального трихомоноза. Отсутствие последней ограничивает наши возможности для проведения стандартизированных контролируемых исследований по изучению трансмиссии, патогенеза, иммунного ответа, терапии и разработке вакцин при трихомонадной инфекции.

Цель работы — изучение действия *Trichomonas vaginalis* на сперматогенный эпителий половозрелых особей морских свинок в условиях острого и хронического эксперимента.

Материалы и методы. Опыты проведены на модели «Репродуктивная система (морские свинки) + *Trichomonas vaginalis*», имитирующей естественный ход инфекции. Были сформированы 2 группы животных: 1-я ($n = 8$) — опытная, 2-я ($n = 2$) — контрольная. На фоне снижения иммунного статуса (гидрокортизон 125 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 2 дней) животным 1-й группы внутриуретрально вводили взвесь, содержащую 1×10^6 трихомонад на 0,5 мл питательной среды, животным 2-й группы — 0,5 мл питательной среды. В условиях острого эксперимента 4 животных 1-й группы были умерщвлены на 9-й день (половина цикла сперматогенеза), другие 4 животных — на 30-й день (полный сперматогенный цикл). Животные контрольной группы были умерщвлены в эти же сроки. Материал для гистологического исследования был подготовлен по общепринятой схеме.

Результаты. На экспериментальной модели «Репродуктивная система (морские свинки) + *T. vaginalis*» показана стадийность и степень нарушений сперматогенеза в зависимости от длительности трихомонадной инфекции. В условиях острого эксперимента морфологические изменения соответствуют ранним изменениям воспалительного процесса. В условиях хронического эксперимента нарушение стратификации слоев сперматогенного эпителия, дистрофия клеток, появление двоядерных клеток свидетельствуют об аномальном цитокинезе с возможностью блокирования процессов формирования зрелых сперматозоидов.

Ключевые слова: *Trichomonas vaginalis*, экспериментальная модель урогенитального трихомоноза, нарушение сперматогенеза, аномальный цитокинез

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-61-64

Experimental Trichomonas infection: Morphological aspects

E.N. Shumkova, K.S. Akyshbaeva, A.S. Mamatova, R. Kasim

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan; 94 Tole Bi St., Alma-Ata, 050000, Republic of Kazakhstan

Background. Growth tendency the asymptomatic forms of an urogenital trichomoniasis, frequency of complications from reproductive organs, uncertainty of many aspects of the violations of a spermatogenesis influencing reproductive function all this proves need of search of the urogenital trichomoniasis adequate experimental model.

Lack of the corresponding experimental model is limited by our opportunities for carrying out the standardized, controlled researches on studying of transmission, pathogenesis, the immune answer, therapy and development of vaccines at a trichomonas infection.

Objective is studying action of *Trichomonas vaginalis* on a spermatogeny epithelium the mature of individuals of guinea pigs in the conditions of sharp and chronic experience.

Materials and methods. Experiments are made on the “Reproductive System (Guinea Pigs) + *Trichomonas vaginalis*” modeling the natural course of an infection. In experiment 2 groups of animals: 1st ($n = 8$) — experimental, 2nd ($n = 8$) — control were formed. Against the background of the reduction of the immune status (hydrocortisone 125 mg/kg intramuscularly 1 time in day during 2 days) the animals of the 1st group were injected intraurethral suspension containing 1×10^6 *Trichomonas* on 0.5 ml of culture medium, the animals of the 2nd group — 0.5 ml of medium. Under the condition of the acute experiment the animals were sacrificed on day 9 (the middle of the cycle of spermatogenesis) — I experienced group and on day 30 (full spermatogenic cycle) — II experimental group. The control animals were slaughtered in the same period. The material for histological study was prepared by the traditional way.

Results. In an experimental model of “Reproductive system (guinea pigs) + *T. vaginalis*”, staging and degree of disturbance of spermatogenesis, depending on the duration of trichomonas infection were shown. So, in acute experience morphological changes correspond



to changes in the early inflammatory process; in chronic — a violation of stratification layers of seminiferous epithelium, degeneration of the cells, the appearance of binucleate cells. All of this indicate for abnormal cytokinesis with the possibility of blocking the formation of mature sperm.

Key words: *Trichomonas vaginalis*, experimental model of an urogenital trichomoniasis, violation of a spermatogenesis, abnormal cytokinesis

Введение

Урогенитальный трихомоноз является одной из основных причин хронических воспалительных заболеваний репродуктивных органов. Он характеризуется широким распространением бессимптомной и недиагностированной форм заболевания, при которых возрастает риск осложнений, ведущих к развитию вторичного бесплодия у мужчин и женщин, а также рака предстательной железы — наиболее часто диагностируемой формы рака и 2-й ведущей причины смерти от онкологических заболеваний среди мужчин [1–4]. Тенденция роста асимптомных форм урогенитального трихомоноза, осложнений со стороны репродуктивных органов обуславливают необходимость изучения патогенетических аспектов нарушений сперматогенеза.

Цель работы — изучение действия *Trichomonas vaginalis* на сперматогенный эпителий половозрелых особей морских свинок в условиях острого и хронического эксперимента.

Материалы и методы

Опыты были проведены на модели «Репродуктивная система (морские свинки) + *T. vaginalis*», имитирующей естественный ход инфекции. Для заражения морских свинок использовали штамм *T. vaginalis* № 8, идентифицированный по морфологическим, культуральным, биологическим характеристикам. Для эксперимента было взято 10 самцов беспородных половозрелых морских свинок с массой тела 450–500 г. Все животные до начала эксперимента находились на стандартном пищевом/питьевом рационе. За 2 нед до эксперимента животные прошли карантин. Для исключения индигенной трихомонадной инфекции предварительно было проведено микроскопическое и культуральное исследование микрофлоры уретры. При отрицательных результатах животных включали в исследование.

Животные были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 8$) — опытная, 2-я ($n = 2$) — контрольная. Для воспроизведения трихомонадной инфекции на фоне снижения иммунного статуса морским свинкам предварительно внутримышечно вводили гидрокортизон в дозе 125 мг/кг массы тела 1 раз в сут в течение 2 дней. На следующие сутки животным 1-й группы внутриуретрально вводили взвесь, содержащую 1×10^6 трихомонад на 0,5 мл питательной среды, животным 2-й группы — 0,5 мл питательной среды. Путем передозировки эфира 4 животных 1-й группы были умерщвлены на 9-й день (половина цикла сперматогенеза), другие 4 животных —

на 30-й день (полный сперматогенный цикл). Животные 2-й группы были умерщвлены в эти же сроки.

Материал для гистологического исследования был подготовлен по общепринятой схеме. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки сперматогенеза готовили отпечатки семенников с последующей их фиксацией и окраской водным раствором эозина. Полученные препараты изучали с использованием микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия) с окуляром $\times 10$ и объективами $\times 4$, $\times 10$. Применяли методы вариационной статистики с определением среднеарифметической величины, средней ошибки среднеарифметической величины, t -критерия Фишера. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Исследование выполнено с соблюдением этических норм работы с животными и с разрешения Этического комитета Казахского национального медицинского университета (регистрация № 191).

Результаты морфологического исследования в условиях острого эксперимента

При вскрытии животных 1-й группы на 9-й день после введения инфекта внешних изменений кожи и слизистых оболочек не обнаружено. У этих животных по сравнению с животными 2-й группы в условиях острого эксперимента количество аномальных сперматозоидов (отсутствие хвостиков, укороченный и деформированный хвостик, укороченная головка и др.) возросло в 2,7 раза (32 и 12 % соответственно; $p \leq 0,05$), в условиях хронического эксперимента — в 1,3 раза (16 и 21 % соответственно) (табл. 1). В условиях острого эксперимента количество подвижных сперматозоидов у животных 1-й группы уменьшилось в 1,4 раза ($65,0 \pm 9,1$ % против $93,0 \pm 3,5$ % в контроле; $p \leq 0,05$), в условиях хронического эксперимента — количество находилось в пределах контрольных значений ($85,0 \pm 12,3$ % и $87,0 \pm 6,6$ % соответственно). На 30-й день от момента введения возбудителя у морских свинок 1-й группы достоверно значимо увеличилось в 2,7 раза количество сперматозоидов с признаками нарушения строения, достоверно снизилось в 1,4 раза количество живых сперматозоидов. У морских свинок 2-й группы количество живых сперматозоидов составляло 87–93 %.

Результаты микроскопического исследования: половой член выстлан многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговой пролиферацией базальных клеток. Строма отечная, соединительная ткань развлокнена. Стенка уретры утолщена за счет отека. Эпи-

телий слизистой оболочки местами десквамирован, в просвете слизи с единичными эпителиальными клетками (рис. 1).

В левом и правом яичках наблюдалась картина выраженного отека и полнокровия сосудов с нарушением конфигурации канальцев. Сперматогенный эпителий сохранен, местами отмечается его десквамация от базальной мембраны. Придатки яичка: гистологическое строение сохранено, наблюдаются выраженный отек и полнокровие сосудов, в просвете которых присутствовали клетки сперматогенного эпителия вместе с клетками десквамированного эпителия. В цитологическом препарате видна трихомонада с четко выраженным ядром (рис. 2). Семявыносящий проток: выраженный отек с отслойкой слизистой оболочки от подлежащей ткани, наблюдается десквамация эпителия в просвет вместе с единичными сперматозоидами и слизью.

Результаты морфологического исследования в условиях хронического эксперимента

Ткань уретры утолщена за счет выраженного отека. Эпителий уретры сохранен на всем протяжении. Сосуды спавшиеся, стенка отека, разволокнена, эндотелий сохранен. При микроскопическом исследовании тканей яичка морфологические изменения были однотонны: общее строение сохранено, наблюдается дискомплексация семенных канальцев за счет выраженного отека. Канальцы разной формы и размеров с преобладанием эллипсоидных. В отдельных уголках канальцы плотно прилегают друг к другу, между ними отчетливо выявляется в виде узкой полоски эозинофильная жидкость. Клетки находятся на базальной мембране, между ними расположены мелкие треугольноподобные клетки Сертоли (опорные клетки сперматогенного пласта). В других канальцах большая часть клеток десквамирована и на базальной мембране остаются единичные клетки с размытой цитоплазмой и клетки с контурами ядер. Полученные нами результаты согласуются с экспериментальными данными W.A.R. Kharofa

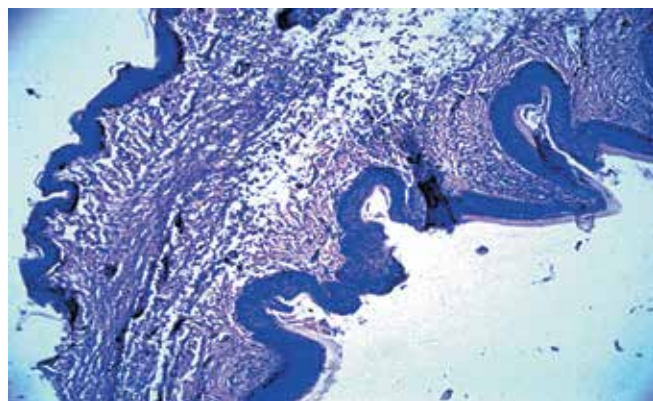


Рис. 1. Стенка уретры: отек и десквамация эпителия. Окраска гематоксилином, $\times 200$

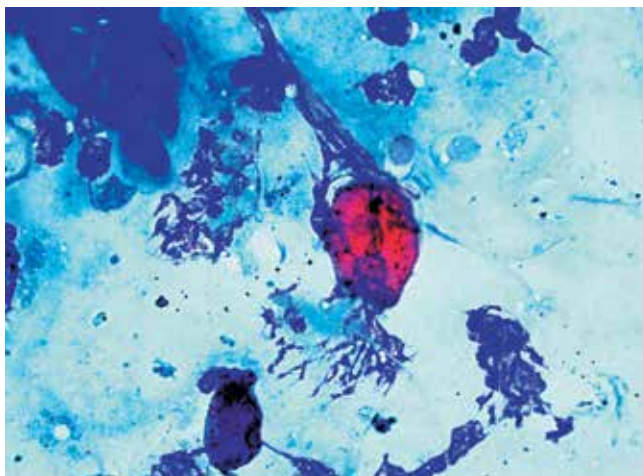


Рис. 2. Цитологический препарат. Окрашивание по Романовскому–Гимзе, $\times 900$

и соавт., которые показали, что семенники являются одним из важных органов, вовлекаемых при паразитемии [5]. Наряду со сперматогониями в отдельных канальцах наблюдали крупные двуядерные клетки с базофильным ядром и эозинофильной цитоплазмой (рис. 3). Наличие двуядерных клеток свидетельствует об аномальном цитокинезе с возможностью блокирования процесса формирования зрелых сперматозоидов. Сосуды яичка спавшиеся, их просвет щелевидный. Стенка утолщена за счет отека. Эндотелий сочный, набухший с нечетким ядром и мутной цитоплазмой.

Результаты цитологического исследования

Группа	Количество подвижных морфологически неизмененных сперматозоидов	Количество патологических форм сперматозоидов
Острый эксперимент		
1-я	$65,0 \pm 9,1$	$32,0 \pm 2,7^*$
2-я	$93,0 \pm 3,5^*$	$12,0 \pm 0,4$
Хронический эксперимент		
1-я	$85,0 \pm 12,3$	$21,0 \pm 5,4$
2-я	$87,0 \pm 6,6$	$16,0 \pm 3,9$

* $p \leq 0,05$.

Ткань придатка сохраняет свое гистологическое строение. Канальцы округлой и большей частью овальной формы, выстланы утолщенным кубическим эпителием с крупным базофильным ядром и эозинофильной цитоплазмой. Между отдельными канальцами выявляется отечная жидкость, просвет канальцев придатка заполнен сперматогенной жидкостью с большим количеством сперматозоидов. Семявыносящий проток сохраняет гистологическое строение, выстлан однородным

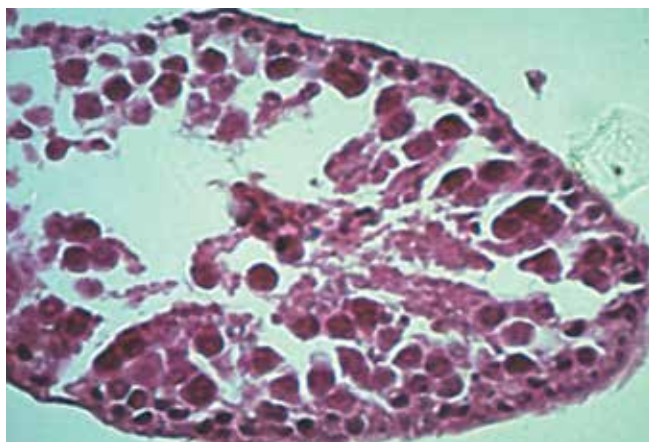


Рис. 3. Двухядерные сперматогонии. Окраска гематоксилином, $\times 400$

кубическим эпителием. В отдельных местах клетки эпителия лишены ядра и представлены аморфными массами. Стенка протока утолщена за счет отека.

Заключение

Разработанный нами способ внутриуретрального заражения *T. vaginalis* максимально моделирует естественный ход инфекции и позволяет изучить ее действие на сперматогенный эпителий половозрелых особей морских свинок. Сроки эксперимента коррелировали с циклом сперматогенеза морских свинок: 9 дней после заражения — острый эксперимент, 30 дней — хронический эксперимент. Цитологическое исследование мазков-отпечатков семенников показало, что в ранние

сроки инфекции наблюдается увеличение количества аномальных сперматозоидов в 2,7 раза ($p \leq 0,05$), при хронизации — в 1,3 раза. Действие трихомонад на подвижность выражено в ранние сроки: количество подвижных сперматозоидов уменьшалось в 1,4 раза ($65,0 \pm 9,1$ % против $93,0 \pm 3,5$ %; $p \leq 0,05$); при хронизации — в пределах контрольных значений ($85,0 \pm 12,3$ % и $87,0 \pm 6,6$ % соответственно). При гистологическом исследовании в условиях острого эксперимента были выявлены изменения в виде выраженного отека, полнокровия сосудов и десквамации эпителия придатка, яичка, что соответствует начальной фазе воспаления. При хронической модели трихомонадой инфекции в тканях яичка наблюдались нарушения стратификации слоев сперматогенного эпителия с дистрофией клеток, появлением двухядерных клеток, свидетельствующие об аномальном цитокинезе с возможностью блокирования процесса формирования зрелых сперматозоидов.

Экспериментальная модель «Репродуктивная система (морские свинки) + *T. vaginalis*» и дизайн эксперимента позволяют использовать ее в дальнейшем для исследований по изучению степени нарушений сперматогенеза в зависимости от генотипа трихомонад, других инфекций, передаваемых половым путем, для доклинических испытаний фармакологических препаратов, создания новых препаратов, предназначенных для лечения и профилактики осложнений репродуктивной системы при инфекциях, передаваемых половым путем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акышбаева К.С., Джусупгалиева М.Х., Калойди И.А. Клинико-лабораторные особенности урогенитального трихомоноза у мужчин. В кн.: Тезисы докладов научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики кожных, венерических, вирусных заболеваний, ВИЧ/СПИД, гепатитов В, С, TORCH-инфекции и проблем косметологии», посвященной 80-летию дерматовенерологической службы Харьковщины и 350-летию г. Харькова. 2004. С. 136. [Akyshbaeva K.S., Dzhusupgalieva M.Kh., Kaloidi I.A. Clinical and laboratory peculiarities of urogenital trichomoniasis in men. In book: Abstracts of research-to-practice Conference "Actual issues of diagnostics, treatment and prevention of skin diseases, sexually transmitted diseases, viral diseases, HIV/AIDS, hepatitis B, C, TORCH-infection and cosmetology problems", dedicated to the 80th anniversary of Dermatovenereology Service of Kharkov region and the 350th anniversary of the city of Kharkov. 2004. P. 136. (In Russ.)].
2. Akyshbayeva K.S., Kaloidi I.A., Dzhusupgalieva M.X. Specter of activity of protistocidal preparations on *Trichomonas vaginalis*. 14th congress of the EADV. England, London, 2005.
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29.
4. Mitteregger D., Aberle S.W., Makristathis A. et al. High detection rate of *Trichomonas vaginalis* in benign hyperplastic prostatic tissue. *Med Microbiol Immunol* 2012;201(1):113–6.
5. Kharofa W.A.R., Rahman R.H.A., AL-Sammak M.A.A. Histological changes of mice testis infected with *Trichomonas vaginalis in vivo*. *Tikrit J Pure Sci* 2010;15(2):11–6.

Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах

В.В. Евдокимов¹, О.Б. Жуков¹, Е.В. Бабушкина²

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;
Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4;

²ООО «Медина-Фарм»; Россия, 143980, Московская обл., г. Балашиха, мкр. Железнодорожный, ул. Пролетарская, 1/3

Контакты: Валерий Васильевич Евдокимов vvevdok@mail.ru

Были обследованы мужчины репродуктивного и трудоспособного возраста. Полученные данные по возрастным группам свидетельствуют о различии параметров фертильности в каждой группе. Эти различия, вероятно, связаны с воздействием факторов внешней среды и обусловлены индивидуальными особенностями каждого мужчины в выделенных возрастных периодах. Общая тенденция изменений сперматогенеза подчеркивает снижение уровня фертильности эякулята в каждой группе.

Ключевые слова: демография, мужское бесплодие, возраст, параметр фертильности

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-65-67

Analysis of ejaculate parameters in different age groups

V.V. Evdokimov¹, O.B. Zhukov¹, E.V. Babushkina²

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of National Medical Radiology Research Center,
Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia;

²Medina-Farm; 1/3 Proletarskaya St., Balashikha, Moscow Region, 143980; Russia

Reproductive-aged and all-bodied men were examined in this investigation. The findings suggest that there are differences in fertility indicators in each age group. These differences are likely to be associated with the influence of environmental factors and to be due to the individual characteristics of each man in the identified age periods. The overall trend in spermatogenesis underlines a reduction in ejaculate fertility in each group.

Key words: demography, male infertility, age, fertility parameters

Введение

В настоящее время с учетом демографической ситуации в России, особенно в последние 2 десятилетия, мужское бесплодие является не только медицинской проблемой, но и социальной. Демографические и социально-экономические потери в России обусловлены высокой смертностью и болезнями населения в трудоспособном возрасте. Намечается новая неблагоприятная демографическая тенденция [1–4].

У мужчин существует способность поддерживать определенный уровень фертильности в течение всей жизни, однако эта функция постепенно ухудшается. Наблюдается снижение содержания половых гормонов, уровня параметров сперматогенеза, ухудшение сексуальной функции, что, несомненно, ведет к снижению фертильности. Однако определить возрастной порог такого состояния в отличие от женской менопаузы ни андрологам, ни репродуктологам не удается. На фертильный потенциал мужчин с возрастом влия-

ют внешние факторы и индивидуальная соматическая патология [5–10].

Материалы и методы

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в 2013–2015 гг. были обследованы 256 мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста (20–60 лет).

Были сформированы 4 возрастные группы: 1-я группа — пациенты 20–30 лет, 2-я — 31–40 лет, 3-я — 41–50 лет и 4-я — мужчины старше 51 года. Получение и анализ эякулята проводили по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 5-го издания. Основные параметры эякулята обобщены и представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

Сравнение данных проводили по отношению к 1-й группе, включающей большее число наблюде-

Значения параметров эякулята в возрастных группах

Параметр	Значение			
	1-я группа (n = 136)	2-я группа (n = 89)	3-я группа (n = 19)	4-я группа (n = 12)
Объем эякулята, мл	3,4 (100 %)	3,7 (109 %)	2,8 (82 %)	2,8 (82 %)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	80,1 (100 %)	76,3 (95 %)	62,1 (77 %)	87,3 (108 %)
Живые сперматозоиды, %	65,2 (100 %)	63,8 (97 %)	54,9 (84 %)	62,0 (95 %)
Активноподвижные сперматозоиды, %	18,7 (100 %)	16,7 (89 %)	11,4 (61 %)	13,5 (72 %)
Общая подвижность, %	40,7 (100 %)	38,1 (93 %)	29,6 (72 %)	34,7 (85 %)
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	34,0 (100 %)	32,9 (96 %)	25,6 (79 %)	34,1 (100 %)
Лейкоциты	2,2 (100 %)	2,2 (100 %)	1,8 (82 %)	1,8 (82 %)
Лецитиновые зерна	8,0 (100 %)	8,3 (103 %)	8,5 (106 %)	8,5 (106 %)

Примечание. Значения параметров 2–4-й групп сравнивали со значениями 1-й группы, принятые за 100 %.

ний и имеющей меньше патологий. Мы не выясняли наличие заболеваний, поскольку по этим показателям достаточно многолетних клинических наблюдений. Мы исходили из состояния эякулята на момент обследования. У всех пациентов эякулят разжижался в течение 40–60 мин, число лейкоцитов не превышало установленной нормы, что свидетельствовало об отсутствии острого простатита или его обострения.

В 1-й группе все параметры находились на уровне нормальных значений, принятых ВОЗ. Во 2-й группе отмечалось незначительное снижение концентрации, подвижности и нормальной морфологии сперматозоидов, в 3-й группе — снижение всех показателей сперматогенеза и более значительное снижение концентрации и подвижности сперматозоидов. В 4-й группе

также было обнаружено снижение подвижности сперматозоидов, но менее существенное, чем в 3-й группе.

Заключение

Анализируя показатели эякулята во всех группах, можно выделить общие особенности. Мужчины в возрасте 20–30 лет имеют нормальный уровень параметров эякулята. С увеличением возраста все параметры эякулята имеют тенденцию к снижению, что особенно выражено в группе пациентов 41–50 лет. Возможно, что у мужчин данной возрастной группы в большей степени, чем в других группах, имеются различные патологии. Особенность старшей группы с менее выраженными отклонениями от нормальных значений, вероятно, связана с малым числом наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стратегические вопросы репродуктивного здоровья мужчин и демографические процессы в государствах-членах Евразийского экономического сообщества. Резолюция II Евразийского андрологического конгресса. Андрология и генитальная хирургия 2010;(4):95–6. [Strategic matters of reproductive health of men and demographic processes in the member states Eurasian Economic Community. Resolution of II Eurasian Congress of Andrology. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2010;(4):95–6. (In Russ.).]
2. Комаров Ю.М., Ермаков С.П. Почему растет смертность в РФ? Главный врач 2015;(9):68–78. [Komarov Yu.M., Ermakov S.P. Why does the morbidity rate grow in Russia? Glavnyy vrach = Chief Physician 2015;(9):68–78. (In Russ.).]
3. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. и др. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии. Андрология и генитальная хирургия 2013;(2):3–10. [Zhukov O.B., Evdokimov V.V., Zhukov A.A. et al. New strategy of professional medical care of a married couple at infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2013;(2):3–10. (In Russ.).]
4. Троицкий И.А., Авдеева А.А. Рожаемость и планирование семьи в России. История и перспективы. Демографические исследования 2011;(18):177. [Troitskiy I.A., Avdeeva A.A. Birth rate and family planning in Russia. History and prospects. Demograficheskie issledovaniya = Demographic studies 2011;(18):177. (In Russ.).]
5. Чен П.Т.К., Гоулдстейн М., Роузенвэкс З. Секреты репродуктивной медицины. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 447 с. [Chen P.T.K., Gouldstein M., Rosenwex Z. Secrets of reproductive medicine. Moscow: MEDpress-inform, 2006. 447 p. (In Russ.).]



6. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000;(1):6–13. [Bykov V.L. Spermateliosis in men at the end of the XX century (literature review). Problemy reproduksii = Problems of Reproduction 2000;(1):6–13. (In Russ.)].

7. Евдокимов В.В., Касатонова Е.В. Мужская фертильность в современных условиях. В кн.: Тезисы 7-го Международного форума дерматовенерологов и косметологов. М., 2014. С. 81. [Evdokimov V.V., Kasatonova E.V. Male

fertility under the modern conditions. In book: Theses of the 7th International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow, 2014. P. 81. (In Russ.)].

8. Нишлаг Э., Бере Г. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. М., 2005. 554 с. [Nishchlag E., Bere G. Andrology. Man's health and dysfunction of reproductive system. Moscow, 2005. 554 p. (In Russ.)].

9. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Голубева О.Н. и др. Причины репродуктивных потерь у мужчин — фрагментация

ДНК сперматозоидов. РМЖ урология 2015;(11):3–7. [Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I., Golubeva O.N. et al. Causes of reproductive losses in men — fragmentation of DNA germ cells. RMZH urologiya = RMJ urology 2015;(11):3–7. (In Russ.)].

10. Dohle G.R. Мужское бесплодие. Перевод К.А. Ширанов. Европейская ассоциация урологов, 2010. 68 с. [Dohle G.R. Male infertility. Translated by K.A. Shitanov. European Association of Urologists, 2010. 68 p. (In Russ.)].

Алгоритм ведения больных с рентгеноэндоваскулярной эмболизацией артерий предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии

О.Б. Жуков, В.А. Уколов, С.Н. Щербинин, В.М. Сниткин

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;
Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Контакты: Олег Борисович Жуков ob.zhukov@yandex.ru

Рентгеноэндоваскулярная эмболизация артерий предстательной железы (РЭЭАПЖ) — сравнительно новый и хорошо себя зарекомендовавший в России и за рубежом альтернативный метод лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Отличием от других методов лечения этой нозологии является применение суперселективной артериальной ишемии предстательной железы (ПЖ), приводящей к уменьшению ее размеров и прогрессивному снижению симптоматики нижних мочевых путей.

С 2014 г. были прооперированы 12 пациентов с ДГПЖ в возрасте 59–71 год (средний возраст 66 лет). Средний срок наблюдения составил 8,4 мес (3–17 мес). Больные были разделены на 3 группы по объему ПЖ: 1-я группа ($n = 3$) — пациенты с объемом ПЖ 60–100 см³, 2-я ($n = 5$) — с объемом 100–200 см³, 3-я ($n = 4$) — с объемом > 200 см³. В связи с повышением уровня простатического специфического антигена > 4 нг/мл 6 пациентам выполнена трансректальная и/или таргетная биопсия ПЖ, не выявившая морфологических признаков злокачественности процесса в ПЖ. Алгоритм обследования включал все необходимые лабораторные и клинические исследования, как при операциях по поводу ДГПЖ, а также мультиспиральную компьютерно-томографическую и/или магнитно-резонансно-томографическую ангиографию сосудов и органов малого таза.

По результатам мониторингирования больных в послеоперационном периоде выявлено, что суммарные значения по Международной шкале оценки прогноза (International Scoring Prognostic System) через 3 мес наблюдения снизились на 41,3 %, через 6 мес — на 61,4 %, дальнейшие изменения были незначительными. Объем ПЖ существенно уменьшился через 3 мес, а через 6 мес он составлял 47 % от первоначального. Скорость мочеиспускания увеличилась с 6,7 до 15,9 мл/с. Индекс качества жизни суммарно стал вполне удовлетворительным через 6 мес наблюдения и составил $3,3 \pm 1,3$.

Таким образом, можно утверждать, что РЭЭАПЖ — безопасный и высокоэффективный метод лечения ДГПЖ при неэффективности консервативной терапии. Данный метод операции в течение 3–6 мес существенно уменьшает объем ПЖ, нормализует акт мочеиспускания и восстанавливает качество жизни. Перспективным направлением для применения такого подхода является лечение пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и высоким операционно-анестезиологическим риском. Важными дополнительными направлениями применения РЭЭАПЖ будет служить лечение пациентов с цистостомой и сохраненной емкостью мочевого пузыря, а также с острой задержкой мочи на фоне ДГПЖ.

Ключевые слова: рентгеноэндоваскулярная эмболизация, аденома предстательной железы, артерия, ангиография, компьютерная томография, ультразвуковое контрастирование, эмбозин, гиперплазия, операционно-анестезиологический риск

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-68-76

Algorithm for management of patients with X-ray endovascular artery embolization of the prostate for its benign hyperplasia

O.B. Zhukov, V.A. Ukolov, S.N. Shcherbinin, V.M. Snitkin

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch, National Medical Radiology Research Center,
Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

X-ray endovascular prostatic artery embolization (XEPAE) is a comparatively new alternative treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH), which has shown good results in Russia and foreign countries. The dissimilarity from other treatments for this nosology is the use of superselective artery ischemia of the prostate, which leads to a decrease in its sizes and a progressive reduction in lower urinary tract symptoms. Twelve patients aged 59–71 years (mean age, 66 years) with BPH have been operated on since 2014. The mean follow-up period was 8.4 months (3–17 months). The patients were divided into 3 groups in accordance with prostate volume: 1) 60–100 cm³ ($n = 3$); 2) 100–200 cm³ ($n = 5$); 3) ≥ 200 cm³ ($n = 4$). The mean prostatic specific antigen level was 5.1 ± 2.7 ng/ml (2.7–6.3 ng/ml). Due to the increased prostatic specific antigen level up to 4 ng/ml, 6 patients underwent transrectal and/or targeted biopsy of the prostate, which failed to reveal the morphological signs of its malignant process. The examination algorithm included all necessary laboratory and clinical examinations, as those during surgery for BPH, as well as multislice spiral computed tomography and/or magnetic resonance imaging, angiography of small pelvic vessels and organs.

Postoperative patient monitoring revealed that the total International Prognostic Scoring System scores decreased by 41.3 and 61.4 % at 3- and 6-month follow-ups, respectively; then these values were insignificant. The prostate volume substantially decreased at 3 months; but at 6 months it was 47 % of the baseline one. The urine flow rate rose from 6.7 to 15.9 ml/sec. The quality of life index became summarily quite satisfactory at 6-month follow-up and amounted to 3.3 ± 1.3 .

Thus, it may be stated that XEPAE is a safe and highly effective treatment for BPH if its medical treatment is ineffective. This surgical treatment performed for 3–6 months substantially decreases the prostate, normalizes urination, and restores quality of life. Patients with severe comorbidity and a high operative-anesthetic risk should be a promising area in the use of this technique. Patients with cystostome and preserved bladder capacity and those with acute urinary retention in the presence of BPH will serve as important additional areas in the application of XEPAE.

Key words: X-ray endovascular prostatic artery embolization, prostate adenoma, artery, angiography, computed tomography, ultrasound contrasting, embozene, sonovue, hyperplasia, operative and anesthetic risk

Введение

В настоящее время каждое лечебное учреждение осуществляет поиск инновационных и малоинвазивных методов лечения, которые отличаются высокой эффективностью и низкой вероятностью риска осложнений. В ближайшее время предстоит конкурентная борьба за больного, где улучшение качества его жизни будет достигнуто высокотехнологическими способами при наименьших затратах.

В урологической практике опыт использования рентгеноэндоваскулярной эмболизации был востребован для купирования опасных для жизни кровотечений из почки, мочевого пузыря, уретры и предстательной железы (ПЖ). По данным зарубежной литературы, при возникновении в ближайшем или отдаленном послеоперационном периоде геморрагических осложнений, а также после травмы органов брюшинного пространства с возникновением нарастающей паранефральной гематомы первым этапом всегда выполняется рентгеноэндоваскулярный гемостаз интервенционным радиологом, а в редких случаях ее неуспеха решают вопрос о необходимости повторной открытой операции в целях остановки кровотечения [1].

Рентгеноэндоваскулярная эмболизация артерий предстательной железы (РЭАПЖ) — сравнительно новый и хорошо себя зарекомендовавший в России и за рубежом альтернативный метод лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Отличием от других методов лечения этой нозологии является применение суперселективной артериальной ишемии артерий ПЖ, приводящей к уменьшению размеров ПЖ и прогрессивному снижению симптоматики нижних мочевых путей. Больные отмечают улучшение акта мочеиспускания через 2–3 дня после операции, а пик улучшения мочеиспускания и уменьшение объема ДГПЖ приходится на 3–6-й мес после операции. Суммарно уменьшение объема ПЖ и ее аденоматозных узлов происходит более чем на 50 % от исходного. Данный метод в России применяют с 2010 г., в Европе, Южной и Северной Америке — с 2000 г. [2].

РЭАПЖ конкурирует по своей эффективности с лазерной энуклеацией аденоматозных узлов при объ-

еме ДГПЖ $> 80 \text{ см}^3$. Однако использование лазерной энуклеации аденомы ПЖ ограничивается ее длительностью, стоимостью оборудования, необходимостью в некоторых случаях использовать дополнительные методы интраоперационной визуализации в виде трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) внутриматочным микроконвексным датчиком. С одной стороны, это снижает риски осложнений развивающейся лазерной хирургии в виде недостаточного удаления гиперплазированной ткани ПЖ, перфорации капсулы ПЖ, повреждения наружного сфинктера и неадекватной установки уретрального катетера, но с другой — приводит к усложнению, повышению стоимости метода и увеличению числа сотрудников в операционной бригаде.

Также существование корреляции операционно-анестезиологического риска лазерной энуклеации с объемом удаляемой ДГПЖ, длительным пребыванием уретрального катетера, эякуляторной и эректильной дисфункциями в послеоперационном периоде, а также необходимость сокращения сроков пребывания больного в стационаре могут определить рентгеноэндоваскулярный метод лечения в качестве приоритетного у пациентов с ДГПЖ с высоким операционно-анестезиологическим риском и у сравнительно молодых мужчин (50–60 лет), заинтересованных в сохранении эякуляции и эрекции в послеоперационном периоде.

Развитие РЭАПЖ привело к изучению морфологических изменений в ткани ПЖ больных ДГПЖ больших размеров после суперселективной РЭАПЖ. Были выявлены склеротические изменения в строме аденомы ПЖ и отсутствие признаков аденокарциномы у оперированных пациентов [3].

Большинство публикаций о РЭАПЖ обуславливает клиническую потребность в создании протокола отбора, определении показаний для операции, тактики ведения таких больных в послеоперационном периоде и в рациональном использовании визуализирующих методик. При этом участие врачей различных специальностей (от рентгенологов до кардиологов и нефрологов) может служить индикатором командной работы и осведомленного партнерства учреждения.

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина после одобрения метода РЭАПЖ на этическом комитете и утверждения на ученом совете в мае 2014 г. было принято решение о необходимости проведения подобных операций у пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы

На начальном этапе по источникам литературы было проведено тщательное изучение вариантов кровоснабжения мужского таза и ПЖ. Выявлено, что наиболее часто (41,5–74,3 % случаев) артериальное кровоснабжение ПЖ осуществляется из бассейна внутренней половой артерии (internal pudendal artery), реже (35,7 %) — через артериальный везико-простатический ствол, образующийся из нижней пузырной артерии (inferior vesical artery) (рис. 1).

F.C. Carnevale и соавт. считают, что в целях снижения интраоперационных ошибок необходимо соблюдать алгоритм идентификации PROVISIO (internal pudendal artery — внутренняя срамная артерия, rectal artery — прямокишечная артерия, obturator artery — запирающая артерия, inferior vesical artery — нижняя пузырная артерия, superior vesical artery — верхняя пузырная артерия). Это позволит быть уверенным в том, что артерии, кровоснабжающие ПЖ, идентифицированы [4].

С 2014 г. были прооперированы 12 пациентов с ДГПЖ в возрасте 59–71 года (средний возраст $66 \pm 7,4$ года). Средний срок наблюдения составил 8,4 мес (3–17 мес). Больные были разделены на 3 группы по объему ПЖ: 1-я группа ($n = 3$) — пациенты с объемом ПЖ 60–100 см³, 2-я ($n = 5$) — с объемом 100–200 см³, 3-я ($n = 4$) — с объемом > 200 см³. Средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) — $5,1 \pm 2,7$ нг/мл

(2,7–6,3 нг/мл). В связи с повышением уровня ПСА > 4 нг/мл 6 пациентам была выполнена трансректальная и/или таргетная биопсия ПЖ, не выявившая морфологических признаков злокачественности процесса. Алгоритм обследования включал все необходимые лабораторные и клинические исследования, как при операциях по поводу ДГПЖ, а также мультиспиральную компьютерно-томографическую (МСКТ) и/или магнитно-резонансно-томографическую (МРТ) ангиографию сосудов и органов малого таза. В начале МСКТ-ангиографии пациенту выполняли компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства. Использовали мультиспиральный рентгеновский компьютерный томограф Aquilion 64. Проводили визуализацию во фронтальной и боковой проекциях, на которых обозначали уровни КТ-исследования. Верхний (проксимальный) уровень исследования определяли как плоскость сканирования, которая проходила над мечевидным отростком грудины на уровне правого купола диафрагмы, нижний (дистальный) уровень — как плоскость сканирования на уровне нижней границы седалищных костей. Всем пациентам обязательно выполняли нативное (без внутривенного введения контрастного вещества) исследование. Затем в программном обеспечении томографа выбирали протокол двухфазного (артериальная и венозная фазы) болюсного контрастирования брюшной полости, при необходимости в экскреторной фазе выбирали трехфазный протокол (артериальная, венозная и отсроченная фазы). В аксиальном срезе, полученном при нативном исследовании, устанавливали курсор, позволяющий в реальном времени оценить плотность контрастного вещества в просвете аорты (в нашем исследовании 150 HU). С помощью автоматического инжектора (Nemoto Kyorindo Dual Shot, Япония) вводили неионный рентгеноконтрастный препарат в объеме 100–150 мл. Скорость введения — 2–4 см/с в зависимости от состояния кубитальных вен пациента. При достижении определенной плотности препарата в просвете аорты (150 HU) выполняли артериальную и венозную фазы контрастирования сосудов брюшной полости и малого таза с толщиной скана 1 мм. В последующем проводили трехмерное моделирование в ангиографической программе на рабочей станции Vitrea 2.0.

Всем больным выполняли триплексное ТРУЗИ ПЖ, а также ультразвуковое исследование почек. У пациентов с уровнем ПСА > 4 нг/мл проводили соноэластографию на приборах экспертного класса Philips EPIQ 7 Hitachi ascendus, гистосканирование на ультразвуковом (УЗ) сканере UltraView и УЗ-контрастирование ПЖ до и после операции. По показаниям больные были проконсультированы кардиологом, нефрологом, анестезиологом. При необходимости выполняли предоперационную подготовку в амбулаторных условиях. Для оценки степени васкуляризации ПЖ до и после супер-

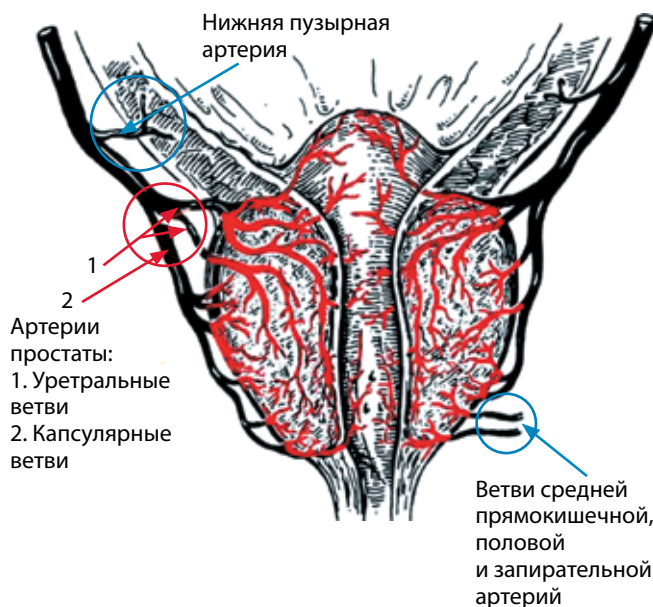


Рис. 1. Кровоснабжение ПЖ

селективной эмболизации ее артерий использовали контрастный препарат компании Bracco SonoVue. В качестве системы для УЗ-диагностики применяли аппарат компании Philips EPIQ 7, позволяющий провести визуальную оценку степени контрастирования сосудов различных органов, в том числе и ПЖ, и получить количественное значение степени акустической плотности на разных этапах контрастирования. Используемый аппаратом режим контрастирования позволяет держать низкий механический индекс ($\leq 0,2$), не разрушающий микропузырьки контрастного препарата, но обеспечивающий адекватную заявленным условиям визуализацию, что всегда было сложной инженерной задачей. После внутривенного введения контрастного препарата появление первых микропузырьков было получено на 22-й секунде. К 40-й секунде контрастирование ПЖ приобретало максимальную интенсивность с неравномерным контрастированием зон гиперплазии и неизменной ткани. Зоны гиперплазии контрастировались в большей степени (в среднем на 3 dB), чем окружающая их ткань условно патологически неизменной ПЖ. Через 1 мин 42 с контрастный препарат практически вымывался из ткани ПЖ.

Критериями отбора пациентов для РЭАПЖ являлись: диагностированная ДГПЖ, объем ПЖ $> 60 \text{ см}^3$, отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, проводившейся как минимум на протяжении 6 мес, показатель по Международной шкале оценки прогноза (International Scoring Prognostic System, IPSS) > 18 баллов и/или качества жизни (L) > 3 баллов, пиковая скорость мочеиспускания $< 12 \text{ мл/с}$. Дополнительными показаниями служили высокий операционно-анестезиологический риск, невозможность литокинетического положения для больного (с согнутыми бедрами и коленями), желание пациента избежать послеоперационной дизурии, эякуляторной и эректильной дисфункций, длительного нахождения уретрального катетера (5 дней).

Противопоказаниями к проведению РЭАПЖ были: подозрение и/или подтверждение злокачественного процесса в ПЖ, дивертикулы, конкременты мочевого пузыря, стриктура уретры, хроническая почечная недостаточность, извитые и/или склерозированные подвздошные сосуды и сосуды ПЖ по результатам КТ-ангиографии, инфекция мочевыделительной системы в стадии обострения, некорректируемые показатели коагулограммы, аллергические реакции на рентгеноконтрастные препараты.

РЭАПЖ проводили в рентгенооперационной в положении больного на спине, под местной анестезией. Предварительно по уретре в асептических условиях устанавливали двупросветный катетер Фолея с контрастным веществом в баллоне до 15,0. Выполняли пункцию общей бедренной артерии. Далее через просвет иглы проводили проводник, покрытый теф-

лоном, по которому устанавливали интродьюсер 6F. Выбор типа поискового катетера зависел от ангиографической анатомии сосудов. Чаще 1-м этапом использовали Sim2. Затем проводили артериоскопию для подтверждения правильного внутрисосудистого положения интродьюсера в просвете артерии, последовательно выполняли брюшную и тазовую аортографию. Следующим этапом осуществляли селективную, суперселективную катетеризацию и ангиографию пудендальных и/или нижнепузырных артерий. Затем проводили идентификацию простатических артерий и их анастомотические взаимоотношения с другими артериями таза с одной стороны. После катетеризации устья простатической артерии микрокатетером 2,4 или 2,0 F с последующим его продвижением максимально дистально проводили суперселективную ангиографию простатической артерии. Артериографию выполняли с использованием контрастного низкоосмолярного неионного препарата. После анализа полученной ангиограммы проводили селективную эндоваскулярную эмболизацию простатических артерий с одной стороны. Затем аналогичные действия выполняли с другой стороны. Обычно эмболизацию осуществляли современными эмбосферами-эмбозинами компании Celonova размером 400 нм, использовали необходимый объем около 2,0 на 1 больного.

Ангиографическими критериями успешного проведения операции служили отсутствие контрастирования дистального русла и появление рефлюксного выброса контраста из основного ствола простатической артерии. После поочередного выполнения (справа и слева) двусторонней эмболизации катетер и интродьюсер удаляли. Проводили гемостаз места пункционного отверстия устройством для закрытия артериального доступа EhoSeal давящей повязкой в течение 24 ч. На протяжении этого времени пациент соблюдал строгий постельный режим с ограничением движения в правом бедре. Послеоперационное ведение больного было связано с удалением уретрального катетера через 1 сут и исключением контрастиндуцированной нефропатии в группах высокого риска (сахарный диабет 1-го и 2-го типов, хроническая почечная и сердечная недостаточность, анемия, дегидратация, длительное и регулярное применение нестероидных противовоспалительных препаратов).

Для иллюстрации приводим клинический пример.

Клинический случай

Больной Б., 70 лет, житель г. Воронежа, обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина с жалобами на учащенное затрудненное мочеиспускание вялой струей, ноктурию до 3 раз за ночь. Считает себя больным около 20 лет, когда впервые стал отмечать ослабление струи при мочеиспускании. Была проведена консервативная терапия альфа-блокаторами

и ингибиторами 5-альфа-редуктазы, без существенного эффекта. Прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы был прекращен в связи с антиандрогенным эффектом.

В связи с повышением уровня ПСА $> 6,3$ нг/мл выполнена трансректальная биопсия ПЖ с биопсией 2 таргетных зон (16 вколов). Гистологическое заключение: во фрагментах ткани ПЖ на фоне хронического воспаления выявлена атрофия эпителия ацинусов и постатрофическая гиперплазия. Клинический диагноз: аденома ПЖ I стадии, хронический простатит, киста правой почки, артериальная гипертензия. По данным обследования размер ПЖ — $8,56 \times 7,3 \times 7,2$ см, объем — $220,6$ см³. В центральной зоне определяется узел ДГПЖ объемом 184 мл. Семявыносящие и семявыбрасывающие протоки не расширены. Динамика роста объема ПЖ за 2 мес наблюдения составила 26 % (со 180,4 до 220,6 см³) (рис. 2–8).

Проведена суперселективная РЭАПЖ с 2 сторон эмбозинами размером 400 мкм (рис. 9, 10).

Послеоперационный период без осложнений. Уретральный катетер удален на 2-е сутки. Пациент выписан под наблюдение уролога поликлиники г. Воронежа с рекомендациями повторного мониторинга в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина. В настоящий момент, через 6 мес после операции, у больного Б. объем ПЖ составляет 69,6 см³, пиковая скорость мочеиспускания 15,9 мл/с, L = 2 балла, IPSS = 8 баллов (рис. 11).

Результаты

В послеоперационном периоде всем больным проводили антибактериальную профилактику препаратом фторхинолонового ряда левофлоксацином (лефокцин) суммарной дозой 1 г/сут в течение 10 дней. Также использовали нестероидные противовоспалительные препараты в виде свечей. Умеренный болевой синдром в послеоперационном периоде купировался на 2–3-и сут-

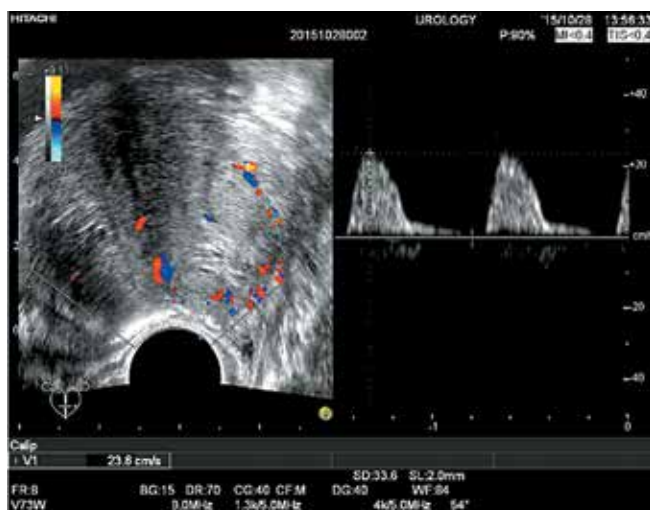


Рис. 2. Больной Б. ТРУЗИ до операции (объем ПЖ — $220,6$ см³, скорость кровотока в ветвях простатической артерии — $33,7$ см/с)

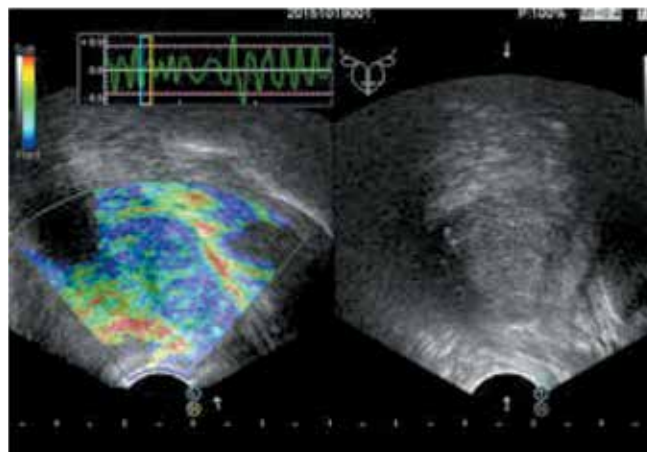


Рис. 3. Больной Б. В режиме эластографии ПЖ имеет смешанную консистенцию за счет более «мягкой» периферической зоны и повышенной плотности в зоне ДГПЖ

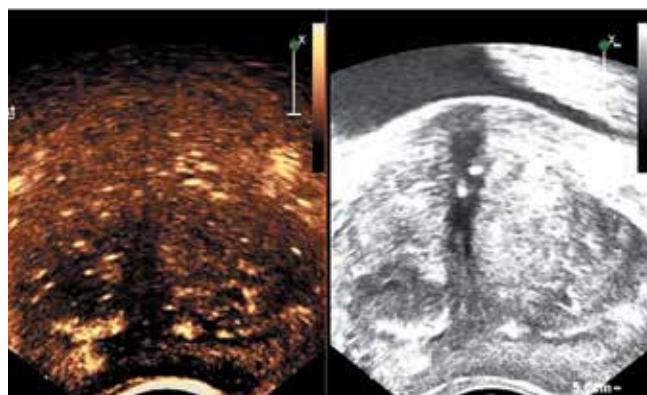


Рис. 4. Больной Б. Начало контрастирования ПЖ с контрастированием SonoVue на 22-й секунде

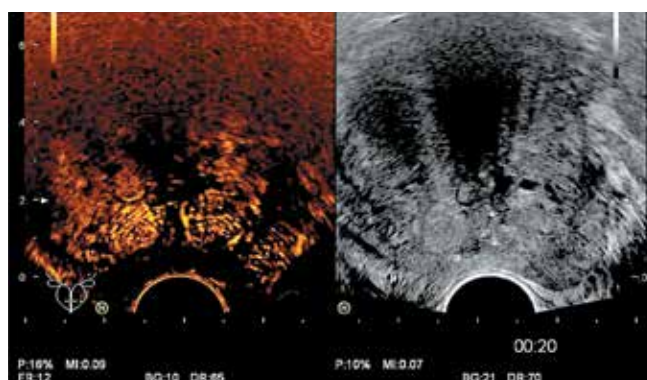


Рис. 5. Больной Б. Режим УЗ-контрастирования: определяются зоны повышенной васкуляризации в переходных зонах ПЖ

ки без применения наркотических анальгетиков. По оценке по визуальной аналоговой шкале боли средний балл в 1-е сутки после операции составил $3,4 \pm 1,8$. Мониторное наблюдение за пациентами осуществляли через 1, 3, 6 и 12 мес. Максимальный период наблюдения — 17 мес (см. таблицу).

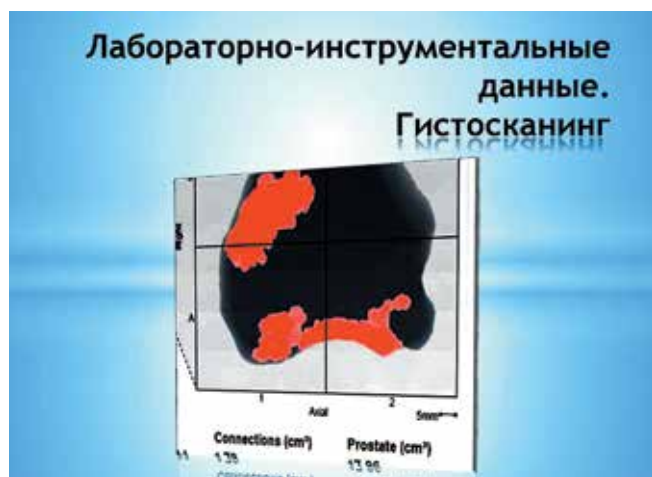


Рис. 6. Больной Б. Режим гистосканирования

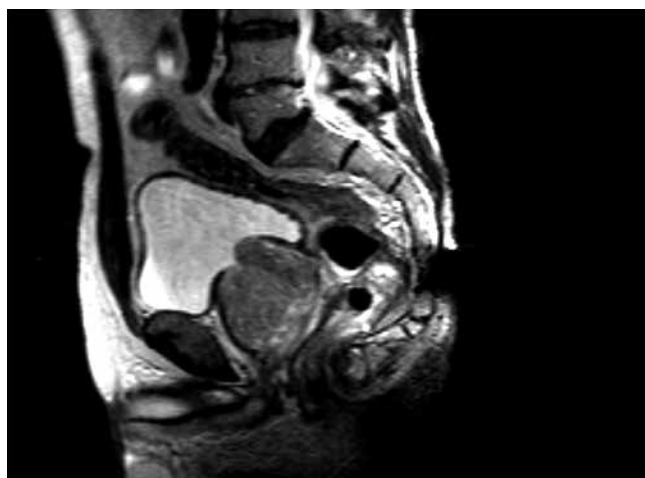


Рис. 8. Больной Б. МРТ таза



Рис. 7. Больной Б. МСКТ-ангиография: извитость брюшного отдела аорты и подвздошных сосудов

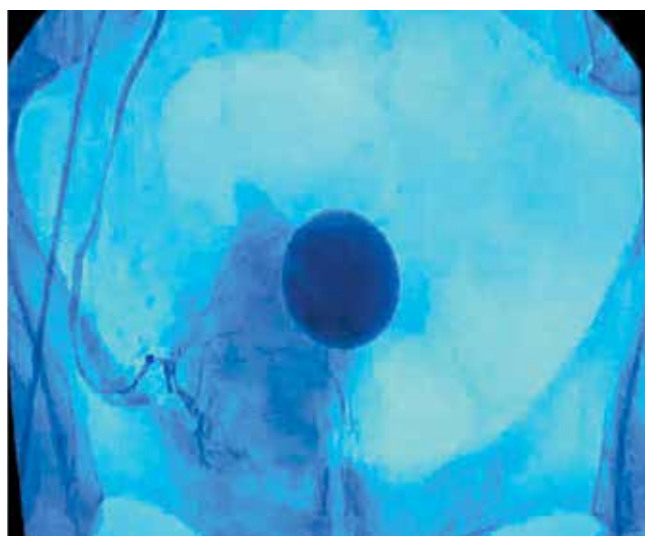


Рис. 9. Больной Б. Суперселективное контрастирование правой простатической артерии

Динамика показателей оперированных больных

Показатель	Значение					
	До операции (n = 12)	Через 1 мес (n = 12)	Через 3 мес (n = 12)	Через 6 мес (n = 11)	Через 12 мес (n = 3)	Через 17 мес (n = 1)
IPSS, балл	21,4 ± 3,8	18,9 ± 3,4	16,4 ± 2,4	14,3 ± 3,1	13,4 ± 2,9	7
L, балл	4,6 ± 1,3	3,9 ± 1,5	3,1 ± 1,1	2,9 ± 0,9	2,7 ± 1,2	2
МИЭФ, балл	15,7 ± 3,5	18,5 ± 2,1	19,8 ± 2,3	19,1 ± 2,1	19,4 ± 2,2	21
ПСА, нг/мл	4,4 ± 2,3	4,5 ± 1,6	3,5 ± 1,7	3,3 ± 1,3	3,1 ± 1,1	2,6
Пик скорости мочеиспускания, мл/с	6,7 ± 2,8	11,3 ± 3,7	15,4 ± 2,6	15,9 ± 3,6	16,1 ± 2,4	17,0
Остаточная моча, мл	161,2 ± 40,2	102,4 ± 30,9	40,2 ± 20,4	38,2 ± 21,2	33,8 ± 11,2	0
Объем ПЖ, см ³	126,8 ± 68,4	102,8 ± 40,1	79,2 ± 32,3	76,4 ± 32,3	74,3 ± 2,3	45,0

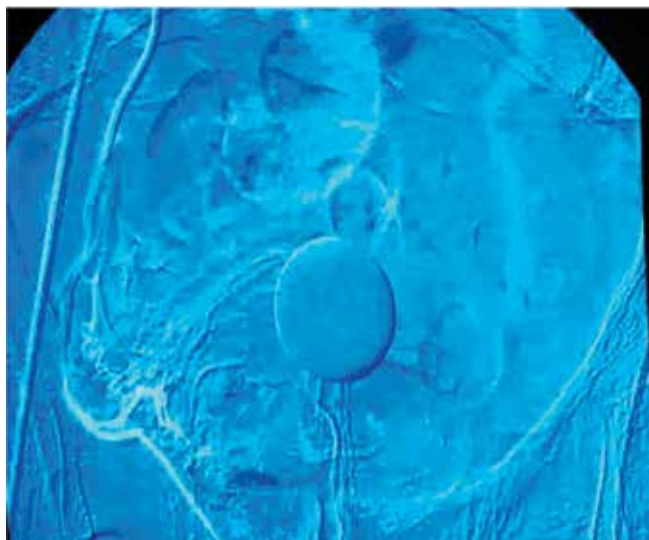


Рис. 10. Больной Б. Ангиография, режим субтракции: отсутствие контрастирования дистального русла и рефлюкс из устья правой простатической артерии сразу после эмболизации



Рис. 11. Больной Б. Трансректальная доплерография через 6 мес после операции: отсутствует картирование сосудов в переходной зоне ПЖ

Эффективность данной операции оценивали по показателям IPSS, L, Международной шкалы эректильной функции (МИЭФ-5), эякуляторной составляющей шкалы мужской копулятивной функции О.Б. Лорана и А.С. Сегала, шкалы субъективной удовлетворенности лечением, пиковой скорости мочеиспускания. Из методов лучевой визуализации в послеоперационном периоде использовали ТРУЗИ с триплексным режимом исследования, УЗ-контрастирование. Мы оценивали объем ПЖ и аденоматозных узлов, характер их кровоснабжения с помощью доплеровских УЗ-технологий, УЗ-контрастирования, также определяли количество остаточной мочи.

Как видно из таблицы, суммарные значения шкалы IPSS через 3 мес наблюдения снизились на 41,3 % и через 6 мес — на 61,4 %, в дальнейшем их изменения были незначительными. Объем ПЖ существенно уменьшился через 3 мес, а через 6 мес он составлял 47 % от первоначального. Скорость мочеиспускания увеличилась с 6,7 до 15,9 мл/с. Индекс качества жизни суммарно стал вполне удовлетворительным через 6 мес наблюдения и составил $3,3 \pm 1,3$.

Из транзиторных осложнений в послеоперационном периоде можно отметить 1 случай незначительной примеси крови в стуле у больного в течение 3 дней, в другом случае на протяжении 2 сут отмечалась умеренная макрогематурия. В обоих случаях осложнения купированы консервативно. Других осложнений не зарегистрировано.

Обсуждение

Наметившийся интерес врачей, представителей частной медицины и администраторов крупных лечебно-профилактических учреждений к новой специальности

рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения объясняется минимальной инвазивностью данного метода, его широким применением в различных областях хирургии, низким операционным риском, отсутствием необходимости в проведении анестезиологического пособия, быстрым восстановлением пациентов, а главное — возможностью проведения операций у пожилых больных с тяжелой соматической патологией. Эти несомненные достоинства новой хирургической специальности определяют значимую социальную окраску таких операций, особенно в эпоху увеличения продолжительности жизни и старения населения.

Обучение данным операциям требует предварительной подготовки (стажировки) рентгеноэндоваскулярного хирурга, имеющего достаточный опыт внутрисосудистых вмешательств в области таза с различными вариантами артериальных доступов, наличия современного ангиографического прибора, необходимого набора сосудистых поисковых и микрокатетеров, эмболизирующих агентов и сертифицированных навыков работы с ними [5]. Также в команде специалистов необходим врач-уролог, заинтересованный в результатах общей работы, в том числе для мониторинга наблюдения в послеоперационном периоде, в идеальном случае со специализацией по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, или рентгеноэндоваскулярный хирург, работающий в крупном урологическом учреждении. Рациональный лучевой мониторинг послеоперационного наблюдения за такими пациентами предусматривает выполнение ТРУЗИ через 3 и 6 мес наблюдения, когда происходят наиболее существенные изменения размера ПЖ. Применение в послеоперационном периоде УЗ-контрастирования может быть объяснено только в случае ложного рецидива заболе-

вания и односторонней эмболизации [6]. МРТ с контрастированием целесообразно выполнять по показаниям и/или при подозрении на ишемию тазовых органов.

Хорошие результаты лечения подобных больных ДГПЖ достигаются в том числе с помощью применения современных эмбосфер. Одними из конкурентных представителей современного эмболизирующего материала являются Embozene-микросферы с цветной кодировкой размера, разработанные CeloNova BioSciences Inc. (Newnan, GA). Для обеспечения максимальной безопасности и удобства каждая сфера окрашена в цвет, предусмотренный при производстве: это помогает исключить ошибку при отборе размера или ошибочное введение сфер. Такие микросферы обладают точной стандартизацией размера, целостностью частиц, суспензионным состоянием и биосовместимостью. Также они имеют память формы, которая позволяет им сжиматься до 35 % и немедленно восстанавливать свой первоначальный объем после выхода из микрокатетера. Исследования показали, что Embozene-микросферы сохраняют именно свой первоначальный объем, а не фрагментируются [7].

Также мы изучили результаты других исследований. J. M. Pisco и соавт. представили данные применения нового метода лечения ДГПЖ — РЭАПЖ, который оказался технически успешным у 14 из 15 (93,3 %) пациентов [7]. Отечественные исследователи Е.А. Яковец и соавт. показали данные по РЭАПЖ у 40 больных с высоким риском оперативного вмешательства. На фоне снижения выраженности клинических проявлений операция позволила уменьшить объем ПЖ на 50 % и аденоматозного узла на 43 % [8]. О высокой эффективности эмболизации свидетельствуют работы

и других авторов [3, 9]. По данным литературы, основными достоинствами эмболизации артерий ПЖ являются минимальная инвазивность процедуры, возможность ее проведения в амбулаторных условиях, быстрое восстановление пациента. Улучшение качества эрекции, оцененное с помощью опросника МИЭФ-5, отметили 79 % пациентов. Объяснение данного обстоятельства мы склонны видеть в возможном перераспределении притока крови с усилением его в пудендалных, а следовательно, и в кавернозных артериях.

Заключение

Таким образом, можно утверждать, что РЭАПЖ — безопасный и высокоэффективный метод лечения ДГПЖ при неэффективности консервативной терапии. Данный метод в течение 3–6 мес уменьшает объем ПЖ на 47 %, нормализует акт мочеиспускания и восстанавливает качество жизни. Перспективным направлением для применения этого метода должно являться лечение больных с тяжелой сопутствующей патологией и высоким операционно-анестезиологическим риском. Важными дополнительными направлениями применения РЭАПЖ будет служить лечение пациентов с цистостомой и сохраненной емкостью мочевого пузыря, а также с острой задержкой мочи на фоне ДГПЖ. В перспективе последующих многоцентровых исследований и увеличение наших знаний в этой области помогут ответить на вопрос о необходимости применения химиоэмболизации в ликвидации продолженного роста и местного локального рецидива рака ПЖ. Данный алгоритм ведения больных позволит рекомендовать РЭАПЖ для применения в клинической практике крупных урологических и многопрофильных лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T. et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(1):11–9.
2. Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой ПЖ с высоким хирургическим риском. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(1):38–43. [Yakovets E.A., Neymark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya. V. Embolization of prostate arteries during the treatment of patients with prostate adenoma with a high surgical risk. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2010;(1): 38–43. (In Russ.).]
3. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Тачалов М.А. и др. Морфологические изменения в ткани ПЖ больных доброкачественной гиперплазией простаты крупных размеров после суперселективной эмболизации простатических артерий. В кн.: Сборник научных трудов XV Конгресса Российского Общества Урологов «Урология в XXI веке», 18–20 сентября 2015 г. СПб. С. 197–198. [Neymark A.I., Neymark B.A., Tachalov M.A. et al. Morphologic changes in tissue of prostate gland in patients with benign hyperplasia of prostate of bug size after superselective embolization of the prostatic arteries. In book: Collection of scientific papers. September 18–20, 2015. Saint Petersburg. Pp. 197–198. (In Russ.).]
4. Carnevale F.C., da Motta-Leal-Filho J.M., Antunes A.A. et al. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2012;24(4):535–42.
5. Pisco J.M., Rio Tinto H., Campos Pinheiro L. et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol* 2013;23(9):2561–72.
6. Жуков О.Б., Стародубцева М.С., Нестеров Д.В. Применение ультразвукового контрастирования для определения эффективности суперселективной



эмболизации артерий простаты при ее доброкачественной гиперплазии.

Андрология и генитальная хирургия

2015;(1):26–33. [Zhukov O.B.,

Starodubtseva M.S., Nesterov D.V.

Application of ultrasonic contrast study to determine the efficacy of superselective embolization of prostate arteries

at its benign hyperplasia. *Andrologiya*

i genital'naya khirurgiya = *Andrology*

and Genital Surgery 2015;(1):26–33.

(In Russ.)].

7. Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T. et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(1):11–9.

8. Яковец Е.А., Неймарк А.И.,

Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболиза-

ция артерий предстательной железы

в лечении больных аденомой ПЖ с высо-

ким хирургическим риском. *Андрология*

и генитальная хирургия 2010;(1):38–43.

[Yakovets E.A., Neymark A.I.,

Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Embolization

of prostate arteries during the treatment of patients with prostate adenoma

with a high surgical risk. *Andrologiya*

i genital'naya khirurgiya = *Andrology*

and Genital Surgery 2010;(1):38–43.

(In Russ.)].

9. Gao Y.A., Huang Y., Zhang R. et al.

Benign prostatic hyperplasia: prostatic

arterial embolization versus transurethral

resection of the prostate – a prospective,

randomized, and controlled clinical trial.

Radiology 2014;270(3):920–8.

Перспективы развития гипоспадиологии

О.В. Староверов¹, И.В. Казанская²

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского»; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29;

²НИИ хирургии детского возраста ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 1

Контакты: Олег Васильевич Староверов oleg@staroverov.ru

На основании катamnестического обследования 1584 пациентов с гипоспадией выявлены ключевые моменты в лечении таких больных. Приведенные в статье данные свидетельствуют о том, что в настоящее время принятые способы формирования головки полового члена не соответствуют нормальной анатомии головки. Проанализированы методы выпрямления полового члена и причины образования кожно-уретральных свищей. Для улучшения результатов лечения предложены новые оперативные решения.

Ключевые слова: гипоспадия, уретра, половой член, выпрямление полового члена, уретральный свищ

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-77-84

Prospects for the development of hypospadiology

O. V. Staroverov¹, I. V. Kazanskaya²

¹G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine; 29 Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia;

²Research Institute of Childhood Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

On the basis of follow-up studies on 1584 patients with hypospadias identified key points in the treatment of such patients. Data cited in the article indicate that the currently accepted methods of forming the head of the penis do not match the normal anatomy of the head. The paper analyzes the techniques of straightening the penis and causes the formation of skin and urethral fistulas. To improve the results of treatment of the proposed new operational solutions.

Key words: hypospadias, urethra, penis, straightening the penis, urethral fistula

Введение

В последние десятилетия отмечается стремительный рост частоты встречаемости гипоспадии. Если еще в 70-х годах XX века в большинстве работ ее оценивали в соотношении 1 на 300–400 новорожденных мальчиков, то в настоящее время, особенно в развитых странах, частота встречаемости этого заболевания составляет от 1:200 до 1:125 [1]. Такая высокая распространенность и исключительная социальная значимость гипоспадии требуют пристального внимания врачебного сообщества к проблеме, что позволяет использовать термин «гипоспадиология», предложенный J. Duckett в 1981 г., для привлечения внимания и концентрации научных сил в этом направлении.

В историческом аспекте в концепции лечения больных гипоспадией можно выделить несколько этапов. До XIX века лечение заболевания практически не проводили, если не считать единичных случаев ампутации полового члена на уровне дистопированного меатуса при венечных формах гипоспадии для того, чтобы придать правильное направление струе мочи и спермы, проведения меатотомии, а также попыток

рассечения хорды с целью добиться выпрямления полового члена. Активная разработка принципов формирования уретры и методов выпрямления полового члена у больных гипоспадией началась с работ Н. Diefenbach (1836), J. Mettauer (1842), C. Thiersch (1869), S. Duplay (1874), G. Nove-Josserand (1897), K. Ombredann (1911) [2]. До 70-х годов XX века лечение тяжелых форм гипоспадии осуществляли, как правило, в 2 этапа. Выпрямление полового члена достигалось иссечением фиброзных тяжей на его вентральной поверхности, а для закрытия образовавшегося дефекта использовали местные ткани полового члена. Наиболее распространенным методом формирования уретральной трубки являлась операция Дюплея (Duplay) (1874) и ее модификации [3]. В этот период было необязательным и даже нежелательным выведение меатуса на головку полового члена и хорошим результатом считалось доведение уретральной трубки до уровня венечной борозды.

Двумоментное лечение гипоспадии значительно усложняло и удлиняло сроки лечения, поэтому с 70-х и особенно с 80-х годов XX века стали активно разра-

батывать и внедрять операции, при которых одновременно выполняли выпрямление полового члена и формирование уретры (одномоментные операции). В 1970 и 1972 гг. N. Hodgson описал 3 операции, в которых уретру создавали из кожи препуция и полученный лоскут проводили через окно на вентральную поверхность полового члена. В 1980-е годы получил признание метод J.W. Duckett (1980), предложившего использовать выкроенный поперечный участок внутреннего листка крайней плоти, из которого формировали трубчатый трансплантат на ножке с сохраненным кровообращением [4, 5].

Однако со временем выяснили, что одномоментным операциям присуще большое количество сопутствующих осложнений. Наличие 2 кольцевых уретральных анастомозов при таких операциях в значительном числе случаев приводило к формированию стриктур, дивертикулов и предстенотических свищей уретры. С конца 1980-х годов стали активно разрабатываться операции, при которых сохранялась уретральная дорожка между дистопированным наружным отверстием уретры и головкой полового члена. К этой дорожке подшивали (накладывали) выкроенный из крайней плоти лоскут, формирующий вентральную стенку уретры. Появился новый класс операций — так называемые onlay (накладные) оперативные вмешательства. W. Snodgrass (1994) предложил оперировать больных гипоспазией, сохраняя уретральную дорожку и выполняя продольный послабляющий разрез на всю длину уретральной дорожки от меатуса до дистального конца выкраиваемой площадки [6]. В методах выпрямления полового члена также произошли изменения. В широкую хирургическую практику вернулись двумоментные операции с использованием слизистой оболочки щеки для закрытия дефекта, образовавшегося после иссечения хорды и выпрямления полового члена [7].

Таким образом, гипоспадиология в своем развитии вернулась к принципам оперативного лечения, которые были сформулированы в XIX в., конечно уже на другом уровне понимания заболевания и развития научной мысли. В настоящее время наиболее популярны методы формирования уретральной трубки из кожи полового члена по принципу Дюплея (операции Snodgrass), а при искривлении полового члена все чаще применяют двумоментные операции. Возможно ли спрогнозировать дальнейшие пути развития гипоспадиологии? Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо знать, что на сегодняшний день не устраивает в лечении прежде всего самих пациентов. Другими словами, какой социальный заказ мы получаем от больных гипоспазией.

Материалы, методы и результаты

Были проанализированы результаты лечения 1584 пациентов с гипоспазией, наблюдавшихся в клинике

в период с 1990 по 2014 г. У большинства больных уретральная трубка формировалась по принципу Дюплея. Все операции были выполнены 2 хирургами.

Мы провели катamnестическое обследование 22 пациентов, оперированных по поводу гипоспадии до 1990-х годов. После последней операции прошло от 9 до 19 лет. В тот период операции выполняли без формирования головчатого отдела уретры, и у всех больных уретра открывалась в области венечной борозды. Все обследуемые пациенты были женаты или имели сексуальный опыт. Анализ результатов лечения осуществляли по разработанным оценочным таблицам по следующим критериям: оценка внешнего вида наружных половых органов, оценка мочеиспускания и сексуальной жизни пациента. Никто из обследуемых не оценил внешний вид полового члена как плохой и никто не изъявил желания оперироваться в настоящее время, но все хотели, чтобы во время оперативного лечения в детстве меатус был бы выведен на головку полового члена. Отрицательными моментами расположения меатуса в области венечной борозды оказались качественное нарушение мочеиспускания (разбрызгивание струи мочи) и придание члену особого положения во время микции. При проведении урофлоуметрических исследований ни у одного из обследуемых не отмечался obstructивный тип мочеиспускания (рис. 1).

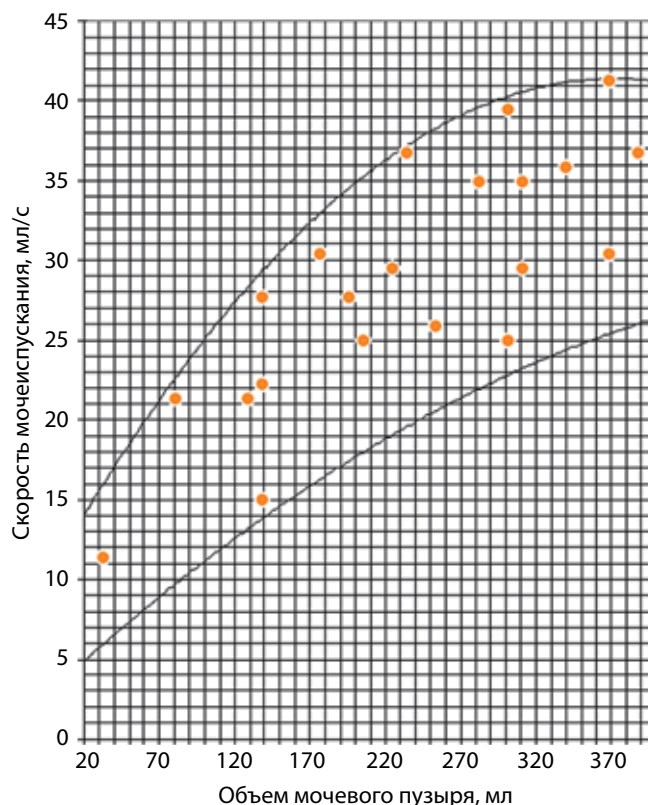


Рис. 1. Распределение максимальной скорости потока мочи у оперированных больных гипоспазией без формирования головчатого отдела уретры

У 27 % пациентов со сформированным головчатым отделом уретры эффективность потока мочи была снижена (рис. 2). Из них недостаточность потока I степени выявлена у 15 % больных, II степени — у 9 % и III степени — у 3 %. При обструктивном мочеиспускании III степени выявлены стриктуры уретры, чаще — меатостеноз, потребовавший проведения оперативного пособия. У пациентов с обструктивным мочеиспусканием I–II степени отсутствовали сужение уретральной трубки, остаточная моча и изменения в анализе мочи. Таким образом, можно сделать вывод, что на снижение параметров потока мочи у больных повлияло формирование головчатого отдела уретры. Появление пусть незначительного сопротивления потоку мочи в головчатом отделе уретры увеличивает микционное давление в расположенной проксимальной части созданной уретральной трубки, что увеличивает риск возникновения свищей. Кроме того, у некоторых пациентов со сформированным головчатым отделом уретры была отмечена ретракция меатуса до уровня венечной борозды (что в большинстве случаев является расхождением швов на головке) вследствие возникновения напряжения тканей при циркулярном

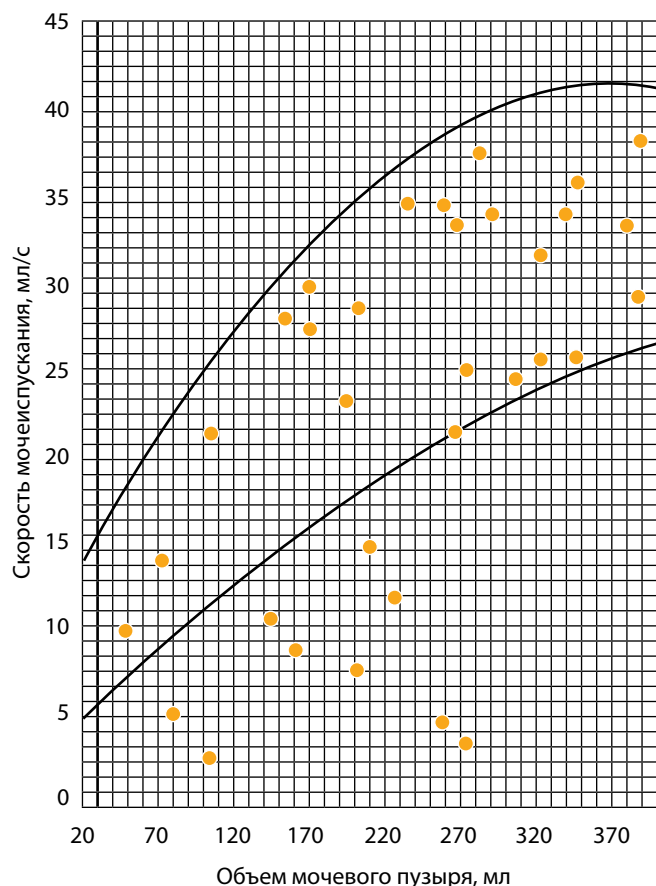


Рис. 2. Распределение максимальной скорости потока мочи у оперированных больных гипоспадией со сформированным головчатым отделом уретры

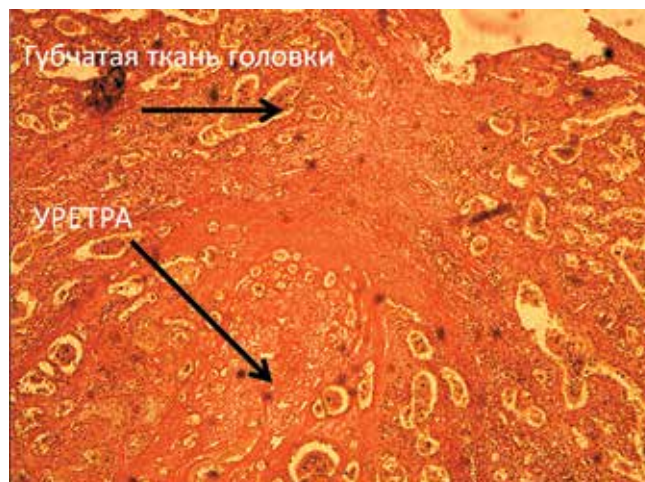


Рис. 3. Гистологический поперечный срез головки полового члена: губчатая ткань головки не охватывает уретру циркулярно по вентральной поверхности головки

сведении крыльев головки полового члена вокруг сформированной уретры. Чтобы избежать подобных осложнений существуют различные оперативные приемы. В частности, W. Snodgrass предложил метод создания меатального кольца, сформированного в косом направлении, что увеличивает площадь его сечения и уменьшает сопротивление потоку мочи [8]. Однако даже в этом случае не воссоздается нормальное анатомическое строение головки полового члена. В норме кавернозная ткань головки не обхватывает уретру ни на каком уровне, включая меатус, что подтверждается проведенными нами гистологическими исследованиями головки полового члена у 4 мальчиков, умерших от различных причин (рис. 3).

На основании понимания правильной анатомии головки полового члена в нашей клинике был разработан новый способ формирования головчатого отдела уретры (патент № 2371103). При проведении glanduloplastики накладывают 1 шов на головку полового члена, формирующий вентральную часть меатуса, а проксимально расположенный дефект головки закрывают лоскутом из внутреннего листка крайней плоти на сосудистой ножке (рис. 4).

Таким методом было прооперировано 53 мальчика с гипоспадией в возрасте 1–13 лет (средний возраст 2,2 года). У 38 пациентов имелась стволовая форма гипоспадии, у 7 — члено-мошоночная, у 6 — мошоночная, у 2 — венечная. У 4 больных с мошоночной формой гипоспадии операцию выполняли в 2 этапа. Выпрямление полового члена (1-й этап) осуществляли по методу, разработанному в нашей клинике, с использованием внутреннего листка крайней плоти. Пластику уретры (2-й этап) этим больным производили через 6 мес после 1-й операции. У 13 пациентов отмечали дисплазию дистальной части гипоспадической уретры, что потребовало рассечения вентральной стенки уретры

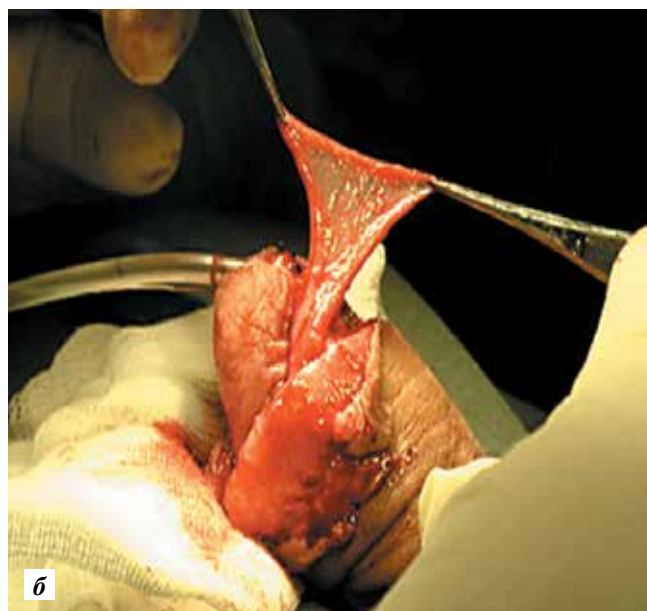
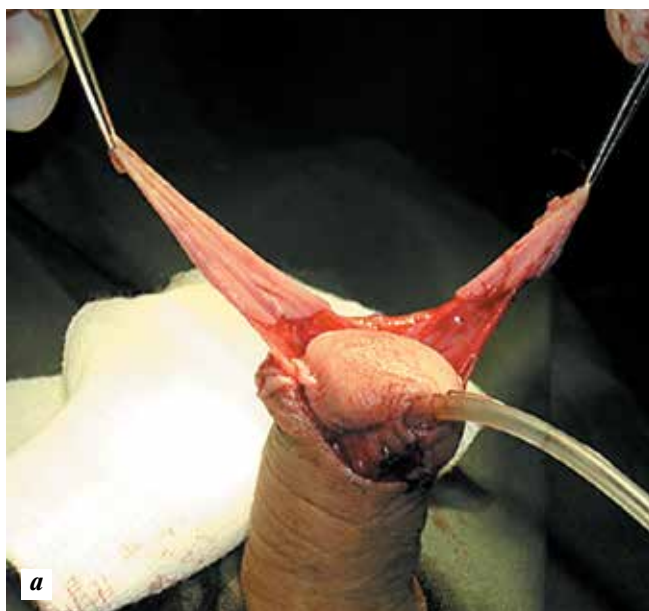


Рис. 4. Формирование головки полового члена: а — после создания искусственной уретры из внутреннего листка крайней плоти формируют 2 лоскута; б — одним из лоскутов, лишенным кожи, закрывают швы сформированной уретры; в — другим лоскутом закрывают дефект между крыльями головки полового члена с формированием ее правильного анатомического строения; г — внешний вид после завершения операции. Мочеиспускание после операции (д). Косметический результат операции (е)

по средней линии до нормальных тканей. Пластику уретральной трубки 39 пациентам выполняли по методу Snodgrass, 10 — по Дюплею, 3 — по Метью (Mehtauer), 1 — по Тиршу (Thiersch). Во всех случаях использовали шовный материал PDS 5–6/0. Дренирование мочевого пузыря осуществляли уретральным катетером 6–10 Ch. Пластику кожных покровов у 11 пациентов выполняли по Mayers. После операции использовали повязку с бранолиндом и половой член фиксировали к передней брюшной стенке пластырем омнификс. Имелись следующие анатомические аномалии полового члена и уретры: у 2 пациентов — меатостеноз, у 3 — гипоплазия головки полового члена, у 2 — смещение меатуса латерально, у 2 — неполное удвоение уретральной трубки, у 1 — ротационное искривление полового члена на 90°. В послеоперационном периоде у 1 больного образовался кожно-уретральный свищ, потребовавший оперативного лечения. По данным урофлоуметрического контрольного обследования в отдаленном послеоперационном периоде у 89 % обследуемых пациентов отсутствовало обструктивное мочеиспускание. У остальных пациентов имелось снижение потока мочи I–II степени, не требовавшее оперативного лечения.

Выпрямление полового члена у больных, оперированных в 1990-е годы осуществляли путем иссечения фиброзных тканей на вентральной поверхности полового члена и закрытия образовавшегося дефекта тканей перемещением кожных лоскутов по Лимбергу. В большинстве случаев у пациентов, оперированных в раннем детстве, конечный результат оценен как хороший. Однако были выявлены недостатки такого подхода. У 2 обследуемых отмечали рост волос в искусственной уретре (за счет включения кожи мошонки в сформированную уретральную трубку), что на протяжении нескольких лет вызывало рецидивирующее течение уретрита, и камнеобразование в уретре, значительно снижающее качество жизни и потребовавшее неоднократных дополнительных операций.

От подобного метода выпрямления полового члена в настоящее время отказались. Ему на смену пришли операции, в которых широко используют свободные лоскуты слизистой оболочки, взятые из ротовой полости. При этом слизистой оболочкой замещают дефект кожи на вентральной поверхности полового члена с последующим формированием искусственной уретры [7, 9] или слизистую оболочку используют как вставку в узкую уретральную дорожку, что позволяет создать уретру диаметра, соответствующего возрасту [1]. Подобные операции широко стали внедрять с начала 2000-х годов, перенеся их из хирургии уретры взрослых пациентов в педиатрическую практику. Таким образом, в основном пациенты, оперированные с использованием слизистой оболочки щеки, еще не достигли взрослого возраста, и мы не можем дать оконча-

тельную оценку результатов их лечения. Это вызывает опасение при использовании данного метода. В этом случае для формирования уретры применяют ткань, не являющуюся гомологичной ткани полового члена, а из истории гипоспадии известно, что все случаи зафиксированного развития рака полового члена возникали при использовании негомологичных тканей [10]. Выкроенный из слизистой оболочки щеки лоскут плотно подшивают к кавернозным телам полового члена, что является обязательным условием его приживления. Таким образом, сформированная у ребенка уретральная трубка остается фиксированной к кавернозным телам, а уретра лишается подвижности, необходимой для ее удлинения во время эрекции. И если у взрослых пациентов со сформировавшимся половым членом это не приводит к серьезным осложнениям, того как это скажется на половой жизни больных, оперированных в детстве, пока не известно. При пластике свободными лоскутами всегда сохраняется риск нарушения кровообращения в трансплантате, который приводит к его некрозу. Кроме того, не следует забывать, что для взятия лоскута мы используем дополнительную операцию его забора, увеличивающую операционные риски.

На наш взгляд, недооцененным является применение внутреннего листка крайней плоти для выпрямления полового члена. Данный метод предложил в 60-х годах XX века А.М. Cloutier, однако распространения он не получил [11]. Мы модифицировали эту операцию и использовали ее для лечения 28 больных с тяжелой формой гипоспадии. Заключается метод в следующем: на вентральной поверхности полового члена иссекают фиброзные ткани, чем достигают выпрямления полового члена; из внутреннего листка крайней плоти выкраивают лоскут в косо-поперечном направлении (при таком расположении он имеет максимально возможную длину) на питающей ножке и переводят вокруг ствола полового члена на его вентральную поверхность (рис. 5). Перемещенным лоскутом закрывают дефект тканей, образовавшийся после выпрямления полового члена. Лоскут вшивают между крыльями головки, что в дальнейшем, во время 2-го этапа операции, позволяет провести glanduloplastiku с уретрой, выведенной на верхушку головки полового члена диаметра, соответствующего возрасту. Пластику уретры (2-й этап операции) осуществляют через 6–12 мес. Уретральную трубку формируют по методу Дюплея или Тирша на уретральном катетере 10–12 Ch.

Мы не получили ни одного осложнения после 1-го этапа оперативного лечения. Во всех случаях была сформирована достаточная площадка для проведения уретропластики, которую выполняли в большинстве случаев по Дюплею. В 4 случаях, когда произошло некоторое смещение площадки, уретропластика проведена по Тиршу, что не повлияло на конечный итог.

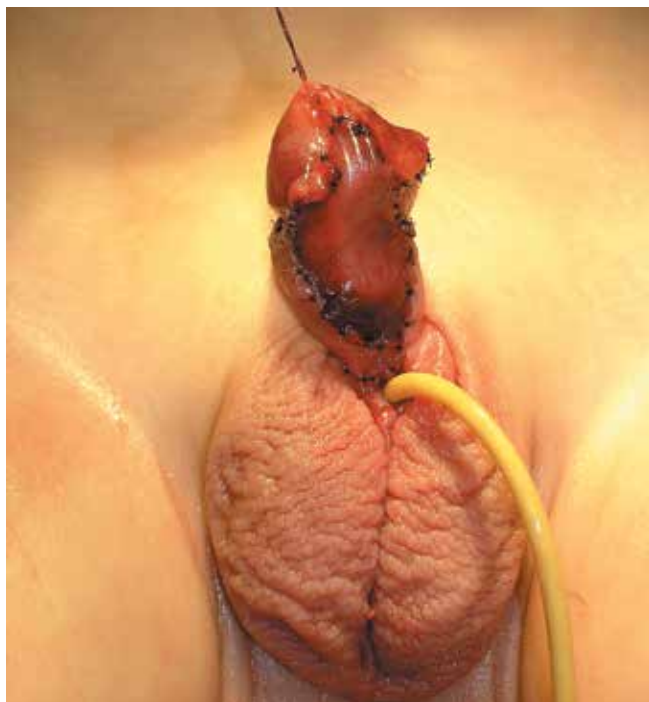


Рис. 5. После выпрямления полового члена: дефект на его вентральной поверхности закрыт лоскутом из внутреннего листка крайней плоти

При анализе результатов лечения гипоспадии на протяжении 45 лет мы отметили 2 периода, когда отмечалось значительное и резкое уменьшение образования уретральных свищей. Первый период (на рубеже 1980–1990-х годов) связан со сменой шовного материала с кетгута на синтетические монофиламентные нити. Количество свищей в этот период уменьшилось с 24 до 12 %. Второй период — широкое и обязательное использование закрытия уретральных швов лоскутами из подкожных тканей крайней плоти, полового члена и мошонки. При катamnестическом исследовании было выявлено, что в 30 % случаев образования свищей они находились в зоне первоначального расположения гипоспадического меатуса, что связано с нарушением кровообращения в этой зоне. При проведении доплеровской флоуметрии кожи полового члена у больных гипоспадией было выявлено резкое снижение капиллярного кровообращения гипоспадического меатуса. Полученные данные позволили разработать способ закрытия швов, искусственной уретры с использованием 2 перемещенных лоскутов (рис. 6). Одним лоскутом, более тонким, выкроенным из подкожных тканей крайней плоти, закрывают линию швов на всем протяжении. Минимальная толщина лоскута позволяет без труда выполнить пластику головки полового члена. Другим лоскутом — из тканей полового члена или мошонки — дополнительно закрывают как наиболее скомпрометированную зону расположения гипоспадического меатуса. В настоящее время закрытие линии швов является важнейшим этапом



Рис. 6. Использование 2 лоскутов для закрытия линии швов искусственной уретры: 1-м тонким лоскутом уретру закрывают на всем протяжении, включая головчатую ее часть, 2-м лоскутом дополнительно закрывают зону первоначального расположения гипоспадического меатуса

операции, зачастую занимающим больше времени, чем непосредственно уретропластика. Использование данного способа закрытия сформированной уретральной трубки позволило уменьшить количество свищей с 12 до 4 %. Внедрение вышеописанного метода формирования головки полового члена сократило количество свищей до 2 %.

Обсуждение и выводы

Анализ полученных данных при катamnестическом обследовании больных, оперированных по поводу гипоспадии, позволяет сделать ряд выводов.

Отмечено, что у пациентов, которым не создавали головчатый отдел уретры, не было обструктивного мочеиспускания, проблем в половой жизни (копуляция не нарушена), проблем с деторождением, желания оперироваться в настоящее время, но есть желание, чтобы в детстве меатус был бы выведен на головку полового члена. Создание головки полового члена улучшает форму струи мочи (отсутствие разбрызгивания) и формирует эстетически приемлемый внешний вид.

В настоящее время создание уретральной трубки при формировании головчатого отдела уретры выполняют различными способами (методы Дюплея, Snodgrass, Метью, двумоментные методы). Гландулопластику практически всегда осуществляют одинаково: сформированную уретральную трубку охватывают циркулярно крыльями головки полового члена, создавая непрерывную муфту вокруг сформированного головчатого отдела уретры. Однако в нормально сформированной головке полового члена губчатая ткань никогда не охватывает уретру, и крылья головки не соприкасаются между собой. Уретральная трубка как бы «подвешена» к вентральной поверхности головки. Функциональное значение этих анатомических взаимоотношений,

по-видимому, состоит в отсутствии добавочного сопротивления потоку мочи и спермы, наполненной кровью, ячеистой ткани головки.

Предложенная операция на сегодняшний день — единственный метод пластики головки полового члена, который учитывает анатомическую особенность ее строения. Мы не сомневаемся, что могут появиться другие оперативные решения. На наш взгляд, главным принципом любой пластической операции является по возможности максимальное приближение к точному анатомическому строению воссоздаваемого органа для лучшего восстановления его функции. При невозможности сформировать головчатый отдел уретры (недостаток пластического материала, маленькие размеры головки полового члена), когда операция может разрушить и деформировать ткани головки, glandуло-пластика может быть отложена до пубертатного или постпубертатного периода.

Выпрямление полового члена остается проблемой, от решения которой зависит как функциональный, так и эстетический результат лечения больных гипоспадиями. Широкое применение для этих целей слизистой оболочки щеки вызывает у нас некоторое опасение по вышеприведенным причинам. Нам кажется, что потенциал применения крайней плоти для этих целей не используется в полной мере.

Мы видим следующие преимущества применения внутреннего листка крайней плоти для выпрямления полового члена у детей с гипоспазией:

- используется ткань, наиболее идентичная уретральной;
- максимально сохраняется кровоснабжение лоскута;
- создается подвижная искусственная уретра, что обеспечивает ее растяжение во время эрекции;
- достаточное количество пластического материала позволяет создавать уретру возрастного диаметра;
- двумоментный метод предоставляет возможность получить наилучший косметический результат, в том числе создать меатус на головке полового члена.

Вечной проблемой гипоспадиологии является образование кожно-уретральных свищей. На протяжении всего периода оперативного лечения гипоспадии предлагались различные способы уменьшения развития этого осложнения. Совершенствуются оперативные методы, хирургические инструменты, способы отведения мочи, послеоперационные повязки, уточняются оптимальный возраст проведения операции и сроки установки уретрального катетера, внедряются прецизионные техники операций и методы оптического увеличения и т. д. Все это имеет значение, так как использование наработанного хирургического опыта приводит к уменьшению числа осложнений. Однако значительное снижение свищеобразования мы отметили только после внедрения нового шовного материала (разработка новых видов которого не входит в компе-

тенцию врача), совершенствования способа закрытия сформированной уретральной трубки дополнительными тканями, не создающего дополнительного, пусть даже незначительного, сопротивления потоку мочи.

Мы можем констатировать, что в настоящее время часто используемыми снова стали операции уретропластики по принципу Дюплея, что подтвердил своими работами W. Snodgrass. Подобные вмешательства наиболее точно воссоздают нормальную анатомию полового члена и, как следствие, являются самыми физиологичными, с минимальным числом послеоперационных осложнений. Мы не видим большого прорыва в лечении гипоспадии, хотя совершенствование метода будет продолжаться, и один из путей улучшения результатов лечения — разработка способов создания головки полового члена в соответствии с ее нормальным анатомическим строением. Прогнозируя, каким может быть шаг в развитии уретропластики, можно предположить, что мы вернемся к одномоментным операциям, но на другом уровне, с использованием тканевой инженерии и применением искусственно созданной уретры. Это решит проблему с выпрямлением полового члена и, возможно, предотвратит образование свищей при использовании искусственно созданной ткани, закрывающей уретру лоскута.

Заключительная и, может быть, самая важная проблема современной гипоспадиологии — оценка полученных результатов лечения. Трудность заключается в том, что окончательный вывод об эффективности проведенной операции мы можем сделать только после достижения пациентом взрослого возраста. С учетом того, что в настоящее время большинство больных оперируют до 2-летнего возраста, должно пройти 15–20 лет, прежде чем мы сможем в полной мере оценить эффективность лечения. Но даже в этом случае гипоспадиолог должен хотеть оценить свою работу, а пациент — дать согласие на проведение обследования. На наш взгляд, решить эту проблему могла бы общая база данных больных гипоспазией, доступная, с определенными ограничениями, всем зарегистрированным пользователям (врачам, оперирующим пациентов с гипоспазией, урологам поликлиник, в том числе взрослой сети). По созданной базе было бы возможно отследить судьбу пациента в любом возрасте, а также получить информацию о том, в какую клинику и с какой проблемой он обращался за медицинской помощью. Со временем мы бы увидели полную картину складывающихся судеб подобных больных. С учетом стремительного роста частоты встречаемости данной патологии, что позволяет даже говорить об эпидемии гипоспадии, создание такой базы данных необходимо.

Единая база данных больных гипоспазией позволит анализировать результаты лечения в отдаленном периоде, что поможет вносить обоснованные изменения в концепцию реабилитации таких пациентов.



Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Manzoni G., Bracka A., Palminteri E., Marrocco G. Hypospadias surgery: when, what and by whom? BJU Int 2004;94(8):1188–95.
2. Продеус П.П., Староверов О.В. Гипоспадия. М.: Медсервис, 2003. [Prodeus P.P., Staroverov O.V. Hypospadias. Moscow: Medservis, 2003. (In Russ.)].
3. Duplay S. Arch Gen Med (Paris) 1874;133:513.
4. Duckett J.W. The island flap technique for hypospadias repair. Uro. Clin North Am 1981; 8(3):503–11.
5. Duckett J.W.Jr. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. Urol Clin North Am 1980;7(2):423–30.
6. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. J Urol 1994; 151(2):464–5.
7. Bracka A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. Br J Urol 1995;76:31–41.
8. Snodgrass W.T. Snodgrass technique for hypospadias repair. BJU Int 2005;95(4):683–93.
9. Bracka A. The role of two-stage repair in modern hypospadiology. Indian JUrol 2008;24(2):210–8.
10. Савченко Н.Е. Гипоспадия и гермафродитизм. Минск, 1974. [Savchenko N.E. Hypospadias and hermaphroditism. Minsk, 1974. (In Russ.)].
11. Cloutier A.M. A method for hypospadias repair. Plast Reconstr Surg Transplant Bull 1962;30:368–73.

Пластика мочеиспускательного канала с использованием аутологичных кератиноцитов на биodeградирующей матрице у детей с проксимальными формами гипоспадии

А.К. Файзулин¹, И.В. Поддубный¹, А.В. Кононов¹, С.Г. Врублевский², О.С. Шмыров²,
Е.В. Федорова¹, П.А. Колосова¹, О.С. Роговая³, Л.А. Стрелкина¹

¹Кафедра детской хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

³ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН; Россия, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26

Контакты: Александр Вадимович Кононов alex-surg@mail.ru

В статье представлены варианты реконструктивно-пластических операций на наружных гениталиях у детей с проксимальными формами гипоспадии. Описаны хирургические приемы, позволившие выполнить пластику промежностно-мошоночного отдела уретры с применением аутологичных биоинженерных конструкций. Раскрыты технические приемы одноэтапного оперативного пособия по пластике стволового отдела уретры. Использование аутологичных кератиноцитов на биodeградирующей матрице является методом выбора при этапной пластике мочеиспускательного канала у детей с проксимальными формами гипоспадии. В условиях дефицита пластического материала, пригодного для моделирования протяженного мочеиспускательного канала, этот метод позволяет исключить оволосение неоуретры и создать запас пластического материала, необходимого для дальнейшей реконструкции, тем самым уменьшить количество оперативных пособий и осложнений.

Ключевые слова: гипоспадия, реконструкция гениталий, детская урология, андрология, пластика уретры, биоинженерные технологии в медицине

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-85-97

Urethroplasty using autologous keratinocytes on the biodegrading matrix in children with proximal hypospadias

A.K. Fayzulin¹, I.V. Poddubnyy¹, A.V. Kononov¹, S.G. Vrublevskiy², O.S. Shmyrov²,
E.V. Fedorova¹, P.A. Kolosova¹, O.S. Rogovaya³, L.A. Strelkina¹

¹Department of Pediatric Surgery, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia;

²Morozov Children's Clinical Hospital; 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok, Moscow, 119049, Russia;

³N.K. Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences; 26 Vavilova St., Moscow, 119334

The paper presents the types of reconstructive plastic surgery of the external genitalia in children with proximal hypospadias. It describes surgical techniques that could perform perineoscrotal plasty using autologous bioengineering designs. The techniques of one-stage surgical aid for urethral trunk plasty are unveiled. The application of autologous keratinocytes on the biodegrading matrix is the method of choice during stepwise urethroplasty in children with proximal hypospadias. When a plastic material suitable for modeling an extensive urethra is hard to get, this method makes it possible to avoid hair growth in the neourethra and to create a reserve for the plastic material that is necessary for further repair, thereby reducing the number of surgical aids and complications.

Key words: hypospadias, the reconstruction of the genitals, pediatric urology, andrology, urethroplasty, bioengineering technologies in medicine

Введение

Гипоспадия является одной из наиболее часто встречаемых уrogenитальных мальформаций у мальчиков [1–3]. Хирургическая коррекция гипоспадии остается актуальной проблемой современной пластической генитальной хирургии в связи с высокой частотой рождения детей с гипоспадией и большим процентом послеоперационных осложнений [4].

За последние 30 лет отмечается прогрессивный рост числа новорожденных мальчиков с гипоспадией. Если во 2-й половине XX века распространенность порока варьировала от 1:500 до 1:600 новорожденных мальчиков, то в настоящее время — от 1:100 до 1:125. Причины возникновения гипоспадии разнообразны. Однако единым патогенетическим механизмом является нарушение продукции или метаболизма андрогенов [4].

По данным различных авторов, процент послеоперационных осложнений, возникающих в зависимости от тяжести порока, варьирует от 15 до 70 %, что, в свою очередь, обусловило поиск новых методов коррекции гипоспадии. До сих пор не выработан оптимальный метод лечения, и поиск хирургических вариантов оперативной коррекции гипоспадии продолжается. Сегодня известно более 200 методов лечения данного порока [5]. Особую трудность вызывает коррекция проксимальных форм гипоспадии у детей, что связано с технической сложностью оперативных пособий и, соответственно, высоким риском послеоперационных осложнений.

Благодаря новым технологиям (использование современного микрохирургического инструментария, бинокулярной оптики, атравматичного шовного материала) удалось значительно снизить риск послеоперационных осложнений. И все же, несмотря на прогресс в этой области, при тяжелых формах гипоспадии, по данным различных авторов, частота осложнений нередко превышает 35 %. Наиболее распространенными послеоперационными осложнениями при данной патологии являются свищи и стенозы искусственной уретры, реже возникают лизис неоуретры, синдром «короткой уретры», рецидив искривления ствола полового члена, требующие дополнительного оперативного вмешательства [6]. В результате формирования неоуретры с использованием кожи, несущей волосные фолликулы, в качестве пластического материала часто возникает рост волос в просвете неоуретры. При этом в искусственной уретре создаются условия для инкрустации волос с последующим образованием конкрементов, которые, в свою очередь, вызывают развитие инфравезикальной обструкции, уретритов, простатитов, орхоэпидидимитов. Ситуация усугубляется еще и тем, что в процессе решения данной проблемы хирургам приходится иссекать искусственную уретру, пораженную конкрементами, и возвращаться к первоначальной локализации гипоспадического меатального отверстия уретры, но уже в условиях дефицита пластического материала [7].

Материалы и методы

На базе кафедры детской хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова в период с 2004 по 2013 г., а также Морозовской детской городской клинической больницы в период с 2014 по сентябрь 2015 г. были прооперированы 78 детей в возрасте от 7 месяцев до 17 лет с диагнозами промежностной и мошоночной форм гипоспадии.

Больных разделили на 2 группы: 1-я группа ($n = 48$) — пациенты с промежностной формой гипоспадии и 2-я ($n = 30$) — с мошоночной формой. Всем детям оперативное вмешательство, направленное на коррекцию

порока, выполняли впервые. Плановую операцию большинству детей проводили в возрасте до 1,5 года, как принято в международной практике. Задачей вмешательства являлась реконструкция промежностно-мошоночного отдела уретры с использованием аутологических кератиноцитов на биodeградирующем матриксе с последующей этапной реконструкцией стволового отдела по методу onlay-tube.

Результаты клинических исследований рассматривали в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. На каждом этапе оценивали функциональное состояние полового члена, изменение общего состояния больных, их психоэмоционального статуса, а также послеоперационные осложнения.

Ход операции

Источником аутологических кератиноцитов, являющихся основой эквивалента уретры, служила кожа пациента. Забор кожного лоскута возможен из любой зоны, даже содержащей волосные фолликулы, так как в процессе культивирования клеток в условиях лаборатории все волосные фолликулы элиминируются [8].

Под аппаратно-масочным наркозом мы иссекали лоскут кожи без подкожно-жировой клетчатки размером $1,0 \times 0,5 \times 0,5$ см в наиболее незаметном для пациента и окружающих месте в проекции линии Пфанненштиля (рис. 1).

Затем проводили гемостаз и ушивание дна раны с последующим наложением косметического шва полипропиленовой нитью 5/0 (рис. 2). Косметический шов всем пациентам снимали на 7-е послеоперационные сутки.

Кожный лоскут помещали в раствор среды для транспортировки следующего состава: среда М199 с антибиотиками (гентамицин 0,16 мг/мл или бензилпенициллин 2000 ЕД/мл и стрептомицин 1 мг/мл) и до-



Рис. 1. Этап иссечения кожного лоскута



Рис. 2. Вид пациента после наложения косметического шва в надлобковой области

ставляли в лабораторию, где в дальнейшем выделяли и культивировали клетки кожи.

Получение живого эквивалента уретры в лабораторных условиях. Биоптат тщательно промывали раствором Хэнкса с антибиотиками (гентамицин 0,16 мг/мл или бензилпенициллин 2000 ЕД/мл и стрептомицин 1 мг/мл). Далее лоскут разрезали с помощью пинцета и скальпеля на полоски размером 3×10 мм и погружали в 0,125 % раствор диспазы в среде DMEM для ферментирования (рис. 3). Процесс инкубации составлял 16–20 ч при температуре $+4^\circ\text{C}$ [9].

Следующим этапом отделяли эпидермис от дермы по линии базальной мембраны (рис. 4). Далее в целях дезагрегирования эпидермис помещали в раствор трипсина (0,25 %) в смеси с фосфатно-солевым буферным раствором (1:1) [8, 9]. Инкубировали в течение 10–15 мин при температуре $+4^\circ\text{C}$. После этого жидкость тщательно пипетировали до получения однородной клеточной суспензии [10].



Рис. 3. Процесс ферментирования кожных лоскутов

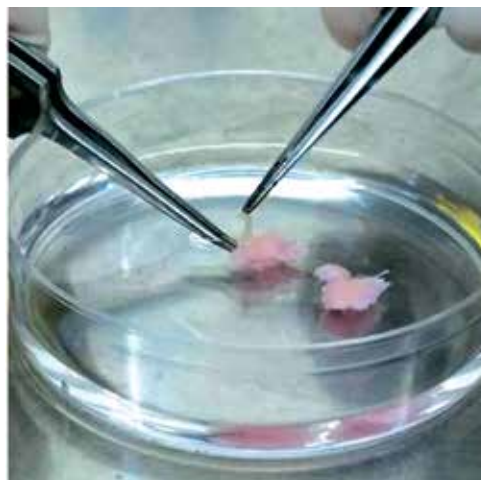


Рис. 4. Процесс разделения эпидермиса и дермы

Полученную суспензию эпидермальных кератиноцитов отфильтровывали через нейлоновый фильтр, а затем осаждали центрифугированием. Осадок суспендировали и высевали в пластиковые флаконы (Costar) в концентрации 200 тыс. клеток на 1 мл среды. Первичные кератиноциты помещали в CO_2 -инкубатор и выращивали в полной питательной среде в течение 3–4 сут до формирования многоклеточных колоний [9, 11–24].

Для переноса выращенных кератиноцитов в область трансплантации использовали тонкую желатиновую подложку (губка Spongostan толщиной 0,3 мм). Кератиноциты снимали с поверхности культурального флакона с помощью раствора трипсина в смеси с раствором Версена (1:1) по стандартной методике. При посеве в такой высокой концентрации кератиноциты на подложке можно трансплантировать уже на 3-и сутки после формирования трансплантата.

Операция по реконструкции промежностно-мошонного отдела уретры с использованием аутологичных кератиноцитов на биodeградирующем матриксе. Операцию начинали с наложения нити-держалки на кожу головки полового члена. На вентральной поверхности мошонки производили U-образный разрез с окаймлением гипоспадического меатального отверстия по проксимальному краю (рис. 5).

Ширину лоскута выбирали индивидуально в зависимости от расположения волосяных фолликулов, визуализацию которых осуществляли под оптическим увеличением (рис. 6). Вершины (дистальные края) разрезов также подбирали индивидуально в зависимости от расположения гипоспадического меатуса до пенокротального угла.

Далее выполняли широкую мобилизацию мягких тканей латерально от разреза и вглубь до эректильной ткани собственной уретры (рис. 7).

Проводили тщательный гемостаз с использованием микрохирургического пинцета в целях минимизации

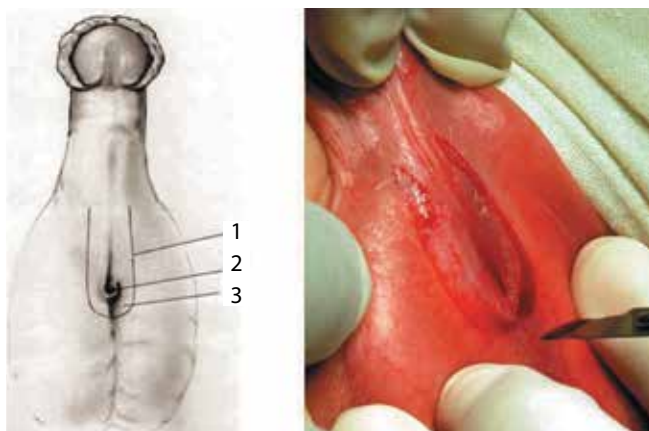


Рис. 5. Окаймление гипоспадического меатального отверстия по проксимальному краю: 1 — U-образный разрез, 2 — окаймление гипоспадического меатального отверстия, 3 — проксимальный край

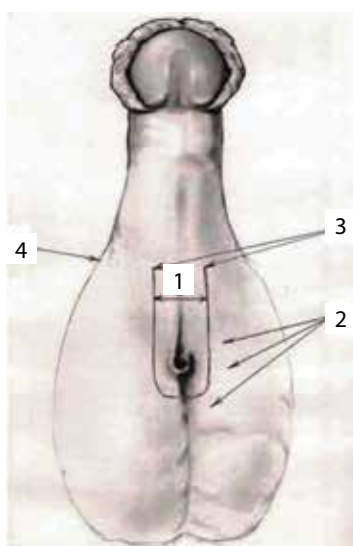


Рис. 6. Схема выполнения разреза в промежностно-мошоночной зоне: 1 — ширина лоскута, 2 — волосные фолликулы, 3 — дистальные края разрезов, 4 — пеноскротальный угол

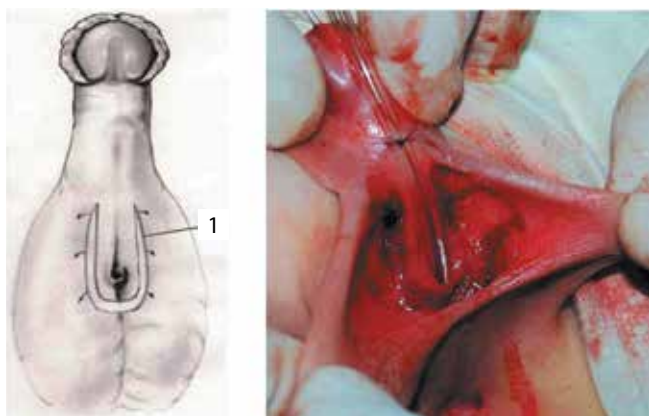


Рис. 7. Вид промежностно-мошоночной зоны после широкой мобилизации тканей, окружающих уретральную площадку: 1 — широкая мобилизация

площади ожога. Затем вскрывали контейнер, содержащий имплантат, который переносили 2 пинцетами на манипуляционный стол (рис. 8).

Из имплантата выкраивали прямоугольный лоскут, длина которого соответствовала созданной ранее уретральной площадке. Ширина лоскута варьировала в зависимости от диаметра формируемого канала.

Через гипоспадическое меатальное отверстие уретры в полость мочевого пузыря устанавливали катетер Нелатона 10 Ch, который фиксировали 2 плотными узловыми швами: 1-м — в области вершины разреза, 2-м — к головке полового члена для минимизации его подвижности.

Выкроенный лоскут с кератиноцитами, обращенными в сторону просвета неоуретры, укладывали в зону интереса и фиксировали несколькими узловыми швами полидиаксановой нитью 7/0 (рис. 9).

Мобилизованные подкожные ткани послойно ушивали над искусственной уретрой непрерывным швом полидиаксановой нитью 7/0 (рис. 10).



Рис. 8. Вид имплантата с нанесенным на поверхность аутологичным клеточным компонентом

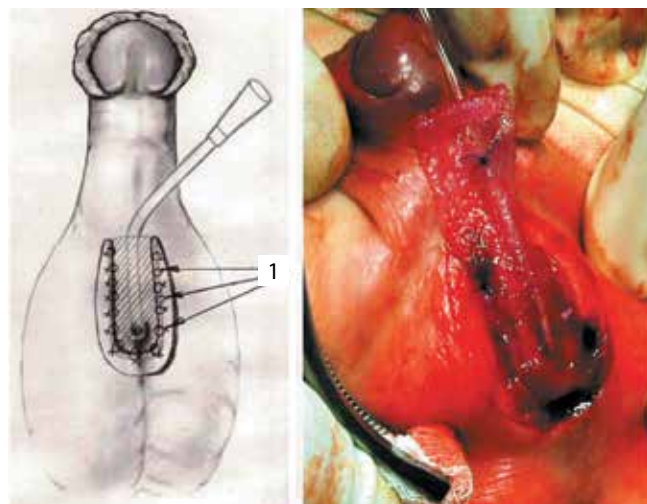


Рис. 9. Процесс фиксации аутологичного имплантата: 1 — узловые швы

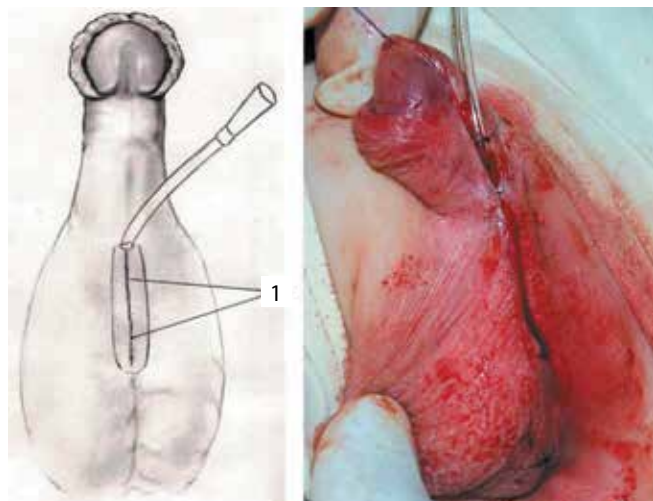


Рис. 10. Вид после ушивания тканей: 1 — линия непрерывного шва

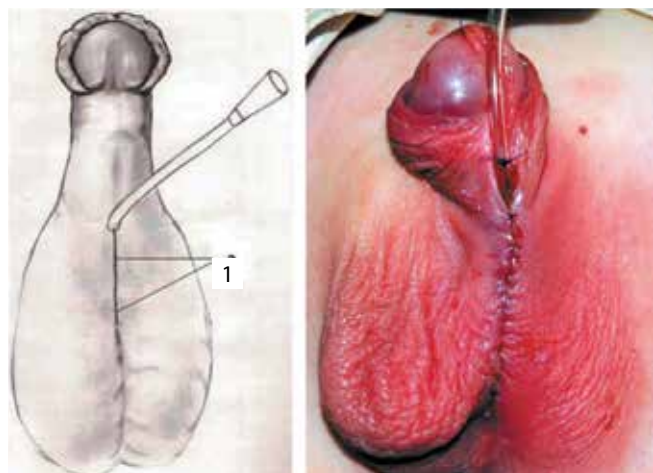


Рис. 11. Вид после наложения непрерывного шва на кожу: 1 — непрерывный обвивной шов на коже

Следующим этапом на кожу накладывали непрерывный обвивной шов от неомеатального отверстия уретры до проксимального угла раны (рис. 11).

Операцию завершали наложением стерильной давящей повязки на мошонку. На рис. 12 показан вид пациента через 1 мес после пластики промежностно-мошоночного отдела уретры.

Таким образом, применение живого эквивалента уретры (аутологичных кератиноцитов на биodeградирующем матриксе) позволило провести этапную пластику промежностно-мошоночного отдела уретры без использования в качестве пластического материала кожи, содержащей волосяные фолликулы, и создать запас местных тканей, применение которых возможно для выполнения дальнейшей уретропластики стволового отдела полового члена по технологии onlay-tube.

Пластика стволового отдела уретры по методу onlay-tube. Операцию начинали с наложения нити-держалки на кожу головки полового члена (монофила-

ментная нерассасывающаяся нить 5/0 на атравматичной игле), которая в последующем служила для фиксации уретрального катетера Нелатона в послеоперационном периоде.

После пластики промежностно-мошоночного отдела уретры с использованием аутологичных кератиноцитов на биodeградирующем матриксе меатальное отверстие уретры у всех пациентов располагалось в пенискокротальном углу (рис. 13).

Выполняли окаймляющий разрез вокруг меатального отверстия с отступом 3–5 мм от отверстия уретры. Далее разрез продлевали по средней линии на вентральной поверхности полового члена до венечной борозды (рис. 14).



Рис. 12. Вид пациента через 1 мес после пластики промежностно-мошоночного отдела уретры



Рис. 13. Расположение меатального отверстия уретры в пенискокротальном углу



Рис. 14. Разрезы на вентральной поверхности полового члена



Рис. 15. Окаймляющий разрез вокруг головки полового члена



Рис. 16. Процесс мобилизации кавернозных тел

Затем делали разрез вокруг головки полового члена с отступом 5–9 мм от венечной борозды до фасции Bick, избегая ранения сосудисто-нервного пучка (рис. 15).

Кавернозные тела мобилизовывали до основания полового члена с этапным проведением гемостаза на максимально щадящих режимах диатермокоагуляции (рис. 16).

Дисплазированная ткань спонгиозного тела и хорда, деформирующая половой член, иссекались от гипоспадического меатуса до венечной борозды. Затем выполняли тщательный гемостаз освобожденной поверхности кавернозных тел (рис. 17).

Всем пациентам интраоперационно проводили тест искусственной эрекции в целях выявления степени криватуры ствола полового члена путем пункционного введения в кавернозные тела раствора 0,9 % хлорида натрия. Во всех случаях мы наблюдали вентральное искривление той или иной степени, требующее устранения (рис. 18).

Для устранения вентральной деформации выполняли наложение плицирующих швов на белочную оболочку по дорсальной поверхности ствола полового члена (по R. Nesbit). При пликации использовали нерассасывающуюся монофиламентную нить 4/0–5/0 на атравматической игле (рис. 19). Данную процедуру, как



Рис. 17. Иссечение дисплазированных тканей на вентральной поверхности полового члена

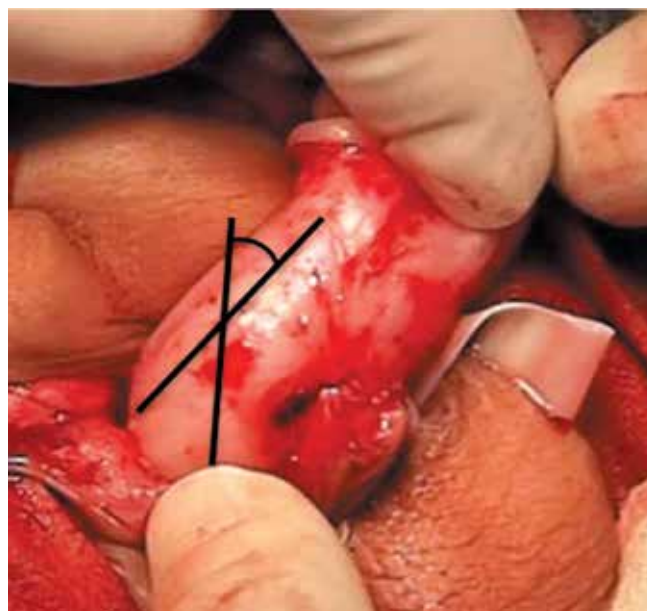


Рис. 18. Искривление кавернозных тел, выявленное при выполнении теста искусственной эрекции

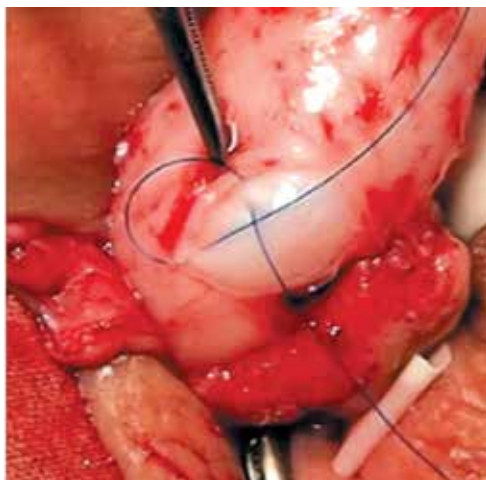


Рис. 19. Расправление кавернозных тел методом пликации

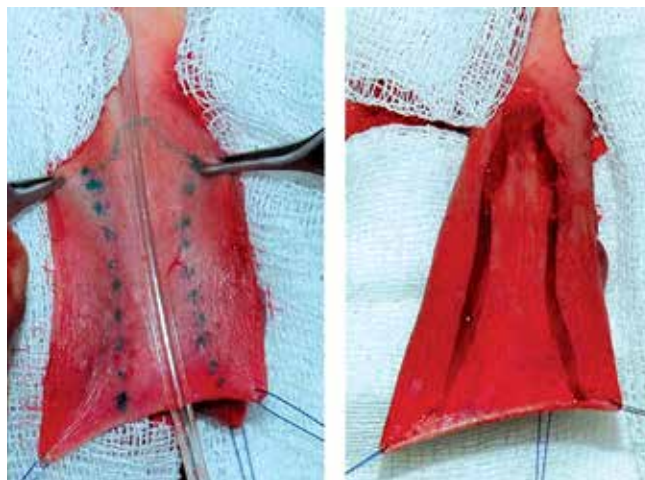


Рис. 21. Фигурная форма выкраиваемого лоскута



Рис. 20. Контрольный тест искусственной эрекции

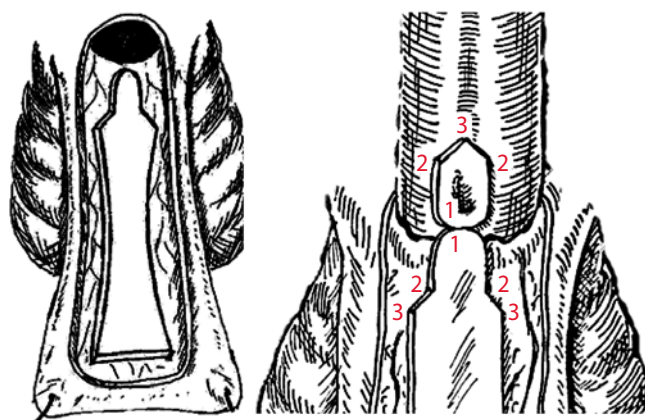


Рис. 22. Схема сопоставления краев раны для создания косого анастомоза

правило, проводили с 2 контралатеральных сторон для симметричной коррекции искривления кавернозных тел.

Для достоверного подтверждения устранения курватуры выполняли контрольный тест искусственной эрекции (рис. 20), после которого срезали излишки нитей. При наличии нескольких уровней искривления полового члена данную процедуру повторяли в зоне интереса.

Максимальную длину создаваемого мочеиспускательного канала определяли, исходя из запаса пластического материала, индивидуальных особенностей и топики волосяных фолликулов, визуализация которых возможна только при использовании оптического увеличения.

Фигурная форма выкраиваемого лоскута для создания непосредственно канала уретры — одна из отличительных особенностей данной операции, которая

продиктована различными эластическими свойствами тканей (рис. 21).

Создавая неоуретру и используя лоскут, по форме напоминающий двояковогнутую линзу, мы можем моделировать канал идеальной цилиндрической формы без участков расширения и избежать такого послеоперационного осложнения, как веретеновидное расширение неоуретры. Техника наложения проксимального анастомоза также позволяет создать косой анастомоз в целях профилактики образования стенозов. На рис. 22 представлена схема сопоставления краев раны для создания косого анастомоза.

Следующим этапом мобилизовывали кожу, окружающую лоскут. Мы полагаем, что успех операции во многом зависел от деликатного обращения с кожей создаваемого канала благодаря сохранению ее максимального кровоснабжения (рис. 23).

В центре проксимального края разреза создавали отверстие, диаметр которого должен быть достаточным для свободной транспозиции полового члена и сохранения нормального кровотока в сосудисто-нервном пучке (рис. 24).

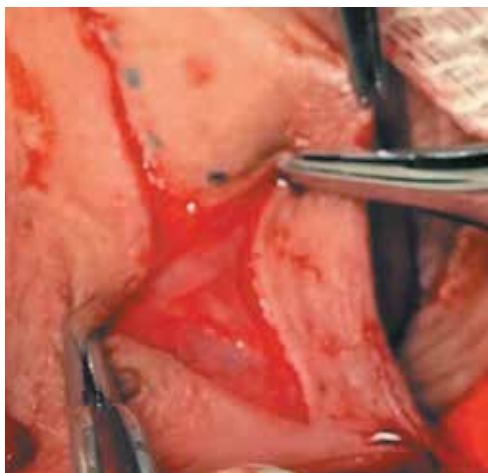


Рис. 23. Мобилизация кожи



Рис. 25. Процесс наложения проксимального анастомоза



Рис. 24. Формирование отверстия в лоскуте для транспозиции неоуретры на вентральную поверхность полового члена

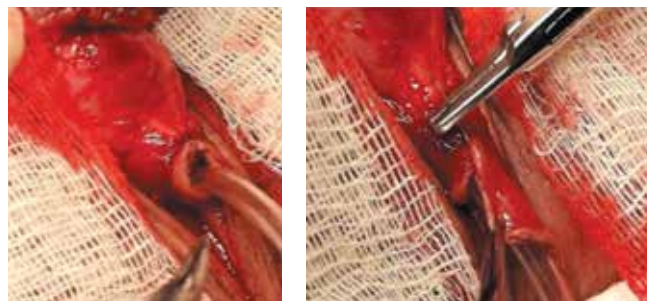


Рис. 26. Уретропластика

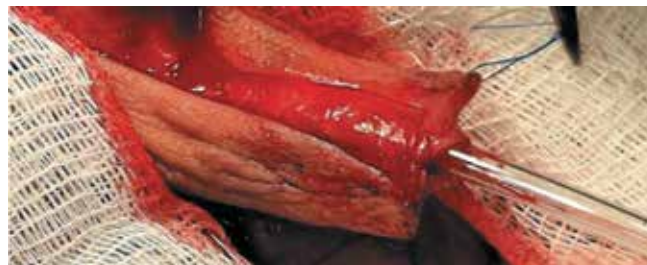


Рис. 27. Внешний вид неоуретры

При формировании анастомоза и тубуляризации лоскута мы использовали полидиаксаноновую нить 7/0, поскольку она обладает необходимыми прочностью и эластичностью. Пластику уретры производили субдермальным непрерывным швом методом возвратного шва (back-step) (рис. 25).

Вначале накладывали анастомоз между кожным лоскутом и меатальным отверстием уретры с последующим проведением уретропластики (рис. 26). Внешний вид созданной неоуретры показан на рис. 27.

В случаях, когда запас пластического материала позволял сформировать искусственную уретру до вершины полового члена, гланулопластику выполняли по методу Hendren (рис. 28).

В целях уменьшения вероятности образования уретральных свищей в области проксимального анастомоза проводили перемещение прилежащих тканей и укрытие зоны интереса (рис. 29).

При кожной пластике вокруг ствола полового члена мы выполняли деликатную мобилизацию кожи

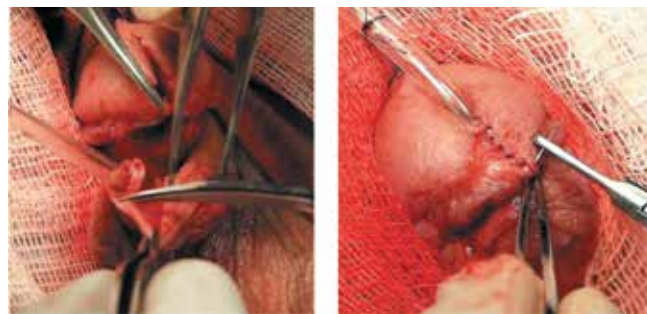


Рис. 28. Гланулопластика

с использованием микрохирургических инструментов, позволивших сохранять крупные сосуды, питающие неоуретру (рис. 30).



Рис. 29. Многослойное укрытие проксимального анастомоза



Рис. 30. Сохранение сосудов, питающих неоуретру



Рис. 31. Кожная пластика



Рис. 32. Внешний вид полового члена на 10-е послеоперационные сутки

В каждом случае кожную пластику проводили индивидуально без натяжения тканей для профилактики ишемических явлений (рис. 31).

После операции детям накладывали циркулярную компрессионную повязку, которую желательно было не снимать в течение 10 дней. На рис. 32 показан внешний вид полового члена через 10 дней после операции.

Курация пациентов в послеоперационном периоде.

Постоянный анализ результатов хирургических методов лечения, основанный на оценке послеоперационных осложнений, позволил выработать тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Периоды реабилитации детей после пластики промежностно-мошоночного и стволового отделов уретры имеют ряд отличий. Продиктовано это, прежде всего, объемом оперативного пособия и особенностями ухода и контроля за пациентом.

Важным аспектом комфортной для пациента реабилитации является позитивный психоэмоциональный настрой родителей, тщательность в уходе и кормлении детей, что, несомненно, положительно сказывается на поведении ребенка в стационаре. Особое внимание уделяется функционированию трансуретрального катетера. С учетом деликатности реконструированных тканей, особенно после пластики уретры с использованием биоинженерных структур, смена катетера могла привести к травматизации биоинженерной конструкции.

При возникновении дискомфорта или болевого синдрома назначали нестероидные противовоспалительные средства в возрастной дозировке. В целях профилактики воспалительных осложнений после реконструкции уретры детям назначали курс противомикробной или антибактериальной терапии в возрастной дозировке. Предпочтение отдавали сульфаниламидам (бисептол) или цефалоспорином 1-го поколения (цефазолин). После реконструкции промежностно-мошоночного отдела уретры пациентам выполняли систематическую обработку линии послеоперационного шва раствором антисептика повидон-йод ежедневно до 5 раз в день до полного заживления. Комбинированное использование данных препаратов, с нашей точки зрения, является эффективной и достаточной профилактикой микробно-воспалительных осложнений в зоне оперативного вмешательства.

Детям после реконструкции стволового отдела уретры накладывали циркулярную эластичную повязку с глицерином, которую желательно было не снимать на протяжении 7–10 дней при отсутствии клинических признаков кровотечения или микроциркуляторных нарушений. В противном случае повязку ослабляли. Головку полового члена обрабатывали стерильным холодным раствором глицерина до полного промокания повязки на протяжении всего периода госпитализации с периодичностью в 5–6 ч, а также при появлении

эрекции, вызывающей дискомфорт у ребенка. Благодаря антисептическим и противоотечным свойствам глицерина раствор помогает вернуть коже эластичность практически в стерильных условиях и снизить болевые ощущения у детей при удалении бандажа.

Уретральный катетер удаляли на 7–12-е сутки в зависимости от степени заживления послеоперационных швов. После этого дети самостоятельно мочились широкой струей.

Выписку пациентов из стационара осуществляли в день удаления уретрального катетера с рекомендациями по амбулаторному лечению. Терапию проводили на протяжении 10 дней с соблюдением домашнего режима. Она включала в себя курс уросептиков в возрастной дозировке и местное применение антисептика (повидон-йод). Косметический кожный шов удаляли на 15–20-е послеоперационные сутки.

Результаты

Большинство пациентов были прооперированы в возрасте 6–18 месяцев (рис. 33). В этом возрасте дети испытывают наименьший психоэмоциональный стресс и вскоре забывают о перенесенном оперативном вмешательстве, быстро переходя к активной жизни.

Статистически значимых различий между 2 формами гипоспадии в зависимости от возраста не выявлено ($p = 0,62$).

Все послеоперационные осложнения при реконструкции промежностно-мошоночного отдела уретры с использованием аутологичных кератиноцитов на биодеградирующем матриксе мы наблюдали в период 2004–2007 гг. и, как нам кажется, были сопряжены с поиском метода оперативного лечения и оптимизацией послеоперационного ухода за пациентами.

Результаты пластики промежностно-мошоночного отдела уретры. В 2,6 % случаев мы наблюдали точеч-

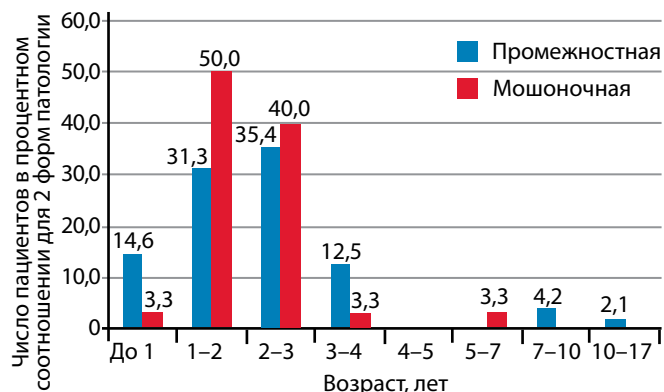


Рис. 33. Гистограмма распределения пациентов по возрасту и формам гипоспадии

ный свищ уретры, который через 7 мес был успешно иссечен при пластике висячего отдела уретры по методу Smith. У 1 (1,3 %) ребенка в послеоперационном периоде (через 3 мес после удаления уретрального катетера) был отмечен стеноз меатального отверстия уретры, потребовавший проведения 4-кратного ежедневного бужирования уретры (размер бужа 11,5 Ch). У 1 (1,3 %) пациента с промежуточной формой гипоспадии наблюдали расхождение дистальных краев раны протяженностью до 4 мм при сохранности проксимального участка реконструированной уретры.

Результаты пластики стволового отдела уретры.

В результате реконструкции стволового отдела уретры по технологии onlay-tube в послеоперационном периоде выявлены осложнения, потребовавшие дополнительного оперативного вмешательства: у 4 (5,13 %) пациентов – точечные свищи уретры из области проксимального анастомоза, у 3 (3,85 %) – веретенновидное расширение стволового отдела уретры.

В 91 % случаев достигнут хорошие косметический и функциональный результаты оперативного лечения (рис. 34).



Рис. 34. Вид пациента после реконструкции гениталий по описанной двухэтапной методике

У 7 (9 %) пациентов в связи с дефицитом пластического материала компенсация стволового отдела уретры была возможна только до венечной борозды полового члена, что потребовало дополнительного оперативного вмешательства. Этой группе больных удавалось мочиться стоя, без явлений инфравезикальной обструкции, ствол полового члена был сформирован без признаков вентральной деформации и грубых рубцов на поверхности. Результат данного этапа лечения предполагает полную функциональную реабилитацию. Однако родителей ставили в известность о возможности дополнительной коррекции в целях достижения максимального косметического результата — пластики головчатого отдела уретры, иссечения возможных излишков кожи, рубцов на поверхности полового члена, устранение стволо-мошоночной транспозиции или расщепленного типа мошонки.

Уретропластику дистальной части уретры у 5 (71,4 %) пациентов выполнили по технологии Snodgrass (TIP), у 2 (28,6 %) — по Methieu. После дополнительного оперативного вмешательства были достигнуты хорошие косметический и функциональный результаты. Осложнений после данных оперативных пособий не наблюдалось.

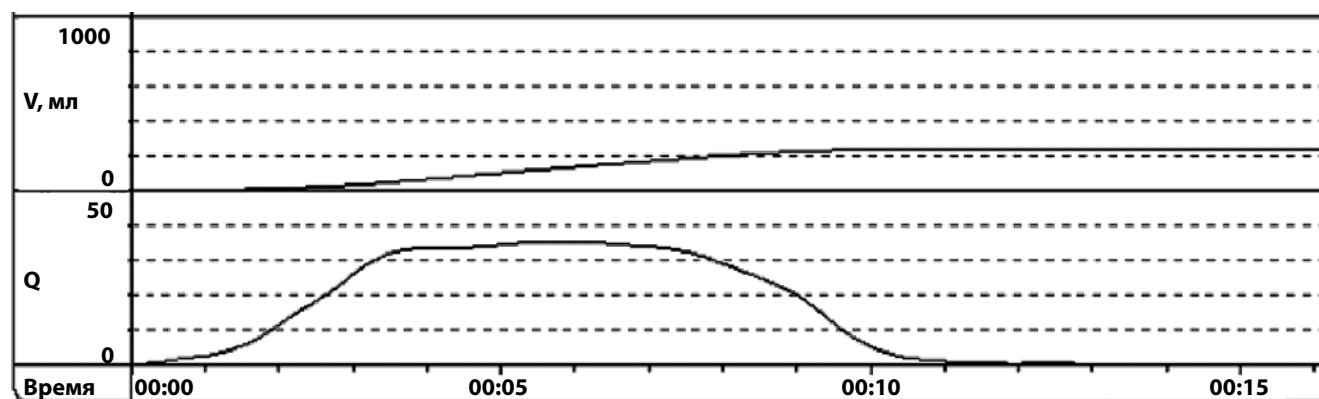
Результаты урофлоуметрических исследований, выполненных через 12 мес после завершающего этапа реконструкции, позволили судить о нормокинетическом типе кривой мочеиспускания (рис. 35).

Во всех случаях у пациентов отмечали полноценную эрекцию, как правило в ночное и утреннее время, в послеоперационном периоде.

Таким образом, предложенные в нашей клинике методы реконструкции наружных гениталий у детей с проксимальными формами гипоспадии позволяют добиться значительного уменьшения послеоперационных осложнений в сочетании с хорошими косметическим и функциональным результатами операций и являются выбором при коррекции проксимальных форм гипоспадии.

Выводы

- Применение живого эквивалента уретры (аутологичных кератиноцитов на биодеградирующем матриксе) позволяет провести этапную пластику промежностно-мошоночного отдела уретры без использования в качестве пластического материала кожи, содержащей волосные фолликулы. Данный метод реконструкции мочеиспускательного канала исключает развитие осложнений, сопряженных с ростом волос в просвете неоуретры (инкрустация волос с последующим образованием конкрементов, вызывающих развитие инфравезикальной обструкции, уретритов, простатитов, орхоэпидидимитов).
- Использование методов тканевой инженерии позволяет сохранить запас пластического материала для последующих этапных операций по реконструкции висячего отдела уретры и полового члена.
- Неоспоримым достоинством данного оперативного пособия является простота его выполнения.
- Метод пластики мочеиспускательного канала тканеинженерными технологиями позволяет имплантировать в зону интереса аутологичный клеточный



Урофлоуметрия	Результаты
Максимальная скорость потока	36 мл/с
Время максимальной скорости	6 с
Объем выделенной мочи	233 мл
Время потока	13 с
Время мочеиспускания	13 с
Время задержки	8 с
Средняя скорость потока	18 мл/с

Рис. 35. Урофлоуметрия 13-летнего пациента с промежностной формой гипоспадии через 10 лет после завершающего этапа операции

- состав, минимизирующий развитие грубого рубцового процесса, и, тем самым, снизить процент стенотических трансформаций задней уретры.
- Многослойное укрытие реконструированного промежностно-мошоночного отдела уретры местными тканями значительно снижает риск образования уретральных свищей.
 - Культивирование аутологических биоматериалов возможно лишь квалифицированными кадрами в лабораториях, оснащенных современным высокотехнологичным оборудованием.
 - Благодаря мобилизации кавернозных тел до основания полового члена метод onlay-tube позволяет полностью иссечь соединительнотканную хорду, вызывающую курватуру, и выполнить расправление кавернозных тел.
 - Тубуляризируемый кожный лоскут дорзальной поверхности ствола полового члена не содержит волосяных фолликулов и не вызывает осложнений, связанных с ростом волос в просвете неоуретры.
 - Реконструированный стволовой отдел уретры имеет способность к дальнейшему росту, минимизируя осложнение, описанное в литературе как «синдром короткой уретры».
 - Благодаря 2 широким сосудистым пучкам сохраняется полноценное кровоснабжение неоуретры, что, в свою очередь, снижает риск послеоперационных осложнений, связанных с ишемией тканей.
 - Модифицированная техника наложения проксимального анастомоза по типу onlay-tube практически исключает вероятность его стенозирования.
 - Кожный лоскут для создаваемой неоуретры имеет форму двояковогнутой линзы, что снижает риск веретенного расширения неоуретры.
 - Деадаптация линии уретрального шва, обращенного в сторону кавернозных тел полового члена, минимизирует риск образования свищей уретры на всем протяжении.
 - Выполнение послойного укрытия проксимального анастомоза местными тканями позволяет значительно снизить риск образования свищей уретры.
 - Использование катетера Нелатона в целях деривации мочи пациентов с тяжелыми формами гипоспадии на каждом этапе реконструктивно-пластической операции не изменило тактики лечения детей в послеоперационном периоде и позволило отказаться от применения эпицистостомического дренажа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Ерохин А.П. и др. Хирургическое лечение стриктур уретры у детей. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1989;(4):61–5. [Isakov Yu. F., Stepanov E. A., Erokhin A. P. et al. Surgical treatment of urethral strictures at children. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova = I. I. Grekov Surgery Herald 1989;(4):61–5. (In Russ.)].
2. Файзулин А.К., Поддубный И.В., Прокопьев В.М., Демин Н.В. Современные методы коррекции гипоспадии. 6-й Российский научный форум «Мужское здоровье и долголетие». М., 2008. С. 14. [Fayzulín A. K., Poddubnyy I. V., Prokop'ev V. M., Demin N. V. Modern methods of hypospadiá correction. 6th Russian Scientific Forum "Men's Health and Longevity". Moscow, 2008. P. 14. (In Russ.)].
3. Клепиков Ф.А., Лапшин В.В. Отдаленные результаты лечения гипоспадии. Урология 1981;(15):100–6. [Klepikov F. A., Lapshin V. V. Remote results of hypospadiá treatment. Urologiya = Urology 1981;(15):100–6. (In Russ.)].
4. Люлько А.В., Волкова Л.Н., Горев Б.С. О непосредственных и отдаленных результатах лечения гипоспадии. Урология 1981;(15):96–100. [Lul'ko A. V., Volkova L. N., Gorev B. S. On direct and remote results of hypospadiá treatment. Urologiya = Urology 1981;(15):96–100. (In Russ.)].
5. Файзулин А.К., Прокопьев В.М., Демин Н.В. Коррекция проксимальных форм гипоспадии с использованием методов тканевой инженерии и технологии "onlay-tube-onlay". I конгресс педиатров Республики Узбекистан. Ташкент, 2007. С. 22. [Fayzulín A. K., Prokop'ev V. M., Demin N. V. Correction of proximal forms of hypospadiá with use of tissue engineering methods and of "onlay-tube-onlay" technology. 1st congress of pediatricians of the Republic of Uzbekistan. Tashkent, 2007. P. 22. (In Russ.)].
6. Кузнецов И.Л. Лечение гипоспадий у детей. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1987;(5):87–9. [Kuznetsov I. L. Hypospadiá treatment at children. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova = I. I. Grekov Surgery Herald 1987;(5):87–9. (In Russ.)].
7. Исаков Ю.Ф., Долецкий С.Я. Детская хирургия. М.: Медицина, 1972. 504 с. [Isakov Yu. F., Doletskiy S. Ya. Children's Surgery. Moscow: Meditsina, 1972. 504 p. (In Russ.)].
8. Роговая О.С. Реконструкция эпителиальных дефектов уретры и трахеи кролика с помощью живого эквивалента кожи. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2013. 97 с. [Rogovaya O. S. Reconstruction of epithelial defects of rabbit urethra and trachea with a live skin equivalent. Autor's abstract of thesis ... of candidate of biological sciences. Moscow, 2013. 97 p. (In Russ.)].
9. Васильев А.В., Смирнов С.В., Терских В.В. и др. Восстановление кожного покрова путем трансплантации выращенных кератиноцитов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2003;(6):711–3. [Vasil'ev A. V., Smirnov S. V., Terskikh V. V. et al. Restoration of the skin tegument by transplantation of grown keratinocytes. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2003;(6):711–3. (In Russ.)].
10. Кулаков Г.П., Русаков В.И., Ткачук В.Н. и др. Мочеиспускательный канал. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Т. 15. 3-е изд. М., 1981. С. 525–534. [Kulakov G. P., Rusakov V. I., Tkachuk V. N. et al. Urinary tract. In book: Big Medical Encyclopedia. Vol. 15. 3rd ed. Moscow, 1981. Pp. 525–534. (In Russ.)].
11. Файзулин А.К., Демин Н.В. Лечение уретральных свищей у детей с использованием методов тканевой инженерии. Андрология и генитальная хирургия 2009;(4):31–5. [Fayzulín A. K., Demin N. V. Treatment of urethral fistulas at children with use of tissue engineering methods.



Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2009;(4): 31–5. (In Russ.)].

12. Asselineau D., Bernard B.A., Bailly C. et al. Human epidermis reconstructed by culture: is it “normal”? J Invest Dermatol 1986;86(2):181–6.

13. Atala A., Freeman M.R., Vacanti J.P. et al. Implantation in vivo and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. J Urol 1993;150(2):608–12.

14. Atala A., Guzman L., Retik A.B. A novel inert collagen matrix for hypospadias repair. J Urol 1999;162(3):1148–51.

15. Atala A., Vacanti J.P., Peters C.A. et al. Formation of urothelial structures *in vivo* from dissociated cells attached

to biodegradable polymer scaffolds *in vitro*. J Urol 1992;148(2):658–62.

16. Atala A. Experimental and clinical experience with tissue engineering techniques for urethral reconstruction. Urol Clin North Am 2002;29(2):485–92.

17. Tuan R.S. Role of adult stem/progenitor cells in osseointegration and implant loosening. Int J Oral Maxillofac Implants 2011;26:50–62.

18. Raff M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? Annu Rev Cell Dev Biol 2003;19:1–22.

19. Watt F.M., Jensen K.B. Epidermal stem cell diversity and quiescence. EMBO Mol Med 2009;1(5):260–7.

20. Wilson A., Oser G.M., Jaworski M. et al. Dormant and self-renewing hematopoietic stem cells and their niches. Ann NY Acad Sci 2007;1106:64–75.

21. Wolter J.R., Meyer R.F. Sessile macrophages forming clear endothelium-like membrane on inside of successful keratoprosthesis. Trans Am Ophthalmol Soc 1984;82:187–202.

22. Wong W.H., Mooney D.J. Synthesis and properties of biodegradable polymers used as synthetic matrices for tissue engineering. In book: Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds. 1997.

23. Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J., Black I.B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res 2000;61(4):364–70.

24. Wrobel L.K., Fray T.R., Molloy J.E. et al. Contractility of single human dermalmyofibroblasts and fibroblasts. Cell Motil Cytoskel 2002;52(2):82–90.

Влияние бессимптомных инфекций урогенитального тракта на показатели эякулята у мужчин с бесплодием и варикоцеле

Л. Ф. Курило¹, Т. М. Сорокина¹, Г. Н. Матющенко¹, В. В. Евдокимов², Е. А. Малолина^{2,3},
В. П. Ковалык⁴, В. А. Яковлева⁵, М. А. Гомберг⁶, А. А. Куш²

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

²ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России;
Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18;

³ФГБУН «Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова» РАН; Россия, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26;

⁴Клинико-диагностический центр ФГБУЗ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального
медико-биологического агентства России;

Россия, 141435, Московская область, городской округ Химки, микрорайон Новогорск;

⁵ФГБУЗ «Медсанчасть № 170» Федерального медико-биологического агентства России;

Россия, 141070, Московская область, Королев, ул. Ленина, 2;

⁶ФБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России;
Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, 17

Контакты: Любовь Федоровна Курило kurilo@med-gen.ru

Варикоцеле — патология, которой страдают около 15 % мужчин. С ним ассоциированы до 30 % всех случаев мужского бесплодия. Роль сопутствующих инфекций урогенитального тракта (УГТ) при бесплодии в сочетании с варикоцеле недостаточно изучена. **Цель работы** — оценка влияния бактериально-вирусных инфекций УГТ на показатели эякулята у пациентов с бесплодием и варикоцеле.

Обследованы 49 больных бесплодием и варикоцеле и 26 практически здоровых мужчин, обратившихся для профилактического обследования. При исследовании эякулятов и соскобов из уретры среди 49 пациентов был выявлен высокий уровень инфицированности УГТ бактериальными (30,6 %) и вирусными (14,3 %) патогенами. Количественный анализ вирусной ДНК показал, что концентрация герпес-вирусов в эякуляте была высокой ($> 3 \lg 10/\text{мл}$). При детальном изучении спермограмм обнаружено, что у пациентов с бесплодием и варикоцеле все основные показатели были снижены по сравнению с аналогичными данными у здоровых мужчин; присутствие инфекционных агентов оказывало дополнительное статистически значимое ухудшение качества эякулята. По данным спермиологического исследования установлено повышенное количество сочетанных форм патозооспермии (астенотератозооспермия, олиготератозооспермия, олигоастенотератозооспермия) у пациентов с бесплодием, варикоцеле и бактериально-вирусной инфекцией УГТ по сравнению с неинфицированными пациентами с бесплодием и варикоцеле.

При мужском бесплодии, ассоциированном с варикоцеле, можно рекомендовать проведение лабораторной диагностики бактериальных и вирусных патогенов, наиболее часто встречающихся в УГТ мужчин даже при отсутствии клинических признаков инфекции. Количественный анализ патогенов в УГТ, выполненный до лечения варикоцеле, позволит определить необходимость этиотерапии скрытой инфекции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, варикоцеле, инфекция урогенитального тракта, показатель спермограммы, форма патозооспермии

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-98-103

Impact of asymptomatic urogenital tract infections on ejaculate parameters in infertile men with varicocele

L. F. Kurilo¹, T. M. Sorokina¹, G. N. Matyushchenko¹, V. V. Evdokimov², E. A. Malolina^{2,3}, V. P. Kovalyk⁴, V. A. Yakovleva⁵,
M. A. Gomborg⁶, A. A. Kushch²

¹Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

²N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia; 18 Gamaleya St.,
Moscow, 123098, Russia;

³N. K. Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences; 26 Vavilova St., Moscow, 119334, Russia;

⁴Clinical Diagnostic Center, Federal Clinical Center for High Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; Novogorsk
Microdistrict, Khimki Urban District, Moscow Region, 141435, Russia;

⁵Medical Sanitary Unit One Hundred and Seventy, Federal Biomedical Agency of Russia;
2 Lenina St., Korolev, Moscow Region, 141070, Russia;

⁶Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia; 17 Leninskiy Prospect,
Moscow, 119071, Russia

Varicocele, a pathology developing in 15 % males, is associated with 30 % male infertility cases. The role of urogenital infections coinciding with varicocele in infertile men has not been studied in sufficient detail.

Objective: to examine the effects of bacterial and viral infections on ejaculate parameters in infertile patients with varicocele.

The study included 49 patients with infertility and varicocele and 26 healthy males undergoing prophylactic medical examination. High-level infection was recorded after examination of ejaculates and urethral scrapes of 49 patients: bacterial (30.6 %) and viral (14.3 %) pathogens. Quantitative analysis of viral DNA showed high contamination of ejaculates with herpes viruses ($> 3 \lg 10/\text{ml}$). Detailed analysis of spermatograms demonstrated a decrease in all basic parameters in patients with varicocele and infertility compared with those in healthy subjects. The presence of infectious agents had a statistically significant negative effect on ejaculate parameters. Spermiological examination revealed high level of sperm abnormalities (astenozoospermia, oligoteratozoospermia, and oligoastenoteratozoospermia) in patients with infertility, varicocele and bacterioviral infection of urogenital tract compared with uninfected infertile patients with varicocele.

Laboratory tests for bacterial and viral infections should be recommended in infertility associated with varicocele even in the absence of clinical signs of these infections. Quantitative analysis of urogenital pathogens allows one to determine the necessity of etiotherapy of hidden infection and to monitor the effectiveness of treatment.

Key words: male infertility, varicocele, urogenital infection, spermogram parameter, pathozoospermia

Введение

Бесплодие — актуальная проблема биологии и медицины, которая затрагивает от 12 до 20 % семейных пар в мире. Приблизительно в 50 % случаев причиной бесплодия является мужской фактор [1]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология мужского бесплодия часто остается неизвестной [2–4]. Варикоцеле — патология, которой страдают около 15 % мужчин [5, 6], и согласно имеющимся данным с ним ассоциированы до 30 % всех случаев мужского бесплодия [7]. В настоящее время для лечения варикоцеле используют несколько различных методов, однако успех достигается далеко не всегда. Проведен метаанализ результатов 36 опубликованных работ, в которых сравнивали уровень спонтанных беременностей, наступивших после лечения варикоцеле, и количество постоперационных осложнений. В зависимости от использованного метода оба показателя статистически значимо различались, но лучшие результаты лечения бесплодия не достигали 50 % [8, 9].

Мы считаем, что одной из возможных причин неудачных исходов лечения бесплодия, сочетанного с варикоцеле, могут быть сопутствующие инфекции уrogenитального тракта (УГТ). Такое предположение основано на результатах, показавших, что присутствие бактерий [10] и вирусов [11, 12] в УГТ мужчин при отсутствии клинически выраженных признаков инфекционного заболевания негативно влияет на показатели спермы и фертильность. Данных в литературе, подтверждающих или опровергающих сделанное предположение, нет.

Цель работы — оценка влияния бактериально-вирусных инфекций УГТ на показатели эякулята у пациентов с варикоцеле и бесплодием.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 75 пациентов, обратившихся для обследования в Медико-генетический научный центр, Клиническую больницу № 84 и Медсанчасть № 170 в период 2013–2015 гг.

В результате клинко-лабораторного анализа у 49 пациентов (средний возраст $30,2 \pm 4,9$ года) было обнаружено первичное бесплодие и варикоцеле. Группу сравнения составили 26 практически здоровых мужчин (средний возраст $31,5 \pm 8,6$ года). У всех пациентов отсутствовали клинические проявления инфекционных заболеваний.

У мужчин с варикоцеле бесплодие устанавливали, если после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции у партнерши не наступала беременность.

Все пациенты дали информированное добровольное письменное согласие на выполнение обследования. Процедуры исследования, которые были одобрены комитетом по биомедицинской этике в Федеральном научно-исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Клинический материал. Образцы эякулята от 75 обследованных мужчин были получены путем мастурбации после 3-дневного полового воздержания и разделены на 2 части: 1-ю использовали для спермиологического анализа, 2-ю — для экстракции ДНК из цельных эякулятов с последующим выявлением вирусной ДНК. Кроме этого, в урогенитальных материалах (соскобы из уретры) определяли наиболее распространенные бактериальные патогены.

Спермиологическое обследование проводили согласно руководству Всемирной организации здравоохранения [13]. Основные показатели спермограммы (концентрация и степень подвижности сперматозоидов, количество морфологически нормальных форм сперматозоидов) были изучены у 38 пациентов с бесплодием и варикоцеле и у 26 практически здоровых мужчин.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) в клиническом материале определяли методом ПЦР с помощью реагентов фирмы Интерлабсервис (Москва, Россия): комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиСенс

ДНК-сорб-В» и набора реагентов для выявления ДНК ВПЧ ВКР (генотипов 16, 31, 33, 35, 52, 58, 18, 39, 45, 59, 51 и 56) «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-FL». Амплификацию проводили с помощью Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Для количественного определения ДНК вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) применяли набор реагентов для ПЦР в режиме реального времени «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL». β -глобиновый ген использовали в качестве эндогенного внутреннего контроля.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Biostat. Статистические различия анализировали, применяя критерии Стьюдента и Манна—Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В образцах эякулята, полученных от практически здоровых мужчин, маркеры инфекционных агентов не обнаружены. Данные о частоте встречаемости возбудителей изученных бактериальных и вирусных инфекций у 49 пациентов с бесплодием и варикоцеле показали, что у большинства (55,1 %) больных бактерии и вирусы в урогенитальных материалах не обнаружены. Бактериальные маркеры выявлены у 15 (30,6 %) пациентов. ДНК ВПЧ ВКР или герпес-вирусов человека была обнаружена в эякуляте у 7 (14,3 %) из 49 обследованных пациентов.

Наиболее часто встречающиеся бактериальные и вирусные патогены были идентифицированы. Результаты микробиологического и вирусологического исследований представлены в табл. 1.

Среди бактерий чаще выявляли возбудителей хламидийной инфекции ($p < 0,05$). Возбудители вирусных инфекций встречались относительно редко и приблизительно с одинаковой частотой.

При количественном анализе ДНК 3 герпес-вирусов человека обнаружена значительная вариабельность их концентраций в эякулятах: минимальное значение составило 450 копий ($2,65 \lg 10/\text{мл}$), максимальное — 11 750 копий ($4,07 \lg 10/\text{мл}$). Медиана по всем положительным образцам оказалась относительно высокой — 5355 копий ($3,73 \lg 10/\text{мл}$), при этом концентрация ДНК ЦМВ и ВГЧ-6 была выше, чем концентрация ДНК ВЭБ. Среди герпес-вирусов ЦМВ встречался в большей концентрации, чем ВГЧ-6 и ВЭБ. Результаты количественного анализа ДНК ВПЧ ВКР показали, что медианные значения были низкими и не достигали клинически значимой вирусной нагрузки, за которую принимали $3 \lg 10/\text{мл}$.

В целях спермиологического изучения и на основании полученных данных пациенты с бесплодием

и варикоцеле были разделены на 3 группы: 1-ю составили 18 мужчин без клинических и лабораторных признаков воспалительных заболеваний УГТ, 2-ю — 14 пациентов, у которых в соскобе из уретры были обнаружены представители бактериальной флоры, но отсутствовали клинические признаки инфекционных заболеваний, 3-ю — 6 больных без клинических признаков воспалительных заболеваний УГТ, но в сперме которых была выявлена ДНК вирусов. В 4-ю группу (сравнения) вошли 26 практически здоровых мужчин.

Таблица 1. Частота встречаемости патогенов в урогенитальных материалах пациентов с бесплодием и варикоцеле

Патоген	Число пациентов, n (%)	
	с варикоцеле и бактериальной инфекцией	с варикоцеле и вирусной инфекцией
ЦМВ	—	2 (28,6)
ВГЧ-6	—	1 (14,3)
ВЭБ	—	1 (14,3)
ВПЧ ВКР	—	3 (42,8)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10 (66,6)	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3 (20,0)	—
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 (6,7)	—
<i>Treponema pallidum</i>	1 (6,7)	—
Всего	15	7

Был проведен сравнительный анализ основных показателей качества эякулята мужчин всех 4 групп (табл. 2).

Статистический анализ показал, что средние значения концентрации, подвижности и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов в эякулятах мужчин 4-й группы были значительно выше, чем в других группах (для каждого показателя спермограммы $p < 0,05$). Показатели качества эякулята пациентов 1-й и 2-й групп статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). При этом количество морфологически нормальных форм сперматозоидов во 2-й группе было ниже по сравнению с 1-й ($p < 0,05$). Наибольшие изменения были обнаружены при сравнении основных показателей спермограммы у пациентов 3-й группы. Так, концентрация сперматозоидов оказалась в 1,8 раза ниже, чем в 1-й и 2-й группах, а количество морфологически нормальных клеток — в 2,2 раза меньше, чем в 1-й группе; различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ заключений, полученных на основании изучения основных показателей эякулята, представлен в табл. 3.

Таблица 2. Основные показатели качества эякулята у обследованных пациентов

Показатель	Значение показателя			
	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 14)	3-я группа (n = 6)	4-я группа (n = 26)
Концентрация сперматозоидов, 10 ⁶ /мл	63,7 ± 32,3	62,7 ± 32,4	35,4 ± 15,5 (p = 0,0487)	103,6 ± 55,2
Подвижность сперматозоидов (a + b), %	32,4 ± 15,0	31,4 ± 13,6	26,8 ± 11,1	51,4 ± 17,6
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, %	21,3 ± 9,0	12,7 ± 7,9 (p = 0,049)	9,5 ± 6,4 (p = 0,007)	47,2 ± 19,3

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения, статистически значимо отличающиеся от соответствующих значений в 1-й группе.

Таблица 3. Сравнительный анализ заключений по показателям спермограммы у пациентов с бесплодием и варикоцеле

Состояние эякулята	Число пациентов, n (%)		
	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 14)	3-я группа (n = 6)
Азооспермия	1 (5,5)	—	—
Олигозооспермия	1 (5,5)	—	—
Нормозооспермия	6 (33,3)	1 (7,1)	—
Астенозооспермия	3 (16,7)	2 (14,3)	—
Тератозооспермия	5 (27,8)	3 (21,4)	2 (33,3)
Астенотератозооспермия	1 (5,5)	6 (42,9)	2 (33,3)
Олиготератозооспермия	1 (5,5)	—	2 (33,3)
Олигоастенотератозооспермия	—	2 (14,3)	—

Полученные данные показали, что у пациентов 1-й группы в большинстве случаев (33,3 %) установлена нормозооспермия, тогда как у пациентов 2-й группы — астенотератозооспермия. При вирусном инфицировании эякулята с одинаковой частотой встречались такие формы патологии как тератозооспермия, астенотератозооспермия и олиготератозооспермия.

В связи с большой долей пациентов, у которых было обнаружено снижение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, был проведен более детальный микроскопический анализ. Идентифицировали 14 нарушений в структуре сперматозоидов, среди которых: атипия жгутика, аморфные головки, удлиненные головки, микроголовки, цитоплазматическая капля на головке, гетероаксиальность, круглые головки, капля на шейке, нарушения в акросоме и двухголовые сперматозоиды. Обнаружены также сочетанные нарушения: аморфные головки с атипией жгутика, капля на шейке с атипией жгутика, капля на шейке с нарушениями в акросоме; нарушения в акросоме с атипией жгутика.

Для каждого пациента подсчитывали среднее число нарушений структуры сперматозоидов, а также количество клеток с нестандартной морфологией. Оказа-

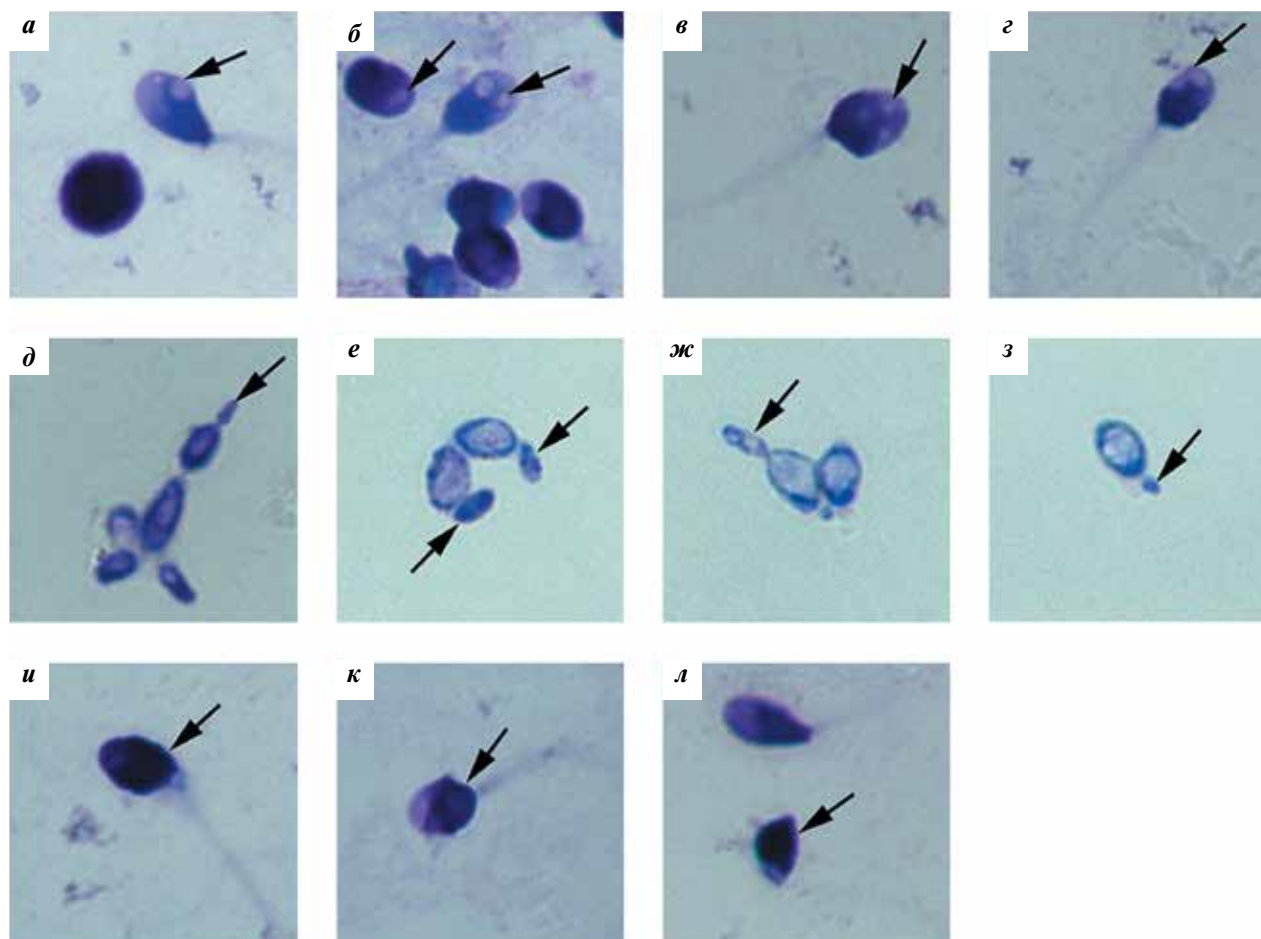
лось, что наибольшие нарушения произошли в структуре головки сперматозоидов по сравнению с шейкой и жгутиком. При этом среднее количество клеток с нарушениями морфологии головки сперматозоида у пациентов 2-й и 3-й групп было значительно больше (77,8 и 66,7 % соответственно), чем у мужчин 1-й группы (29,8 %); различия статистически значимы (p < 0,05).

На рисунке представлены фотографии сперматозоидов с нарушениями структуры у пациентов с бесплодием и варикоцеле. Показаны присутствие вакуолей в клетках, атипичное строение головки и шейки, нарушения в акросоме и шейке, клетки в незавершенной ана-телофазе I и II мейоза, аномалии конденсации хроматина. Количество различных морфологических нарушений было высоким, не различалось между группами и составляло в среднем на 1 пациента 7,9 (из 14 определяемых нарушений) в 1-й группе, 9,5 — во 2-й и 8,6 — в 3-й. Значительно чаще других отмечены такие нарушения, как аморфные головки, нарушения в акросоме и нарушения в акросоме с атипией жгутика. Редко встречались сперматозоиды с удлиненными или круглыми головками, а также двухголовые сперматозоиды.

Обсуждение

Заболеваемость варикоцеле в общей популяции составляет 10–20 %. Среди мужчин с варикоцеле 35–40 % страдают первичным и до 80 % вторичным бесплодием [8, 14]. Важными критериями в диагностике мужского бесплодия являются такие показатели спермограммы, как концентрация сперматозоидов, их общая подвижность и количество морфологически нормальных форм. Опубликованные данные свидетельствуют о негативном влиянии варикоцеле на качество спермы [15–18].

По данным эпидемиологических исследований все больше мужчин с бесплодием страдают воспалительными заболеваниями УГТ, которые часто протекают бессимптомно [19]. В настоящей работе было отмечено, что у пациентов с бесплодием и варикоцеле, в УГТ которых выявлены бактерии и вирусы, показатели спермы статистически значимо снижены по сравнению с больными с аналогичным диагнозом, но без инфекционных агентов. Сравнительный анализ основных



Нарушения морфологии сперматозоидов у пациентов с бесплодием и варикоцеле, в эякулятах которых обнаружены инфекционные патогены (стрелки): а–в — присутствие вакуолей; г — нарушение формирования головки в целом; д — нарушение формирования шейки; е — нарушение ана-телофазы I и II мейоза, формирование 4 ядер в одной клетке; ж, з — нарушение формирования акросомы и нарушение формирования шейки сперматозоида; и–л — нарушение формирования головки (аномалии конденсации хроматина, формирования акросомы и шейки)

показателей спермограмм при варикоцеле без инфекций и с бактериальной генитальной инфекцией без варикоцеле показал, что оба состояния ухудшают качество спермы [1]. Установлено, что присутствие бактерий в сперме при бессимптомной инфекции оказывает негативное действие на оплодотворение как путем прямого действия на гаметы, так и опосредованно, через иммунные механизмы [19].

Е. Vicari и соавт. при обследовании пациентов с бесплодием и варикоцеле, инфицированных вирусами гепатита В и С, установили, что присутствие ДНК вируса гепатита В или РНК вируса гепатита С значительно ухудшало основные показатели спермограмм [20].

Проведенный нами анализ морфологических нарушений в структуре сперматозоидов (см. рисунок) позволяет судить о клеточных и молекулярных механизмах снижения фертильности при варикоцеле, ассоциированном с инфекциями УГТ. Так, нарушение прохождения стадий мейоза указывает на блок сперматогенеза. Обнаружение внутриклеточных вакуолей, атипичной структуры головки и дефектной акросомы, а также гипер-

концентрация хроматина у обследованных пациентов свидетельствуют о снижении способности сперматозоидов к оплодотворению и дальнейшему нормальному развитию зиготы. Нарушения формирования шейки, в том числе цитоплазматическая капля на шейке, указывают на незрелые формы в эякуляте, а атипичное строение жгутика — на снижение подвижности сперматозоидов.

Таким образом, можно отметить высокий уровень инфицированности УГТ среди 49 обследованных пациентов с бесплодием и варикоцеле бактериальными (30,6 %) и вирусными (14,3 %) патогенами. У большинства инфицированных пациентов концентрация герпес-вирусов была высокой: среднее значение превышало концентрацию $3 \lg 10/\text{мл}$ в эякуляте. Папиллома-вирусы встречались в относительно низкой концентрации. Статистический анализ показал, что основные параметры спермы у больных бесплодием и варикоцеле были снижены по сравнению с аналогичными показателями у здоровых мужчин. При этом присутствие инфекционных агентов оказывало дополнительное статистически значимое ухудшение качества спермы.

Анализ спермограмм выявил повышенное количество сочетанных форм патозооспермии (астенотератозооспермия, олиготератозооспермия, олигоастенотератозооспермия) у мужчин с бесплодием, варикоцеле и бактериально-вирусной инфекцией УГТ по сравнению с неинфицированными пациентами с варикоцеле и бесплодием.

Характерным свойством возбудителей бессимптомных инфекций является их способность к реактивации. При лечении варикоцеле используют ряд методов, включающих оперативные воздействия, которые могут вызвать реактивацию латентных патогенов и усиление персистентных инфекций с переходом в клинически выраженные формы, подобно тому как это происходит при пересадках органов и тканей.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы.

1. При мужском бесплодии, ассоциированном с варикоцеле, можно рекомендовать проведение лабораторной диагностики бактериальных и вирусных патогенов, наиболее часто встречающихся в УГТ мужчин, даже при отсутствии клинических признаков инфекции.
2. Количественный анализ патогенов в УГТ, проведенный до лечения варикоцеле, позволит определить необходимость этиотропной терапии скрытой инфекции.
3. Для оценки влияния инфекционной патологии на эффективность лечения бесплодия при варикоцеле требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pajovic B., Dimitrovski A., Radojevic N., Vukovic M. Comparison of sperm parameters in patients with infertility induced by genital infection versus varicocele. *Balkan Med J* 2015;32(3):255–9.
2. Timpano M., Fontana D., Rolle L. et al. Sperm collection for medically assisted procreation in azoospermic patients. *Urologia* 2014;81(Suppl 23):27–31.
3. Dada R., Kumar M., Jesudasan R. et al. Epigenetics and its role in male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(3):213–23.
4. Poongothai J., Gopenath T.S., Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009;50(4):336–7.
5. Dubin L., Amelar R.D. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22(8):469–74.
6. Schlesinger M.H., Wilets I.F., Nagler H.M. Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol Clin North Am* 1994;21(3):517–29.
7. Nagler H.M., Luntz R.K., Martinis F.G. Varicocele. By eds.: L.I. Lipshultz, S.S. Howards. In book: *Infertility in the male*. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, 1997. Pp. 336–359.
8. Cayan S., Shavakhabov S., Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: A meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009;30(1):33–40.
9. Cantoro U., Polito M., Muzzonigro G. Reassessing the role of subclinical varicocele in infertile men with impaired semen quality: a prospective study. *Urology* 2015;85(4):826–30.
10. Fraczek M., Kurpisz M. Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen. *Folia Histochem Cytobiol* 2015;53(3):201–17.
11. Kapranos N., Petrakou E., Anastasiadou C., Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003;79(3):1566–70.
12. Ochsendorf F.R. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* 2008;40(2):72–5.
13. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization. 2010.
14. Kamal K.M., Javeri K., Zini A. Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril* 2001;75(5):1013–6.
15. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A. et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60(4):796–808.
16. Pajovic B., Radojevic N., Vukovic M., Stjepcevic A. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic Chlamydia- and Ureaplasma-related pyospermia. *Andrologia* 2013;45(4):266–71.
17. Ma H.G., Zhao W.J., Lu H.K. Semen quality and sperm ultrastructure in infertile men with varicocele. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013;19(8):704–9.
18. Hart R.J., Doherty D.A., McLachlan R.I. et al. Testicular function in a birth cohort of young men. *Hum Reprod* 2015;30(12):2713–24.
19. Fraczek M., Kurpisz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J Androl* 2007;28(2):325–33.
20. Vicari E., Arcoria D., Di Mauro C. et al. Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele. *Minerva Med* 2006;97(1):65–77.

Аспекты морфогенетических преобразований хроматина на прелептотенных стадиях сперматогенеза у человека

М.И. Штаут

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

Контакты: Мария Имреевна Штаут shtaut@yandex.ru

Формирование пула мужских половых клеток (ПК) обеспечивается пролиферацией ПК (митозом) во время их миграции и в гонадах эмбриона и плода человека, а также апоптозом (генетически запрограммированной гибелью ПК). На разных сроках антенатального периода в семенных канальцах развивается популяция ПК, часть которой составляют гаметы на стадии прелептотены профазы I мейоза. У новорожденных и детей грудного возраста ПК на стадии прелептотены встречаются в разном соотношении. Большая часть мужских ПК вступает в мейоз постнатально, в период полового созревания. Уникальная конденсация хроматина ПК на прелептотенных стадиях (прохромосома) может быть вызвана недостаточностью сигнальных молекул развития гамет по мужскому типу и/или выступать в качестве особой модификации, маркирующей способные к активации мейоза популяции мужских ПК.

Ключевые слова: сперматогенез, мужская половая клетка, прелептотена, прохромосома, мейоз

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-104-111

Morphogenetic chromatin reorganization aspects at the preleptotene stage of human spermatogenesis

M.I. Shtaut

Genetics Laboratory of reproductive disorders, Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

Male germ cells pool forms due to proliferation of germ cells during migration into the embryonic gonads and apoptosis. At the different stages of antenatal development a part of germ cells population in the seminiferous cords is represented by cells at the preleptotene stage of meiosis I. In newborns and infants a number of gametes at this stage of meiosis varies. Male germ cells enter meiotic development mainly in the puberty period. One of the theories of the unique chromatin condensation at the preleptotene stage (prochromosome) is a lack of special signal molecules responsible for the male gametes development. Another theory is that it is a modification that marks the germ cells capable of meiosis activation.

Key words: spermatogenesis, male germ cell, preleptotene, prochromosome, meiosis

Мужская репродуктивная система в онтогенезе человека на различных стадиях морфогенеза хорошо изучена. Мужские и женские половые клетки (ПК) (сперматогонии и оогонии) в начале своего развития морфологически не различаются. Гонада потенциально бисексуальна. Если мужские ПК ее не заселяют, то кортикальный слой (из клеток целомиического эпителия) развивается в яичник. Если мужские ПК заселяют гонаду, то медулярный мозговой слой из мезенхимных клеток развивается в яичко. Морфологические половые различия гонад заметны не ранее, чем через 6 нед после оплодотворения — к этому моменту можно обнаружить начало группировки ПК и соматических клеток будущих семенных канальцев в структуре тяжей [1–5].

В яичках эмбрионов мужского пола на 6–7-й неделях развития (рис. 1) сразу после половой диффе-

ренцировки гонад овальной формы образуются семенные канальцы, которые изнутри выложены 2–3 рядами недифференцированных клеток Сертоли. ПК крупнее соматических [6], имеют центрально локализованное округлое ядро, заполненное тонкой сетью хроматина и 1–2 ядрышками. Пространство между семенными канальцами эмбрионального типа заполнено мезенхимными клетками [7].

Из первичных ПК, заселивших мужскую гонаду, после ряда митотических делений развиваются несколько типов (число типов видоспецифично) сперматогониев: А0 (собственно стволовые гаметы, которые несколько крупнее остальных ПК), А1, А2, А3, А4, промежуточные и В. Для человека выделяют 6 типов сперматогониев [8]. Сперматогонии типа В трансформируются в сперматоциты I порядка, которые последовательно проходят стадии прелептотены, лептотены,

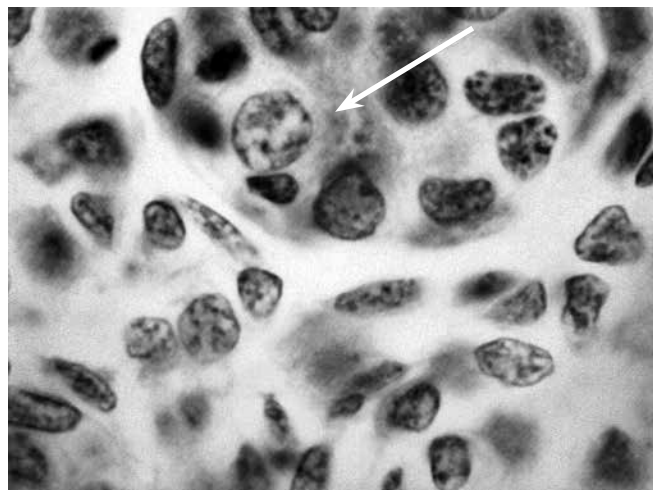


Рис. 1. Срез мужской гонады эмбриона человека через 6,5 нед после оплодотворения: в гонаде начинается формирование половых тяжей из предшественников клеток Сертоли, мигрировавших в гонаду, и домейотических просперматогониев (стрелка) ($\times 1000$)

зиготены, пахитены, диплотены, диакинеза профазы I мейоза [9, 10].

В популяциях мужских ПК на разных сроках антенатального периода развития человека в семенных каналах выявлено от 2 до 14 % ПК на стадии прелептотены (рис. 2) конденсации и деконденсации хроматина [4]. Максимальное количество ядер ПК на стадии прелептотены характерно для 10–11-недельного плода человека [4]. Митозы в большей части мужских ПК возобновляются после рождения, и вступление ПК в мейоз начинается постнатально, с периода полового созревания.

В настоящий момент информация о динамике прелептотенных преобразований в сперматогенезе фрагментарна [4, 11–13]. Эта стадия непосредственно следу-

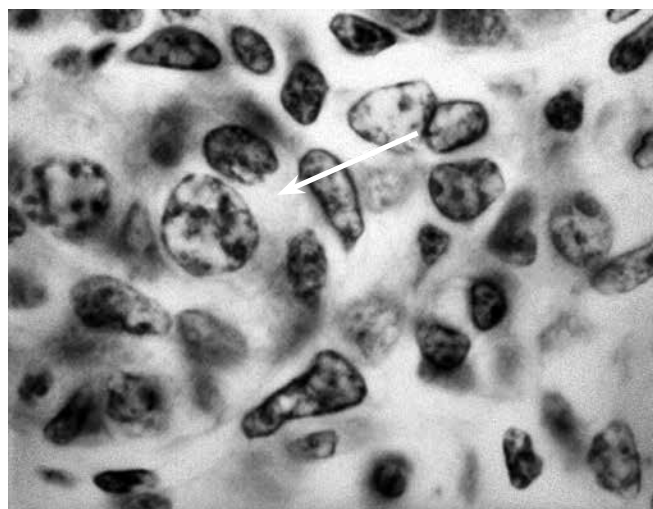


Рис. 2. Срез мужской гонады эмбриона человека через 6,5 нед после оплодотворения: между предшественниками клеток Сертоли образуются ПК, в том числе на стадии прелептотены (стрелка) ($\times 1000$)

ет за последним синтезом ДНК перед началом мейоза. На стадии прелептотены деконденсации прохромосом в ооцитах человека осуществляется последний синтез ДНК [14]. Прелептотенная конденсация хромосом начинается с появления тонких нерегулярных волокон хроматина. На этапе прогрессирующей хромосомной конденсации ядро содержит таких компактных масс (прохромосом) по числу хромосом, равному числу хромосомного набора для вида. Наличие мужских гамет на стадии формирования прохромосом в ядрах без признаков дегенерации, имеющих полное подобие таковым, изученным нами количественным методом (по хронологии и динамике) в ооцитах эмбрионов и плодов всех сроков внутриутробного развития человека и коровы [3, 15], свидетельствует о реальности формирования клеток с конденсирующимися прохромосомами в ядрах, т. е. на стадии прелептотенных преобразований в ядре ПК, стадии и в сперматогенезе [4]. Постепенно полная деконденсация хроматина приводит к формированию нитевидных хромосом, характерных для стадии лептотены. В лептотене начинается поиск гомологичных участков хромосом [10]. Затем мужские ПК при наступлении полового созревания проходят стадии профазы I мейоза, развивается I деление мейоза.

В сперматогенезе метафаза I наступает сразу после завершения профазы I в отличие от оогенеза, в мейозе которого ооциты переходят в специфическую для него стадию — диктиотену [3, 15]. За стадией диктиотены в ооцитах следует формирование кариосферы (расположение хромосом вокруг ядрышка в плотную хроматиновую массу, окруженную светлым участком нуклеоплазмы), и лишь позже развивается диакинез [3].

Остаются нераскрытыми значения различных преобразований хроматина как в сперматогенезе, так и в оогенезе, в том числе на прелептотенных стадиях и непосредственно перед делением созревания мейоза. Для того чтобы предложить гипотезы относительно таких преобразований хроматина, необходимо оценить морфологические преобразования в ядрах ПК, роль соответствующих ключевых событий в регуляции важных этапов в мейозе.

Материалы и методы

Использовали эмбриональный материал искусственного прерывания беременности в сроки 6,5–11,0 нед внутриутробного развития человека. Для количественного анализа хронологии и динамики популяций мужских ПК применяли срезы гонад эмбрионов и плодов человека, развивающихся по мужскому типу с выраженным строением половых тяжей (будущих извитых семенных канальцев). Препараты постнатальных стадий периода новорожденных [16] были приготовлены из половых желез, извлеченных из окружающих тканей через 5–6 ч с момента наступления смерти (секционный материал).

Для световой микроскопии гистологическую обработку яичек осуществляли по общепринятой для гонад схеме [3]. Фиксацию проводили в смеси Буэна (смесь насыщенного водного раствора пикриновой кислоты, формалина и ледяной уксусной кислоты в соотношении 15:5:1, приготовление *ex tempore*). Использование этой смеси обеспечивает оптимальную остановку процессов, протекающих в клетке, сохраняет в целостности морфологические компоненты клетки и не вызывает образования артефактов. Уксусная кислота способствует сохранению структуры хромосом [17]. После фиксации материала проводили его обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и растворе ксилола. Готовили срезы толщиной 6–8 мкм, которые после депарафинирования гонад окрашивали квасцовым гематоксилином Эрлиха с подкраской 0,1 % эозином и затем заключали в канадский бальзам.

Сравнение морфогенетических событий в ядрах мужских половых клеток периодов пре- и постнатального онтогенеза у человека

Анализ генеративной функции взрослого человека подразумевает оценку состояния ПК, окружающих их

соматических клеток и структур, участвующих в сперматогенезе, начиная с выполнения стандартной спермограммы и других методов исследования эякулята [18], в том числе метода количественного кариологического анализа состава незрелых ПК (Л.Ф. Курило «Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза», патент на изобретение № 2328736 01.02.2007). Для выяснения причин нарушений генеративных функций информативен гистологический анализ биоптата яичка с помощью различных методов [19]. Модификации таких методов используют для фундаментального исследования генеративной функции на секционном материале (яички человека) и гонадах модельных животных. Индекс сперматогенеза рассчитывают с помощью числа генераций ПК (≤ 4) [20]. Если количество строго поперечных срезов извитых семенных канальцев можно соотнести со строго поперечными срезами половых тяжей даже в период начала их формирования, то сравнивать генерации неинформативно, так как подавляющая часть ПК пренатальных гонад представлена только сперматогониями.

Через 5–10 серийных срезов яичек эмбрионов, плодов человека и новорожденных (как поперечных, так и срезов других плоскостей) подсчитывали ПК (табл. 1).

Таблица 1. Количественные характеристики состава соматических и ПК в яичках эмбрионов и плодов человека мужского пола, новорожденных

Возраст (число изученных организмов)	Нормальные гонии, интерфаза	Митозы ПК	Прелептотенная стадия в ядрах ПК	Дегенерация ПК	Клетки Сертоли
Эмбрионы и плоды человека					
6,5 недель (1)	533	59	43	19	6203
6,5 недель (1)	157	18	45	43	537
7–8 недель (1)	40	5	0	4	255
7–8 недель (1)	166	29	4	20	3315
9 недель (1)	319	7	16	10	2040
11 недель (1)	51	1	13	4	690
Новорожденные					
1 сутки (1)	123	1	2	16	1275
1 сутки (1)	243	3	19	11	2385
2 суток (1)	31			5	326
3 суток (1)	36		2	21	637
5 суток (1)	22			40	1020
1 месяц (1)	109		21	8	1020
2 месяца (1)	194		4	31	1275
6 месяцев (1)	61		4	7	755
7 месяцев (1)	39		26	9	613
7,5 месяцев (1)	270	1	28	4	1635

Для количественного анализа состава клеток использовали следующие параметры:

- доля ПК на прелептотенной стадии профазы I мейоза относительно числа всех подсчитанных ПК от общего числа ПК;
- доля дегенерирующих ПК от общего числа анализируемых ПК;
- доля митотически делящихся ПК от общего числа подсчитанных ПК [3].

Результаты и обсуждение

Для прочтения количественных данных результаты подсчета от близких по возрасту эмбрионов, плодов или новорожденных объединили (табл. 2).

Формирование пула мужских ПК обеспечивается процессами миграции ПК к половым валикам, пролиферации ПК во время миграции и в гонадах эмбриона и плода человека, а также в результате апоптоза. Массовая гибель ПК показана для млекопитающих животных через резкое возрастание соотношения апоптических белков bax к защищающему от апоптоза белку bclxL [21]. Предполагают, что ранняя волна апоптоза ПК при установлении сперматогенеза [22] необходима для формирования соотношения количества ПК и клеток Сертоли, которое сохраняется до стадии пахитены профазы I деления мейоза в постнатальном периоде. Развитие пула ПК возобновляется у мальчиков в возрасте 4 лет [19], но регулярное пополнение происходит при наступлении полового созревания, для чего необходима возможность сохранения (появления вновь) полипотентности в гаметах. Такая возможность отражает эпигенетические процессы гаметогенеза, характерные для глобального явления мейоза у млекопитающих [23]. Анализ различных аспектов морфогенетических преобразований хроматина в гаметогенезе, их функ-

циональная значимость представляют собой одну из ключевых задач в биологии развития.

Пролиферация ПК в антенатальном периоде прослеживается по морфологии ПК, вступающих в митоз (рис. 3).

Ремоделирование хромосом в ПК перед важными мейотическими событиями обеспечивает гаметам возможность прохождения процессов, уникальных для ПК: кроссинговера и способности пройти 2 деления мейоза [15]. При этом в мейозе наблюдают полоспецифические особенности гаметогенеза (по динамике, хронологии дифференцировки ПК). Они формируются во многом через контакт с соматическими клетками и тканями будущих гонад.

При сравнении начала формирования мужских и женских гонад важно отметить, что после контакта жен-

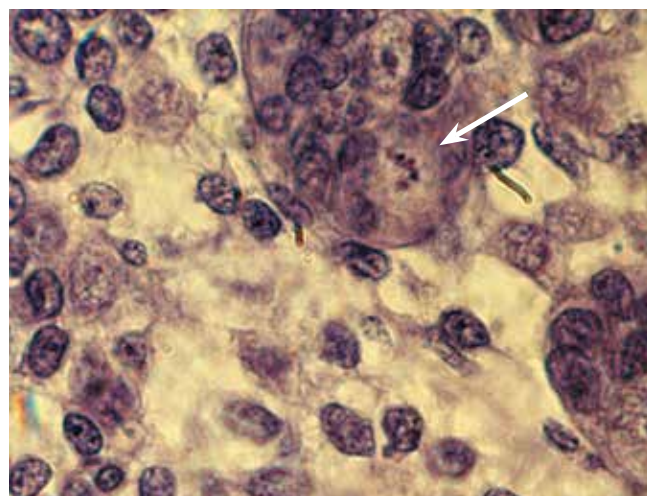


Рис. 3. Мужская гонада эмбриона человека через 7 нед после оплодотворения: ядро ПК на стадии метафазы (стрелка) ($\times 1000$)

Таблица 2. Количественные характеристики состава соматических клеток и ПК в яичках эмбрионов и плодов человека, новорожденных мужского пола в условных возрастных группах

Возраст (число изученных организмов)	Нормальные гонии, интерфаза (доля подсчитанных клеток от общего числа ПК)	Митозы ПК (доля подсчитанных клеток от общего числа ПК)	Прелептотенная стадия в ядрах ПК (доля подсчитанных клеток от общего числа ПК)	Дегенерация ПК (доля подсчитанных клеток от общего числа ПК)	Клетки Сертоли (доля ПК от общего числа ПК и клеток Сертоли)
Эмбрионы и плоды человека					
6,5–8,0 недель (4)	896 (76,3)	111 (9,4)	92 (7,8)	76 (6,4)	10 310 (10,2)
9–11 недель (2)	370 (87,8)	8 (1,9)	29 (6,8)	14 (3,3)	3151 (11,9)
Новорожденные					
1–2 суток (2)	366 (87,6)	4 (1,0)	21 (5,0)	27 (6,5)	3660 (10,3)
2–5 суток (3)	89 (58,6)	—	2 (1,3)	61 (40,1)	1983 (7,1)
1–2 месяца (2)	194 (84,7)	—	4 (1,7)	31 (13,5)	1275 (15,2)
6,0–7,5 месяцев (3)	370 (82,4)	1 (2,2)	58 (12,9)	20 (4,5)	3003 (13,0)

ских ПК при их миграции из области эпибласта к покровному эпителию гонад они характеризуются высокой митотической активностью. Пул женских ПК в яичниках млекопитающих формируется вследствие пролиферации оогониев в фетальный период [15]. Премейотический синтез ДНК в женских ПК происходит в период деконденсации хроматина (прохромосом) на стадии прелептотены до стадии лептотены включительно. После заключительного цикла такой репликации ДНК, перед первым мейотическим делением [14], оогонии переходят в ооциты I порядка. Они проходят важные длительные стадии профазы I мейоза (лептотену, зиготену, пахитену, диплотену, диакинез), ПК окружают питающие фолликулярные клетки [24]. В период 10,5–11,0-недельного пренатального развития значительно увеличивается популяция ПК, часть которых составляют гаметы. В ядрах последних происходит активная прелептотенная деконденсация хромосом [3, 15, 25].

Несмотря на то, что прелептотенные преобразования хромосом с формированием соответствующих структур, так называемых прохромосом, описаны в начале XX века [26], эти морфологические характеристики упаковки хроматина не достаточно исследованы, а описаны преимущественно для растений. Возможно, свою роль сыграл и неудачный термин, предложенный исследователями. По сути, прохромосомы являются хромосомами, в динамике хроматин этих структур лишь приобретает особую форму, похожую на отчетливые индивидуальные глыбки хроматина, число которых равно числу хромосом данного вида. Частица «про» предполагает некую предшествующую хромосомам структуру. Кроме этого, термин «прохромосомы» предлагается синонимом к термину «хромоцентр» [27], что вносит дополнительную путаницу в попытки описания динамических морфологических структур в ПК на определенном этапе дифференцировки гамет.

Гипотеза о состоянии различной степени конденсации хроматина в гаметах исходит из начальной бисексуальности соматических тканей в гонадах. Относительно причин прелептотенных преобразований хроматина можно предположить, что генетические и эпигенетические механизмы инициируют мейоз в гонадах плодов как женского, так и мужского пола [7, 28]. Однако дальнейшее развитие мужских ПК (рис. 4, 5) находится в зависимости от соматических элементов развивающейся гонады.

Доля ПК на прелептотенных стадиях в мужских гонадах эмбрионов и плодов человека разных возрастов составляет 2–14 %, а доля ПК от общего числа клеток семенных канальцев — 3–16 % [4]. Динамика появления среди мужских гамет стадии формирования прохромосом в ядрах была проанализирована количественно и по данным литературы [4], с которыми можно сравнить показатели в антенатальном и постнатальном

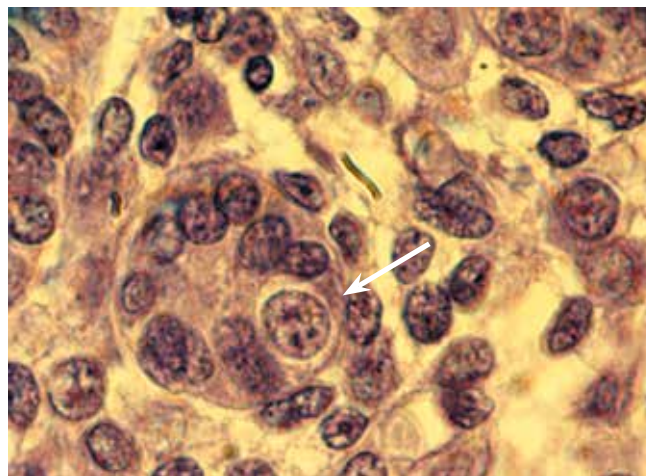


Рис. 4. Мужская гонада эмбриона человека через 7 нед после оплодотворения: на поперечном срезе эмбрионального семенного канальца среди ядер клеток Сертоли крупное ядро ПК (стрелка) ($\times 1000$)

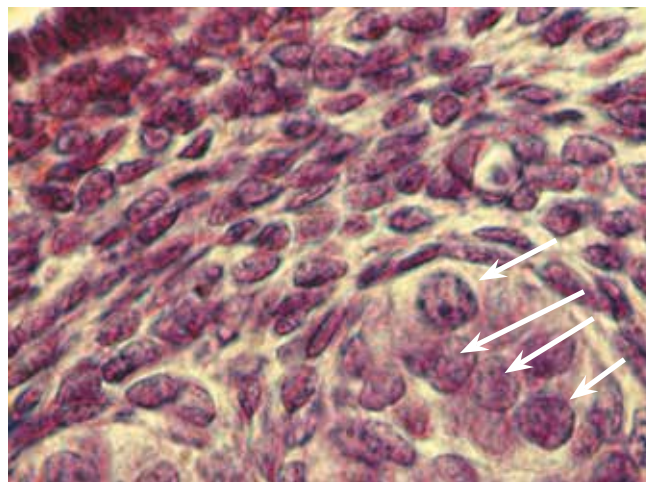


Рис. 5. Мужская гонада эмбриона человека через 6,5 нед после оплодотворения: поперечный срез семенного канальца эмбрионального типа с округлыми крупными ПК (стрелки) ($\times 1000$)

периодах. Максимальные показатели ПК на прелептотенных стадиях в антенатальном периоде характерны для 10–11-недельного плода человека. Гонады у плода этого возраста крупные, на срезах извитых семенных канальцев среди ПК мы выявили гонии, митозы ПК и ПК на прелептотенных стадиях (рис. 6–8).

Мезенхимные клетки интерстициального пространства развиваются в клетки Лейдига, секретирующие тестостерон. Ближе к половому созреванию организма клетки Сертоли приобретают конечную структуру (столбчатую форму, многолопастное ядро, светлую нуклеоплазму) под действием фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также тестостерона. До приобретения всех признаков зрелости эти клетки секретируют ингибин В и антимюллеровский гормон. Возможно, одной из причин возникновения небольшого количества ПК на прелептотенных стадиях

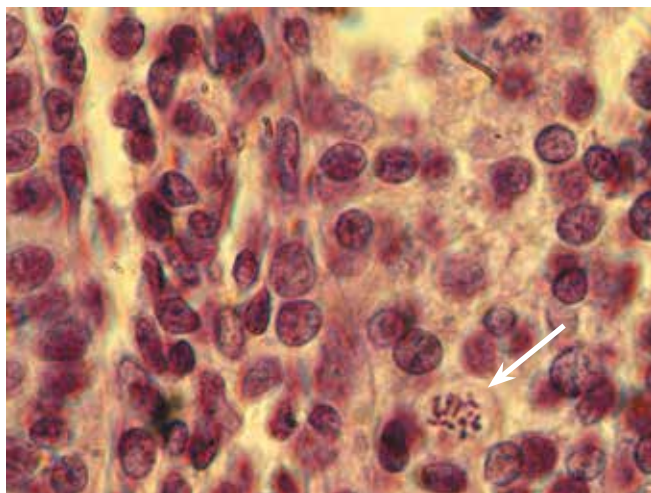


Рис. 6. Мужская гонада эмбриона человека через 11 нед после оплодотворения: митоз в ПК (стрелка) ($\times 1000$)

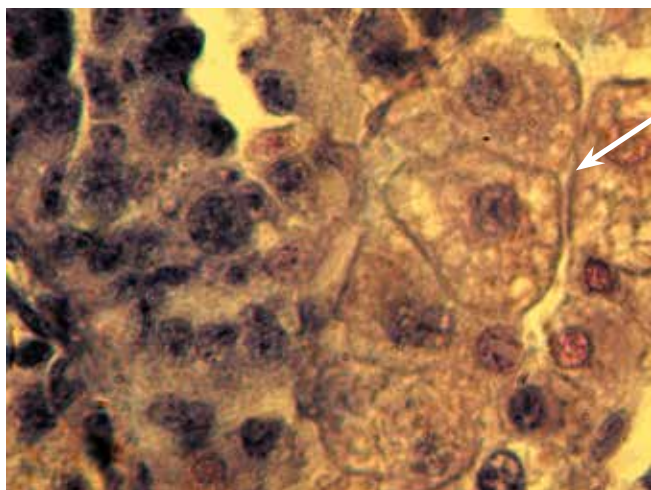


Рис. 7. Мужская гонада эмбриона человека через 11 нед после оплодотворения: клетки извитых семенных канальцев (слева) окружены клетками Лейдига (стрелка) ($\times 1000$)

является недостаточность сигнальных молекул развития по мужскому типу. Кроме этого, один из завершающих этапов дифференцировки клеток Сертоли — образование плотных контактов из цитоплазматических отростков между соседними клетками, т. е. формирование компонента гемато-тестикулярного барьера (ГТБ). У млекопитающих формирование ГТБ совпадает с появлением просвета в семенных канальцах [29]. ГТБ не допускает попадания дифференцирующихся мужских ПК в кровь, разделяет стволовые и дифференцированные в различной степени мужские ПК, выполняет функции защиты ПК от мутагенов и иммунной защиты ПК. Такая защита важна, в том числе и потому, что ПК на протяжении длительного периода деметилированы, так как родительские метки метилирования стираются в ДНК первичные ПК во время миграции к половым валикам [30], а метилирование *de novo* ДНК

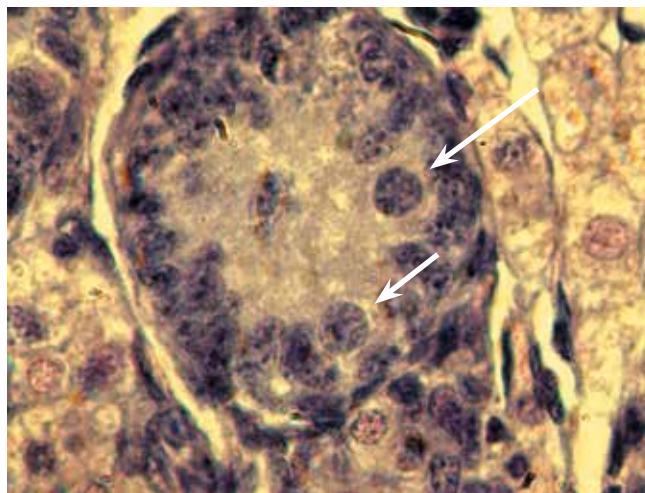


Рис. 8. Мужская гонада эмбриона человека через 11 нед после оплодотворения: поперечный срез извитых семенных канальцев, в котором видны ядра клеток Сертоли неправильной формы и округлые ПК (стрелки), окруженные клетками Лейдига ($\times 1000$)

в мужских ПК происходит на поздних стадиях их созревания [31]. Кроме этого, ГТБ обеспечивает попадание необходимых веществ в семенные канальцы из крови. Формирование ГТБ начинается в антенатальный период онтогенеза и продолжается в постнатальный; в течение всей репродуктивной жизни в мужском организме происходит самообновление ГТБ [32]. От правильного и своевременного образования структуры различных компонентов ГТБ также зависит формирование сигнальных путей молекул развития гамет по мужскому типу.

Часть таких путей обеспечивает блок митоза ПК в гонадах у изученных видов млекопитающих на достаточно длительном видоспецифичном периоде до полового созревания. Для модельных объектов предложены кандидатные гены, экспрессирующие консервативный белок подавления митоза в мужских ПК во время продолжительного периода блока их пролиферации до полового созревания. Сперматогонии мышей при недостатке белка базонуклеин 2 (*bnc2*) рано вступают в мейоз [12]. Консервативный белок *bnc2* присутствует только в мужских ПК, останавливает митоз и блокирует мейоз, связываясь с ДНК. Если особи имеют мутации в гене *BNC2*, то клетки входят в преждевременный («ошибочный») мейоз. В предшественниках сперматогоний таких особей (*bnc2* (—/—)) начинается синтез одного из белков латеральных элементов синаптонемного комплекса (*sy3*) у позвоночных, постепенное его накопление с последующим блоком после рождения на стадии лептотены. Проперматогонии мутантных особей *bnc2* (—/—) не подвергаются своевременной дифференцировке, поскольку они испытывают недостаток в специфичных типах микроРНК мужского метилирования белка *dnmt3l* и недостаток микроРНК, которые кодируют мейоти-

ческие белки, включая *stra8*. Предшественники ПК мутантных особей могут перейти в сперматогонии, но они вступают в мейоз преждевременно и подвергаются апоптозу. Ввиду консервативности *bnc2* события и такие результаты, вероятно, будут относиться ко многим видам млекопитающих. Помимо молекулярных путей блока митоза существенную роль могут играть факторы дифференцировки ПК в длительный период. Например, для человека устойчивое появление сперматогониев типа В отмечают в раннем детстве [19].

ПК на прелептотенной стадии в канальцах эмбрионального типа у новорожденных (рис. 9) и у детей грудного возраста встречаются в различном соотношении и даже могут отсутствовать. Считается, что факторы развития ПК блокируют митоз до рождения или позволяют преодолевать такой блок по неясным причинам. Поэтому предполагают некое «тестирование» способности к активации мейоза после более чем 10-летнего «молчания» в клонах популяции мужских ПК человека на особых клетках, развивающихся из стволовых сперматогониев таких клонов. В этом случае уникальная конденсация хроматина ПК на прелептотенных стадиях может выступать в качестве особой модификации, маркирующей здоровые, способные развиваться через десятки лет, клоны (мужских ПК). Клоны без меток, если они проявляются, предположительно переходят

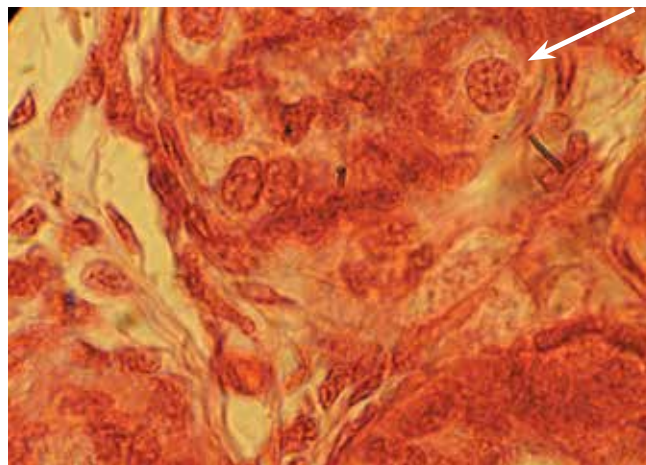


Рис. 9. Срезы канальцев эмбрионального типа яичка новорожденного (1-е сутки после рождения, секционный материал): у края канальца ПК с прелептотенной конденсацией хроматина (стрелка) ($\times 1000$)

дят к апоптозу. Кроме этого, эти метки также должны особым образом элиминироваться; в постнатальных семенниках такие стадии мы не находим. Вероятно, мужские ПК, передаваемые следующим поколениям, должны развиваться из гониев с большей полнотой.

Выражаем благодарность за предоставленный секционный материал д.м.н., проф. А.Ф. Астраханцеву.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Райцина С.С. Цикл сперматогенного эпителия и кинетика сперматогенеза у млекопитающих. Под ред. С.А. Бурнашева, Н.С. Габаева, Л.В. Данилова. В кн.: Современные проблемы сперматогенеза. М.: Наука, 1982. С. 73–107. [Raytsina S.S. Seminiferous epithelium cycle and spermatogenesis kinetics at mammals. By eds.: S.A. Burnashev, N.S. Gabaev, L.V. Danilov. In book: Modern spermatogenesis problems. Moscow: Nauka, 1982. Pp. 73–107. (In Russ.)]
2. Кожухарь В.Г., Валькович Э.И. Ранняя дифференцировка поддерживающих клеток извитых семенных канальцев у человека (ультраструктурные проявления). Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1985;1(10):93–9. [Kozhukhar' V.G., Val'kovich E.I. Early differentiation of supporting cells of convoluted seminiferous tubules at humans (ultrastructural manifestations). Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii = Archive of Anatomy, Histology and Embryology 1985;1(10):93–9. (In Russ.)].
3. Курило Л.Ф. Морфофункциональные характеристики оогенеза млекопитающих и человека. Дис. ... д-ра биол. наук. М.: НИИ биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 1985. С. 470. [Kurilo L.F. Morfofunctional characteristics of mammals and humans oogenesis. Thesis ... of doctor of biological sciences. Moscow: N.K. Kol'tsov Research Institute of Development Biology RAS, 1985. P. 470. (In Russ.)].
4. Хилькевич Л.В., Курило Л.Ф. Кинетика популяции мужских половых клеток человека в антенатальном периоде онтогенеза. Онтогенез 1992;23(5):506–10. [Hil'kevich L.V., Kurilo L.F. Kinetics of the population of male sex cells in the antenatal ontogenesis period. Ontogenez = Ontogenesis 1992;23(5):506–10. (In Russ.)].
5. Padmini M.P., Rao B.N. Prenatal histogenesis of human fetal testis. Intern J Basic Appl Med Sci 2012;2(2):112–6.
6. Кожухарь В.Г. Первичные половые клетки млекопитающих и человека. Происхождение, идентификация, миграция. Цитология 2011;(3):211–20. [Kozhukhar' V.G. Mammals' and human genocytes. Origin, identification, migration. Tsitologiya = Cytology 2011;(3):211–20. (In Russ.)].
7. Хилькевич Л.В. Критерии оценки повреждающего действия экзогенных факторов на сперматогенез человека и млекопитающих животных. Гистология, цитология, эмбриология. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 1991. 162 с. [Hil'kevich L.V. Evaluation criteria of damaging action of exogenous factors of the human and mammals' spermatogenesis. Gistologiya Histology, cytology, embryology. Author's abstract of thesis ... of candidate of biological sciences. Moscow: Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, 1991. 162 p. (In Russ.)].
8. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 1963;112:35–51.
9. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. 4th ed. New York: Garland Science, 2002. P. 712.
10. Торгашева А.А. Мейоз: что нужно пережить ради уменьшения числа хромосом вдвое. Вавиловский журнал генетики и селекции 2013;17(1):17–28. [Torgasheva A.A. Meiosis: what one has to survive in order to reduce the number of chromosomes twice. Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal Genetics and Selection 2013;17(1):17–28. (In Russ.)].
11. Shao B., Guo Y., Wang L. et al. Unraveling the proteomic profile of mice testis during the initiation of meiosis. J Proteomics 2015;120:35–43.



12. Vanhoutteghem A., Messiaen S., Hervé F. et al. The zinc-finger protein baso-nuclin 2 is required for proper mitotic arrest, prevention of premature meiotic initiation and meiotic progression in mouse male germ cells. *Development* 2014;141(22):4298–310.
13. Wakayama T., Nakata H., Kumchanteuk T. et al. Identification of 5-bromo-2'-deoxyuridine-labeled cells during mouse spermatogenesis by heat-induced antigen retrieval in lectin staining and immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem* 2015;63(3):190–205.
14. Гапиенко Е.Ф., Маркелова И.В. Авторадиографическое исследование ранних этапов женского мейоза человека в органной культуре. *Архив анатомии* 1976;70(6):30–41. [Gapienko E.F., Markelova I.V. Autoradiographical studies of early stages of human women meiosis in the organoid culture. *Arkhiv anatomii = Archive of Anatomy* 1976;70(6):30–41. (In Russ.)].
15. Курило Л.Ф. Закономерности овариогенеза и оогенеза млекопитающих. Deutschland: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 282 с. [Kurilo L.F. Regularities of ovariogenesis and oogenesis of mammals. Deutschland: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 282 p. (In Russ.)].
16. Bogin B. Evolutionary perspective on human growth. *Annu Rev Anthropol* 1999;28:109–53.
17. Роскин Г.И., Левинсон Л.Б. Микроскопическая техника. М.: Советская наука, 1957. С. 469. [Roskin G.I., Levinson L.B. Microscopic technique. Moscow: Sovetskaya Nauka, 1957. P. 469. (In Russ.)].
18. Курило Л.Ф., Макарова Н.П., Шилейко Л.В. Система оценки состояния сперматогенеза человека и млекопитающих (клинические лекции). *Андрология и генитальная хирургия* 2005;(4):8–17. [Kurilo L.F., Makarova N.P., Shileyko L.V. System of the evaluation of the status of human and mammals' spermatogenesis (clinical lectures). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2005;(4):8–17. (In Russ.)].
19. Астраханцев А.Ф. Структура мужских половых желез в постнатальном онтогенезе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Рязань, 1996. С. 48. [Astrakhtantsev A.F. Structure of men sexual glands in the postnatal ontogenesis. Author's abstract of the thesis ... of doctor of medical sciences. Ryazan', 1996. P. 48. (In Russ.)].
20. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии* 1983;(3):66–72. [Ukhov Yu.I., Astrakhtantsev A.F. Morphometric methods in the evaluation of the functional status of testis. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii = Archive of Anatomy, Histology and Embryology* 1983;(3):66–72. (In Russ.)].
21. Rodriguez I., Ody O., Araki K. et al. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. *EMBO J* 1997;16(9):2262–70.
22. Morales A., Mohamed F., Cavicchia J.C. Apoptosis and blood-testis barrier during the first spermatogenic wave in the pubertal rat. *Anat Rec* 2007;290(2):206–14.
23. Курило Л.Ф., Штаут М.И. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции, хронология и динамика сперматогенеза у млекопитающих. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;(1):31–40. [Kurilo L.F., Shtaut M.I. Genetic and epigenetic regulation mechanisms, chronology and dynamics of mammals' spermatogenesis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;(1):31–40. (In Russ.)].
24. Курило Л.Ф. Развитие эмбриона человека и некоторые морально-этические проблемы методов вспомогательной репродукции. *Проблемы репродукции* 1998;(3):39–49. [Kurilo L.F. Human embryo development and some moral & ethical problems of the assisted reproduction. *Problemy reproduksii = Reproduction Problems* 1998;(3):39–49. (In Russ.)].
25. Курило Л.Ф., Теплякова Н.П. Хронология и динамика развития женских половых клеток в яичниках плодов крупного рогатого скота. *Онтогенез* 1986;17(2):190–9. [Kurilo L.F., Teplyakova N.P. Chronology and dynamics of the development of female sex cells in ovaries of cattle fetuses. *Ontogenez = Ontogenesis* 1986;17(2):190–9. (In Russ.)].
26. Вильсон Э. Клетка и ее роль в развитии и наследственности. Т. 1. М.–Л.: ГИБМЛ, 1936. С. 211–212. [Wil'son E. Cell and its role in the development and heredity. Vol. 1. Moscow-Leningrad: GIBML, 1936. Pp. 211–212. (In Russ.)].
27. Overton J.B. Über Reduktionsteilung in den Pollenmutterzellen einiger Dikotylen. *Jahrb f wiss Bot* 1905;42:121–53.
28. Ohno S., Klinger H.P., Atkin N.B. Human Oogenesis. *Cytogenetics* 1962;1:42–51.
29. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. С. 208. [Raytsina S.S. Spermatogenesis and structural elements of its regulation. Moscow: Nauka, 1985. P. 208. (In Russ.)].
30. Ефимова О.А., Пендина А.А., Тихонов А.В. и др. Метилирование ДНК — основной механизм репрограммирования и регуляции генома человека. *Медицинская генетика* 2012;11(4):10–8. [Efimova O.A., Pendina A.A., Tikhonov A.V. et al. DNA methylation as the basic mechanism of reprogramming and regulation of the human genome. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2012;11(4):10–8. (In Russ.)].
31. Davis T.L., Trasler J.M., Moss S.B. et al. Acquisition of the H19 methylation imprint occurs differentially on the parental alleles during spermatogenesis. *Genomics* 1999;58(1):18–28.
32. Smith B.E., Braun R.E. Germ cell migration across Sertoli cell tight junctions. *Science* 2012;338(6108):798–802.

Возможности применения растительных препаратов в стероидогенезе у мужчин с гипогонадизмом

А.Б. Батько¹, Н.С. Тагиров², Ш.Н. Идрисов¹, А.Н. Акимов², О.Е. Тера^{1,2}

¹ООО «АВА-Петер», клиника Скандинавия; Россия, 191186, Санкт-Петербург, Невский проспект, 22–24;

²СПБ ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы»;

Россия, 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

Контакты: Андрей Борисович Батько abb69@mail.ru

Многокомпонентный препарат Тестогенон® содержит витамины и биологически активные вещества, являющиеся обязательным кофакторным элементом в биохимических реакциях стероидогенеза у мужчин. Безопасность и фармакологическая эффективность этого средства подтверждены в экспериментальных исследованиях. В условиях дефицита витаминов и микроэлементов применение препарата Тестогенон® в составе комплексной терапии патогенетически обосновано и клинически оправдано.

Ключевые слова: гипогонадизм, Тестогенон®, дефицит тестостерона, стероидогенез

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-112-118

Possibility of the use of herbal medicines in steroidogenesis in hypogonadal men

A.B. Bat'ko¹, N.S. Tagirov², Sh.N. Idrisov¹, A.N. Akimov², O.E. Tera^{1,2}

¹AVA-Peter, Scandinavia clinic; 22–24 Nevskiy Prospekt, Saint Petersburg, 191186, Russia;

²Saint Martyr Elizabeth City Hospital; 14 Vavilova St., Saint Petersburg, 195257, Russia

Multi-drug Testogenon® contains vitamins and biologically active substances, which are cofactor binding element in biochemical reactions steroidogenesis in males. Harmlessness and pharmacological effectiveness of the drug was confirmed in experimental studies. In the context of micronutrient vitamin deficiency use of the drug Testogenon® in the complex therapy pathogenetically substantiated and clinically justified.

Key words: hypogonadism, Testogenon®, testosterone deficiency, steroidogenesis

...Пищу следует рассматривать не только как источник энергии и пластических веществ, но и как сложный фармакологический комплекс.
акад. А.А. Покровский (1979)

Дефицит тестостерона у мужчин — клинко-биохимический синдром, который может оказывать неблагоприятное влияние на функции многих органов и систем организма, а также снижать качество жизни. Нарушения нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, метаболические (сахарный диабет, ожирение, хронические интоксикации) и/или обусловленные возрастом, приводят к снижению синтеза эндогенного тестостерона, что запускает «порочный круг» его дефицита с последующим каскадом биохимических реакций [1, 2]. Кроме этого, к снижению выработки эндогенного тестостерона приводят неблагоприятное состояние окружающей среды [3] и неправильное пищевое поведение мужчин, в частности избыточное потребление пива [4]. Гипогонадизм сопровождается симптомами сексуальных расстройств, а также неспецифическими признаками — утомлением,

снижением жизненной активности, ухудшением самочувствия. Подобные нарушения встречаются у большинства мужчин и требуют обязательного обследования при наличии факторов риска, описанных в литературе [5–8].

История понимания роли тестостерона начинается с 1848 г., когда Arnold Adolf Berthold (1803–1863) провел опыт с 6 кастрированными петухами. Этот эксперимент считается сегодня основой андрологии и эндокринологии. К сожалению, в последующие десятилетия неправильное понимание сути данного опыта и недостаток знаний привели к заблуждению, что съеденные яйца животных способны восстанавливать мужскую потенцию. В 1889 г. Charles Edouard Brown-Séquard (1817–1894) сообщил, что вернул себе сексуальную силу с помощью инъекций из экстракта перемолотых яиц собаки. Через несколько лет была осуществлена 1-я пересадка яйца юноше 19 лет, по сути, 1-я трансплантация человеческого органа, описанная в медицинской литературе [9]. Увлечение пересадкой желез подогревалось сообщениями в газетах, например, Harold Fowler McCormick, тесть John Davison

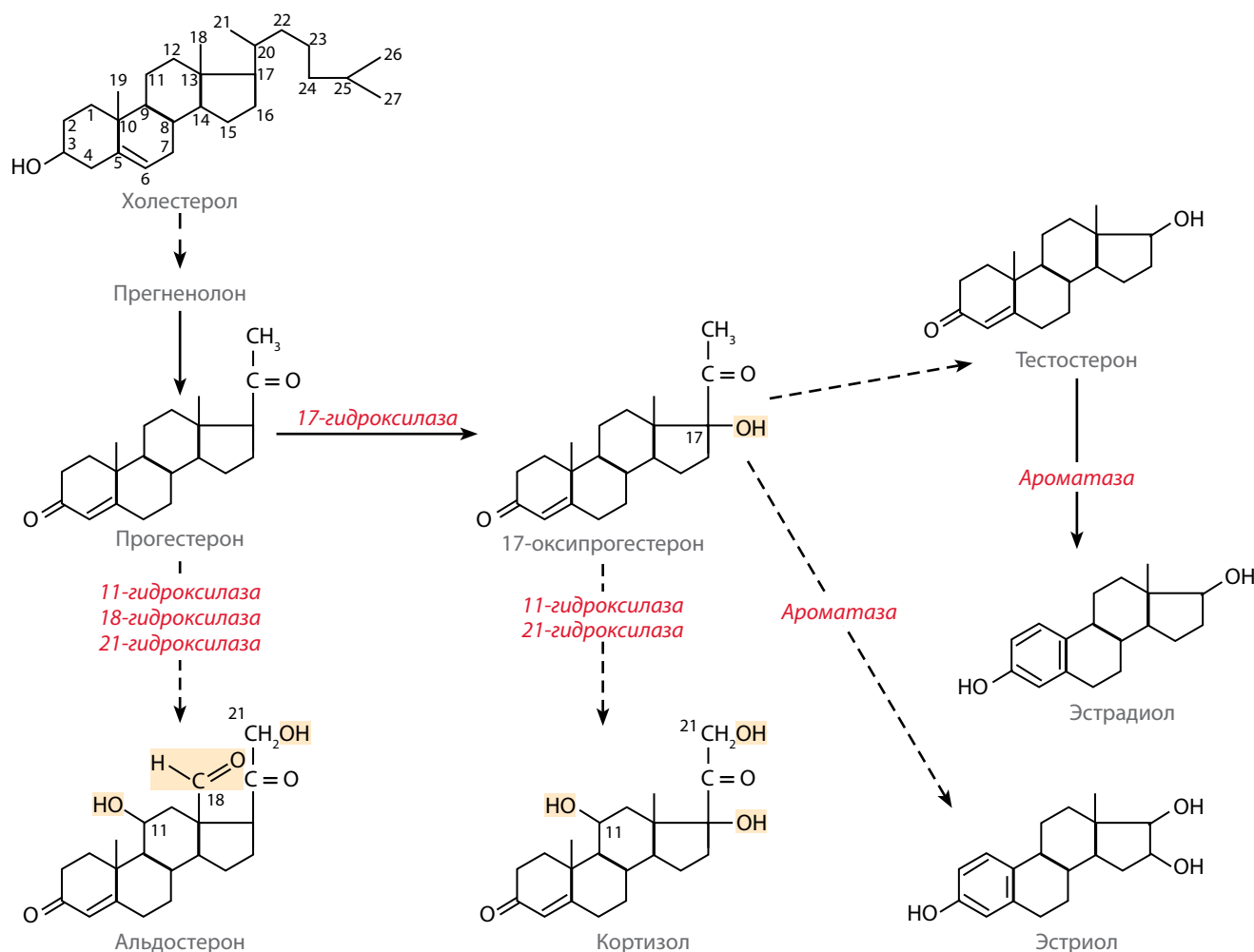
Rockefeller, перенес эту операцию на 51-м году жизни [10]. Сергей Абрамович Воронов (1866–1951), послуживший прототипом профессора Преображенского в известном романе А.А. Булгакова, в своей книге «Омолождение прививкой» писал: «Между 12 июня 1920 года и 15 октября 1923 года я провел 52 операции по пересадке яичек, и во всех случаях (кроме одного) исходный материал был получен от обезьян» [11].

В 1935 г. Adolf Friedrich Johann Butenandt (1903–1995) описал структуру тестостерона, а через неделю швейцарский химик Lavoslav (Leopold) Ružička (1887–1976) осуществил его частичный синтез из холестерина. С этого момента началось применение андрогенов в заместительной гормонотерапии: в 1934 г. фирма Shering выпустила 1-й синтетический тестостерон – препарат Провирон [12].

Необходимость обязательного посещения врача, рецептурность препаратов тестостерона, возможные осложнения, вызванные приемом этих лекарственных средств [13–16], обуславливают их использование у мужчин в соответствии со строгими показаниями [17–21].

В свою очередь нормальный биосинтез тестостерона в организме зависит от множества факторов [22]. Предшественником андрогенов служит холестерин, который либо поступает из плазмы крови в составе липопротеинов низкой плотности, либо синтезируется в клетках из ацетил коэнзима А (см. рисунок).

Отщепление боковой цепи холестерина и образование прегненолона являются скоростью-лимитирующими реакциями. Однако в отличие от аналогичной реакции, протекающей в надпочечниках, эта стадия стимулируется лютеинизирующим гормоном. Последний, связываясь с рецептором плазматической мембраны клеток Лейдига, активирует аденилатциклазу, увеличивая тем самым внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, что в конечном итоге вызывает активацию фермента, который расщепляет боковую цепь холестерина между С-20 и С-22. Превращение прегненолона в тестостерон катализируется 5 высокоспецифичными микросомальными ферментами и может протекать 2 путями (образование дегидроэпиандростерона или прогестерона)



Биосинтез тестостерона в организме (адаптировано по [22])

через гидроксирование, расщепление и гидрирование. Последующие ферментативные реакции (гидроксирование и ароматизация) превращают тестостерон в эстрадиол. Важнейшими коферментами этих биохимических реакций являются органические природные соединения, необходимые для осуществления каталитического действия энзимов. Коферменты выполняют функцию переносчиков электронов или функциональных групп с одного субстрата на другой. Основными коферментами в биохимических реакциях стероидогенеза считают природные витамины и витаминоподобные вещества — аскорбиновую и пантотеновую кислоты, пиридоксин, цианокобаламин, токоферол, микроэлементы (цинк, селен и др.) [22].

В современных условиях не всегда учитывают технологии изготовления и хранения продуктов, а также неблагоприятную экологическую обстановку в регионе. Определенное значение имеет понимание физиологических процессов усвоения организмом витаминов и микроэлементов. Так, у здорового человека всасывание цинка и селена в желудочно-кишечном тракте составляет 50 %. Поэтому даже полноценное потребление здоровой пищи не восполняет недостаток этих элементов, что приводит к снижению синтеза эндогенного тестостерона, и, как следствие, к нарушению соотношения эстрадиола и тестостерона [23–25].

Суточное потребление витаминов и минеральных веществ регламентировано в Методических рекомендациях Минздрава России МР 2.3.1.2432–08 [26]. Большинство норм потребления биологически активных веществ (катехины, флавоноиды, индолы и др.) описаны впервые, а требования по их производству, обороту и реализации строго регулируются СанПиН 2.3.2.1290–03 от 17.03.2005.

Большинство врачей недостаточно осведомлены о действии микронутриентов пищи и часто недооценивают их исключительную роль. С точки зрения биохимиков и нутрициологов биохимическая составляющая проблемы частичного и/или возрастного дефицита тестостерона дополняет представление о гормональном статусе мужчины, сформированное урологами, андрологами и эндокринологами [27, 28].

В условиях современной реальности мужской организм находится в постоянном дефиците витаминов, микро-, макроэлементов и природных веществ (фитостеролов, флавоноидов, фосфолипидов) [29], поэтому только многокомпонентные препараты, содержащие высококачественные биологические экстракты, могут дать ему необходимые вещества для поддержания полноценного здоровья. Большинство этих препаратов имеют природное происхождение и доказали свою эффективность в клинической практике [30–35].

С учетом особенностей влияния биологически активных веществ на клетки человека, в частности репродуктивной системы мужского организма [36, 37],

был создан многокомпонентный препарат Тестогенон®. В его состав входят:

- L-Аргинин (200 мг) — условно незаменимая аминокислота, субстрат NO-синтаз в синтезе оксида азота NO, являющегося локальным тканевым гормоном с множественными эффектами;
 - витамин B₅ (15 мг) — пантотеновая кислота, которая, попадая в организм, метаболизируется в пантетин, входящий в состав коэнзима А; последний играет ключевую роль в процессах окисления и ацетилирования жизненно важных аминокислот;
 - витамин B₆ (6 мг), который превращается в организме в наиболее активную форму, — пиридоксальфосфат, кофактор ферментов, катализирующих декарбоксилирование и трансаминирование;
 - витамин B₁₂ (0,01 мг), который преобразуется в кобамамид — кофермент, входящий в состав редуктазы, участвующий в переносе метильных и других одноуглеродистых фрагментов и необходимый для образования дезоксирибозы и ДНК, метионина — донора метильных групп, в синтезе холина для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную и для утилизации пропионовой кислоты;
 - витамин E (15 мг) — универсальный протектор клеточных мембран, препятствующий контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран, который защищает их от перекисной деструкции. Кроме этого, он является антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. После окисления витамин E может реагировать с донаторами водорода (аскорбиновой кислотой) и переходит в восстановленную форму, минуя превращение его в токсический токоферилхинон;
 - витамин C (35 мг), который выполняет биологические функции донатора кислорода и коферментов реакций гидроксирования и гидрирования;
 - экстракты коры африканской сливы (*Pygeum africanum*) (40 мг) и корней диоскореи ниппонской (*Dioscoreae nipponica*) (20 мг) — источники фитостеролов (β-ситостерола, стигмастерола, канестрола). β-ситостеролы затрудняют связывание дигидротестостерона со специфическими рецепторами. Кроме этого, они обладают доказанным противовоспалительным эффектом за счет торможения 5-липоксигеназного пути арахидоновой кислоты и свойством снижения уровня холестерина (объем его всасывания в кишечнике уменьшается до 15 %).
- Экспериментальные исследования, проведенные в Институте токсикологии Федерального медико-биологического агентства, показали, что применение биологически активной добавки (БАД) к пище Тестогенон® в дозах, превышающих максимальную суточную для человека, безвредно и безопасно в 59,0 и 5,9 раза

соответственно [38]. Анализ специфической фармакологической активности БАДа Тестогенон® позволил установить его стимулирующее действие на выработку эндогенного тестостерона [39].

На клинической базе кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова — Городской больницы Святой преподобномученицы Елизаветы проведено изучение действия БАДа Тестогенон®, содержащего необходимые элементы для нормализации уровня тестостерона.

Цель работы — оценить динамику клинических симптомов заболевания, лабораторных и психоэмоциональных показателей при применении препарата Тестогенон®, а также изучить переносимость и безопасность использования данного лекарственного средства.

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 25–73 лет (средний возраст $38,6 \pm 0,8$ года). Сопутствующие заболевания (сахарный диабет 2-го типа, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, гипертоническую болезнь, метаболический синдром) имели 23 больных. Все пациенты были разделены на 2 группы. Мужчины 1-й (контрольной) группы ($n = 15$) принимали плацебо, 2-й ($n = 15$) — препарат Тестогенон®.

Критерии включения: наличие изменений в спермограмме, лабораторных и клинических признаков частичного андрогенного дефицита (концентрация общего тестостерона 7–12 нг/мл) и конгестивного абактериального простатита, отсутствие очаговых изменений предстательной железы и остаточной мочи при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Критерии исключения: концентрация тестостерона < 7 нг/мл (лабораторно подтвержденная дважды), гиперпролактинемия, объем остаточной мочи > 100 мл, клинически значимая обструкция нижних мочевыводящих путей, бактериальный простатит, уровень простатического специфического антигена > 4 нг/мл.

Препарат Тестогенон® назначали по 1 капсуле 1 раз в сутки внутрь во время еды в течение 3 мес. Побочные эффекты оценивали с помощью карты регистрации нежелательных явлений.

Важнейшим диагностическим критерием при патологических состояниях уrogenитальной сферы, следствием которых могут быть нарушения половой и репродуктивной функций, является обследование гормональной активности. Оно включает изучение уровней общего тестостерона, свободной фракции тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (табл. 1).

Как видно из табл. 1, через 3 мес использования в комплексной терапии препарата Тестогенон® у всех пациентов 2-й группы повысился уровень тестостерона с 12,9 до 24,7 %. В 1-й группе концентрация тестостерона увеличилась с 13,7 до 14,4 %. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что применение препарата Тестогенон® приводит к значимому повышению уров-

Таблица 1. Изменения содержания половых гормонов сыворотки крови

Показатель	Значение показателя			
	1-я группа ($n = 15$)		2-я группа ($n = 15$)	
	до лечения	через 3 мес после лечения	до лечения	через 3 мес после лечения
ЛГ, мМЕ/мл	$6,7 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,3$
ФСГ, мМЕ/мл	$13,1 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,5$	$12,8 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,6$
Тестостерон, нмоль/л	$13,7 \pm 0,9$	$14,4 \pm 1,3$	$12,9 \pm 1,3$	$24,7 \pm 1,7$
Свободный тестостерон, нмоль/л	$20,3 \pm 1,8$	$23,7 \pm 2,4$	$19,8 \pm 2,1$	$37,2 \pm 2,8$

Примечание. ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

ня тестостерона в крови и, в особенности, его свободной фракции, а также к снижению содержания в крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Использование препарата Тестогенон® в комплексной терапии пациентов с гипогонадизмом также положительно повлияло на показатели спермограммы (табл. 2).

Таблица 2. Изменения показателей спермограммы у пациентов с гипогонадизмом, получавших различные методы лечения

Показатель	Значение показателя			
	1-я группа ($n = 15$)		2-я группа ($n = 15$)	
	до лечения	через 3 мес после лечения	до лечения	через 3 мес после лечения
Объем эякулята, мл	$3,1 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$
Концентрация сперматозоидов, 10^6 /мл	$37 \pm 4,5$	$38 \pm 6,4$	$36 \pm 6,1$	$57 \pm 7,3$
Концентрация сперматозоидов категории А, %	$27 \pm 8,4$	$31 \pm 6,3$	$28 \pm 7,1$	$38,9 \pm 6,8$
Концентрация нормальных форм сперматозоидов, %	$41,2 \pm 4,7$	$43,4 \pm 5,4$	$42,3 \pm 6,2$	$63,7 \pm 4,8$

У пациентов 2-й группы через 3 мес терапии отмечали значительное повышение концентрации сперматозоидов (с 36×10^6 /мл до 57×10^6 /мл), количественного содержания нормальных форм сперматозоидов (с 42,3 до 63,7 %), увеличение подвижности сперматозоидов класса А. В 1-й группы все показатели спермограммы изменились незначительно.

Таблица 3. Выраженность эректильной дисфункции у пациентов

Степень выраженности эректильной дисфункции	Число пациентов, n (%)	Международный индекс эректильной функции		
		До лечения (n = 30)	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)
Легкая	17 (56,6 %)	20,7 ± 2,4	22,7 ± 1,8	25,2 ± 2,8
Средняя	7 (23,3 %)	15,3 ± 1,9	17,1 ± 2,0	21,3 ± 2,3
Значительная	6 (20,0 %)	7,4 ± 1,8	8,7 ± 1,9	14,6 ± 1,9

В ходе проведения терапии оценивали эректильную дисфункцию (ЭД) — один из важных симптомов у пациентов с гипогонадным состоянием, который нарушает нормальную половую функцию, тем самым ухудшая качество их жизни. Степень ЭД определяли по шкале Международного индекса эректильной функции, балльная система которой позволяет оценить и разделить выраженность ЭД на 3 степени тяжести: легкую (16–22 балла), среднюю (11–15 баллов) и значительную (≤ 10 баллов). Результаты лечения ЭД у пациентов отражены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, использование в комплексном лечении пациентов с гипогонадизмом и репродуктивными нарушениями препарата Тестогенон® позволяет уменьшить или нивелировать (особенно при легкой степени) проявления ЭД.

Анализ литературы и первичные результаты клинических исследований свидетельствуют о необходимости фармаконутритивной поддержки препаратом Тестогенон® пациентов с относительным гипогонадизмом, особенно в сочетании с хроническим простатитом, так как это обосновано с точки зрения биохимии и современной нутрициологии, а также формирует у больного положительный ответ на проводимую терапию (комплаенс составил 92–95 %).

Благодаря входящим в состав растительным компонентам, обладающих действием, способствующем эндогенному синтезу тестостерона, применение препарата Тестогенон® эффективно при относительном гипогонадизме, сопровождающемся хроническим простатитом, ЭД и мужским бесплодием. Установлено,

что препарат стимулирует сперматогенез, повышает уровень тестостерона в крови, особенно его свободную фракцию, функциональную активность и подвижность сперматозоидов. Тестогенон® хорошо переносится пациентами: за время его применения не было отмечено побочных явлений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемый препарат благоприятно влияет на функции предстательной железы и семенных пузырьков, повышает синтез тестостерона и сексуальную функцию в целом. В связи с этим Тестогенон® может быть рекомендован для лечения сексуальных расстройств у больных хроническим простатитом, а также для проведения реабилитационной терапии после завершения основного лечения этого заболевания.

Таким образом, можно сделать выводы:

- использование препарата Тестогенон® повышает качество жизни пациентов, улучшает лабораторные показатели половых гормонов и уменьшает клинические проявления гипогонадизма;
- прием препарата Тестогенон® в капсулах внутрь в течение 30 дней является безопасным для больных;
- использование препарата Тестогенон® в комплексной терапии пациентов с проявлениями гипогонадизма приводит к андрогенизации гормонального статуса больных за счет выраженного повышения уровня свободной фракции тестостерона, а также к улучшению и нормализации параметров спермограммы;
- применение препарата Тестогенон® способствует уменьшению проявлений ЭД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corradi P.F., Corradi R.B., Greene L.W. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):151–62.
2. Fernández-Miró M., Chillarón J.J., Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2016;146(2):69–73.
3. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и их роль в репродуктив-

ной функции человека. Медицинская экология 2006;(1):9–16.
[Nikitin A.I. Hormone-like xenobiotics and its role in the human reproductive function. *Meditsinskaya ekologiya = Medical Ecology* 2006;(1):9–16. (In Russ.)].

4. Закревский В.В., Лифляндский В.Г. Алимента́рная профилактика негативных последствий избыточного потребления пива мужчинами. *Справочник врача об-*

шей практики 2015;(11):20–4.
[Zakrevskiy V.V., Lifyandskiy V.G. Alimentary prophylactics of negative consequences of the excessive beer consumption by men. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = General Physician's Reference Book* 2015;(11):20–4. (In Russ.)].

5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктив-

- ное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая терапия. Эффективная фармакотерапия 2015;(27):66–79. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Obesity, insulin resistance and men's reproductive health: pathogenic interactions and modern pathogenic therapy. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2015;(27):66–79. (In Russ.)].
6. Люненфельд Б., Мсхалая Г.Ж., Зицман Н. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию гипогонадизма у мужчин. Эффективная фармакотерапия 2015;(27):6–20. [Lyunenfel'd B., Mskhalaya G.Zh., Zysman N. et al. Recommendations on the diagnostics, treatment and monitoring of men's hypogonadism. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2015;(27):6–20. (In Russ.)].
7. Corona G., Rastrelli G., Maseroli E. et al. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: a review. World J Mens Health 2015;33(3):130–42.
8. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzerman M. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in man. Aging Male 2015;18(1):5–15.
9. Havilland T.N., Parrish L.Ch. An early 20th-century testicular transplantation. Trans Stud Coll Physicians Phila 1971;38(4):231–4.
10. The New York Times. June 18, 1922.
11. Воронов С. Rejuvenation by Crafting. Ed. by F.F. Imyanittoff. Adelphi, 1925. Pp. 57–67. [Voronov S. Rejuvenation by Crafting. Ed. by F.F. Imyanittoff. Adelphi, 1925. Pp. 57–67. (In Russ.)].
12. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Androgen deficiency of the aging male. Moscow: Practicheskaya Meditsina, 2006. 240 p. (In Russ.)].
13. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 398 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Practical andrology. Moscow: Practicheskaya Meditsina, 2009. 398 p. (In Russ.)].
14. Baillargeon J., Urban R.J., Mergenthaler A. et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. Mayo Clin Proc 2015;90(8):1038–45.
15. Diemer T., Hauptmann A., Wagenlehner F.M. Testosterone therapy. Urologe A 2016;55(4):539–50.
16. Gabrielsen J.S., Najari B.B., Alukal J.P., Eisenberg M.L. Trends in testosterone prescription and public health concerns. Urol Clin North Am 2016;43(2):261–71.
17. Berkseth K.E., Thirumalai A., Amory J.K. Pharmacologic therapy in men's health: hypogonadism, erectile dysfunction, and benign prostatic hyperplasia. Med Clin North Am 2016;100(4):791–805.
18. Fiers T., Kaufman J.M. Management of hypogonadism: is there a role for salivary testosterone. Endocrine 2015;50(1):1–3.
19. Hassan J., Barkin J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy. Can J Urol 2016;23(Suppl 1):20–30.
20. Ross A., Bhasin S. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. Urol Clin North Am 2016;43(2):163–76.
21. Millar A.C., Lau A.N., Tomlinson G. et al. Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. CMAJ 2016.
22. Ершов Ю.А. Биохимия человека. М.: Юрайт, 2016. 376 с. [Ershov Yu.A. Human biochemistry. Moscow: Yurayt, 2016. 376 p. (In Russ.)].
23. Батько А.Б. Фармаконутритивная поддержка пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Андрология и генитальная хирургия 2015;(1):83–6. [Bat'ko A.B. Pharmacological and nutritive support of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;(1):83–6. (In Russ.)].
24. Лысков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009;(2):120–31. [Lysikov Yu.A. Role and physiological elements of macro- and microelements exchange in the human nutrition. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2009;(2):120–31. (In Russ.)].
25. Нотова С.В., Элементный статус человека – возрастной аспект. Гигиена окружающей и производственной среды 2005;1(6):91–3. [Notova S.V., Human elemental status – age-related aspect. Gigiena okruzhayushchey i proizvodstvennoy sredy = Environmental and Industrial Hygiene 2005;1(6):91–3. (In Russ.)].
26. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утверждено Роспотребнадзором 18.12.2008). [Methodic Recommendations 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrient materials for different population groups of the Russian Federation (approved by Rosпотребнадзор 18.12.2008). (In Russ.)].
27. Шабров А.В., Дадали В.А., Макаров В.Г. Биохимические основы действия микронутриентов пищи. М.: Авалон, 2003. 150 с. [Shabrov A.V., Dadali V.A., Makarov V.G. Biochemical elements of the action of food's micro-nutrients. Moscow: Avvalon, 2003. 150 p. (In Russ.)].
28. Gropper S.S., Smith J.L. Advanced nutrition and human metabolism. 6th edn. Wadsworth, 2013. 608 p.
29. Whitney E., Rolfes S.R. Understanding nutrition. 13th edn. Wadsworth, 2013. 975 p.
30. Кадири Т.Р., Сафаров И., Ибодуллоев И. Препарат Верона в комплексном лечении бесплодия. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения 2012;(3):131–2. [Kadiri T.R., Safarov I., Ibodullov I. Verona in the comprehensive treatment of infertility. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdavookhraneniya = Journal of Postgraduate Education in the Field of Public Health 2012;(3):131–2. (In Russ.)].
31. Лифляндский В.Г. Патогенетическое обоснование биологически активной добавки Тестогенон для комплексного воздействия на мужскую репродуктивную систему. Андрология и генитальная хирургия 2015;(2):61–4. [Liflyandskiy V.G. Pathogenetic justification of dietary supplement Testogenon for complex impact on men's reproductive system. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;(2):61–4. (In Russ.)].
32. Никитин Д.М. Возможности препарата Трибестан в поддержании мужского репродуктивного здоровья. Репродуктивное здоровье в Беларуси 2011;(5):68–74. [Nikitin D.M. Tribestan potentialities for the maintenance of men's reproductive health. Reproductivnoe zdorov'e v Belarusi = Reproductive Health in Belarus 2011;(5):68–74 (In Russ.)].
33. Никитин Д.М., Севастьянов В.С., Гринюк Н.К. Применение препарата Трибестан в лечении основных проблем мужского репродуктивного здоровья. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2012;(1):136–43. [Nikitin D.M., Sevast'yanov V.S., Grinyuk N.K. Tribestan application in the treatment of basic men's reproductive health problems. Reproductivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe 2012;(1):136–43. (In Russ.)].
34. Попов С.В. Применение Трибестана в лечении андрологических заболеваний. Русский медицинский журнал 2011;(16):1013–7. [Popov S.V. Tribestan application in the treatment of andrologic diseases. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2011;(16):1013–7. (In Russ.)].
35. Целухин И.И. Применение препарата Верона в комплексной терапии мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2011;(2):73–6. [Tselukhin I.I. Verona application in the comprehensive treatment of men's infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2011;(2):73–6. (In Russ.)].



36. Вислобоков А.И. К вопросу о цитофармакологии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2009;(1):61–70. [Vislobokov A.I. On the cytopharmacology issue. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews in Clinical Pharmacology and Pharmaceutical Therapy 2009;(1):61–70. (In Russ.)].

37. Desroches B., Kohn T.P., Welliver C. Testosterone therapy in the new era of food and drug administration oversight. Transl Andro Urol 2016;5(2):207–12.

38. Доклиническое изучение острой и субхронической токсичности биологически активной добавки (БАД) к пище «Тестогенон™», капсулы, 0,5 г, производства ООО «ВИС». Отчет ФГБУ «Институт токсикологии ФМБА». СПб., 2012. 29 с. [Pre-clinical studies of the acute and sub-chronic toxicity of Testogenon™ dietary supplement, capsules 0,5 g, manufactured by VIS. Report of FMBA Toxicology Institute. Saint Petersburg, 2012. 29 p. (In Russ.)].

39. Доклиническое изучение специфической фармакологической активности биологически активной добавки (БАД) к пище «Тестогенон™», капсулы, 0,5 г, производства ООО «ВИС». Отчет ФГБУ «Институт токсикологии ФМБА». СПб., 2012. 15 с. [Pre-clinical studies of the specific pharmacologic activity of the Testogenon™ dietary supplement, capsules 0,5 g, manufactured by VIS. Report of FMBA Toxicology Institute. Saint Petersburg, 2012. 15 p. (In Russ.)].

Оценка изменений параметров спермограммы и показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов при приеме биокомплекса Нейродоз у пациентов с преждевременной эякуляцией

М.Н. Коршунов¹, Е.С. Коршунова²

¹Кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, Москва, 125284, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Максим Николаевич Коршунов m_korshunov@bk.ru

Введение. Встречаемость преждевременной эякуляции (ПЭ) среди мужчин репродуктивного возраста 24–45 лет составляет 23 % случаев. Основной медикаментозной линией лечения ПЭ являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Однако данный ряд препаратов обладает гаметотоксическим действием.

Цель работы — оценить эффективность биокомплекса Нейродоз, его влияние на параметры спермограммы и целостность структуры ДНК сперматозоидов у пациентов с ПЭ.

Материалы и методы. Было обследовано 16 пациентов с ПЭ и нормозооспермией в возрасте 26–35 лет. Исследование эякулята и оценку процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) выполняли до и после терапии. Продолжительность лечения — 2 мес. Оценка эффективности терапии проводили по длительности полового акта, а также по визуальной аналоговой шкале и анкете диагностики ПЭ.

Результаты. Через 8 нед терапии биокомплексом Нейродоз было отмечено уменьшение объема эякулята с $3,6 \pm 1,1$ до $3,2 \pm 1,1$ мл ($p = 0,312$) и увеличение концентрации сперматозоидов с $(34,2 \pm 9,8) \times 10^6$ до $(35,6 \pm 9,7) \times 10^6$ ($p = 0,688$). Подвижность сперматозоидов (категории а + b) повысилась с $36,6 \pm 4,3$ до $37,2 \pm 4,5$ % ($p = 0,703$), доля морфологически нормальных форм сперматозоидов — с $14,6 \pm 1,4$ до $14,8 \pm 1,1$ % ($p = 0,656$). Фрагментация ДНК сперматозоидов снизилась с $15,6 \pm 2,7$ до $15,4 \pm 2,7$ % ($p = 0,635$). Продолжительность интравагинальной латенции увеличилась с $101,8 \pm 34,4$ (45–150) до $217,3 \pm 28,9$ (190–280) с ($p < 0,001$). Балл по анкете диагностики ПЭ уменьшился с $13,9 \pm 3,0$ (9–20) до $4,4 \pm 1,9$ (0–7) ($p < 0,001$). По данным визуальной аналоговой шкалы симптоматика улучшилась с $7,3 \pm 1,7$ (5–10) балла до $2,6 \pm 1,2$ (0–4) балла ($p < 0,001$).

Заключение. Нейродоз — эффективное и безопасное средство для коррекции ПЭ. С учетом отсутствия отрицательного влияния биокомплекса на сперматогенез у пациентов с нормозооспермией возможно его назначение мужчинам, планирующим зачатие ребенка. Требуется дальнейшие исследования для оценки воздействия препарата на параметры эякулята у субфертильных пациентов.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, Нейродоз, ДНК-фрагментация сперматозоидов, спермограмма, дофамин, серотонин, тирозин, фенилаланин, 5-гидрокситриптофан

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-119-122

Estimation of changes in spermogram and index of sperm DNA fragmentation in patients with premature ejaculation receiving Neurodoz biocomplex

M.N. Korshunov¹, E.S. Korshunova²

¹Department of Urology, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of Russia; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St, Moscow, 121359, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Background. An incidence of premature ejaculation (PE) in men of reproductive age of 24–45 years is 23 %. The treatment of PE is based on antidepressants from the group of selective serotonin re-uptake inhibitors. However, drugs of this group have gametotoxic action.

Objective. Evaluate the effectiveness of Neurodoz biocomplex, its effect on the parameters of spermogram and sperm DNA integrity in patients with PE.

Materials and methods. The study involved 16 patients with PE and normozoospermia aged from 26 to 35 years. Ejaculate and sperm DNA fragmentation were assessed by Halosperm (Halotech®) method before and after the therapy. Duration of treatment was 2 months. Evaluation of efficacy was based on the duration of sexual intercourse, as well as on the visual analogue scale and the questionnaire data of patients with premature ejaculation.

Results. In 8 weeks there was a decrease in ejaculate volume from 3.6 ± 1.1 down to 3.2 ± 1.1 mL ($p = 0.312$) and an increase in the concentration of sperm ($34.2 \pm 9.8 \times 10^6$ up to $35.6 \pm 9.7 \times 10^6$ ($p = 0.688$). Sperm motility (category a + b) increased from 36.6 ± 4.3 to 37.2 ± 4.5 % ($p = 0.703$), the percentage of morphologically normal forms increased from 14.6 ± 1.4 up to 14.8 ± 1.1 ($p = 0.656$). DNA fragmentation of sperm has decreased from 15.6 ± 2.7 down to 15.4 ± 2.7 % ($p = 0.635$). Duration of intravaginal latency increased from 101.8 ± 34.4 (45–150) up to 217.3 ± 28.9 (190–280) sec ($p < 0.001$). An overall score according to the premature ejaculation questionnaire decreased from 13.9 ± 3.0 (9–20) down to 4.4 ± 1.9 (0–7) ($p < 0.001$). Visual analogue scale symptoms improved from 7.3 ± 1.7 (5–10) to 2.6 ± 1.2 (0–4) ($p < 0.001$).

Conclusion. Neurodoz is an effective and safe agent for PE correction. Giving an absence of negative impact of biocomplex on spermatogenesis in patients with normozoospermia, it is possible to administer it to men who are trying to conceive. Further study is necessary in order to assess an impact of the drug on semen parameters in subfertile patients.

Key words: premature ejaculation, Neurodoz, sperm DNA fragmentation, spermogram, dopamine, serotonin, tyrosine, phenylalanine, 5-hydroxytryptophan

Введение

В 2014 г. Международное общество сексуальной медицины дало новое определение преждевременной эякуляции (ПЭ). Под этим термином подразумевают:

- вид мужской сексуальной дисфункции, характеризующийся постоянным или практически постоянным неконтролируемым семяизвержением до вагинальной пенетрации или в течение 1 мин от начала полового акта (в случаях появления симптомов с момента первого сексуального опыта — первичная ПЭ);
- клинически значимое снижение продолжительности интравагинальной латенции до 3 мин (приобретенная ПЭ);
- неспособность задержать эякуляцию при вагинальной пенетрации, что сопряжено с чувством сексуальной неудовлетворенности у партнеров, беспокойством и разочарованием [1].

H. Porst и соавт. отметили, что встречаемость ПЭ среди мужчин репродуктивного возраста 24–45 лет составляет 23 % случаев [2]. C.G. McMahon и соавт. подчеркнули, что данный вид сексуального расстройства часто приводит к половой фрустрации и/или уклонению от сексуальной близости [3]. В исследовании F. Lotti и соавт. показали, что у 15,6 % мужчин ускоренное семяизвержение является причиной бесплодия [4].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов основная медикаментозная линия лечения пациентов с ПЭ — антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [5]. Однако в силу возможного гаметотоксического действия данный ряд препаратов имеет ограничения для приема у мужчин, планирующих зачатие ребенка.

Цель работы — оценить клиническую эффективность биоконплекса Нейродоз, его влияние на параметры спермограммы и целостность структуры ДНК сперматозоидов у пациентов с ПЭ.

Материалы и методы

В пилотное исследование были включены 16 пациентов с установленным диагнозом ПЭ и нормозоосpermией в возрасте 26–35 лет (средний возраст $30,7 \pm 3,1$ го-

да). Среди них 9 (56 %) мужчин имели детей в браке. Критерием ПЭ считали продолжительность полового акта ≤ 3 мин (по длительности интравагинальной латенции семяизвержения), зарегистрированная самими пациентами с помощью секундомера и приводящая к сексуальной неудовлетворенности мужчины и/или его партнерши. Первичность или вторичность ПЭ не рассматривали в качестве критерия включения/исключения в исследование. В наблюдение не вошли пациенты с хроническим простатитом, симптомами эректильной дисфункции, гипертиреозом и короткой уздечкой полового члена. Исследование эякулята в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2010 г.) и оценку процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) выполняли до и после терапии биоконплексом Нейродоз. Продолжительность лечения составляла 2 мес. Препарат назначали по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Основными параметрами спермиологического исследования были выбраны: объем эякулята, концентрация и подвижность сперматозоидов (категории a + b), процент морфологически нормальных гамет (критерии Крюгера–Менквельда).

В период наблюдения больным было рекомендовано придерживаться регулярной половой жизни с использованием барьерных методов контрацепции. Оценка эффективности лечения мужчин с ПЭ проводили по времени с момента пенетрации до наступления эякуляции, измеряемому самим пациентом, а также по визуальной аналоговой шкале и анкете диагностики ПЭ (premature ejaculation diagnostic tool, PEDT) [6].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием компьютерной программы Statistica for Windows. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика показателей эякулята через 8 нед терапии биоконплексом Нейродоз представлена в табл. 1. Объективно в среднем отмечено уменьшение объема эякулята с $3,6 \pm 1,1$ до $3,2 \pm 1,1$ мл ($p = 0,312$) и увеличение концентрации сперматозоидов с $(34,2 \pm 9,8) \times 10^6$

до $(35,6 \pm 9,7) \times 10^6$ ($p = 0,688$). Подвижность сперматозоидов (категории а + b) повысилась с $36,6 \pm 4,3$ до $37,2 \pm 4,5$ % ($p = 0,703$), доля морфологически нормальных форм — с $14,6 \pm 1,4$ до $14,8 \pm 1,1$ % ($p = 0,656$). Фрагментация ДНК сперматозоидов также практически не изменилась и снизилась с $15,6 \pm 2,7$ до $15,4 \pm 2,7$ % ($p = 0,635$). После лечения все пациенты субъективно отметили улучшение качества сексуальной жизни. Так, средняя продолжительность интравагинальной латенции увеличилась с $101,8 \pm 34,4$ (45–150) с до $217,3 \pm 28,9$ (190–280) с ($p < 0,001$). Средний балл по PEDT снизился с $13,9 \pm 3,0$ (9–20) до $4,4 \pm 1,9$ (0–7) ($p < 0,001$). По данным визуальной аналоговой шкалы симптоматика улучшилась с $7,3 \pm 1,7$ (5–10) балла до $2,6 \pm 1,2$ (0–4) балла ($p < 0,001$) (табл. 2). После терапии 1 пациент субъективно периодически регистрировал задержанную эякуляцию.

Таблица 1. Изменения показателей эякулята

Показатель	Значение показателя		Критерий Стьюдента (p)
	до лечения	через 8 нед лечения	
Объем эякулята, мл	$3,6 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,1$	0,312
Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6$ /мл	$34,2 \pm 9,8$	$35,6 \pm 9,7$	0,688
Подвижность сперматозоидов (а + b), %	$36,6 \pm 4,3$	$37,2 \pm 4,5$	0,703
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, %	$14,6 \pm 1,4$	$14,8 \pm 1,1$	0,656
Процент фрагментации ДНК, %	$15,6 \pm 2,7$	$15,4 \pm 2,7$	0,635

Таблица 2. Изменения показателей эякуляции

Показатель	Значение показателя		Критерий Стьюдента (p)
	до лечения	через 8 нед после лечения	
Продолжительность интравагинальной латенции, с	$101,8 \pm 34,4$	$217,3 \pm 28,9$	$< 0,001$
Балл по PEDT	$13,9 \pm 3,0$	$4,4 \pm 1,9$	$< 0,001$
Визуальная аналоговая шкала, баллы	$7,3 \pm 1,7$	$2,6 \pm 1,2$	$< 0,001$

Обсуждение

ПЭ может быть одной из возможных причин бесплодия [7]. Эпидемиологическое исследование А. Spira и соавт., проводимое с помощью телефонного опроса мужчин 18–69 лет, выявило, что распространенность ПЭ составляла 15 %, включая 5 % респондентов, у ко-

торых эякуляция часто происходила до вагинального проникновения, и 10 % мужчин, у которых семяизвержение наступало слишком быстро после вагинальной пенетрации [8].

Рефлекторная дуга акта эякуляции включает в себя чувствительные рецепторные области, афферентные проводящие пути, церебральные сенсорные регионы (ядра гипоталамуса, кора), пути эфферентной иннервации, центры спинного мозга (симпатический — уровень Th10 — L2, парасимпатический — S2–S4) и периферические сплетения. Нейрохимический рефлекс представлен сложным взаимодействием центральных серотонин- и дофаминергических нейронов. Опосредованное участие в процессе принимают нейромедиаторные системы: холинергическая, адренергическая, окситоцинергическая и γ -аминомасляно-кислотная [3]. Серотонин — нейромедиатор, участвующий в широком диапазоне поведенческих и физиологических процессов, таких как прием пищи, сон, настроение, сексуальное поведение [9]. Серотонинергические нейроны широко распространены в головном и спинном мозге и преимущественно располагаются в стволе, ядрах шва и ретикулярной формации. В настоящее время известно несколько видов рецепторов серотонина — 5-гидрокситриптамина (5-НТ): 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С, 5-НТ2СВ и др. [10]. Стимуляция рецепторов 5-НТ2С приводит к задержке эякуляции у самцов крыс, в то время как активация постсинаптических 5-НТ1А уменьшает задержку семяизвержения [11]. Это позволяет предположить, что у мужчин с ПЭ может иметь место пониженная чувствительность рецепторов 5-НТ2С или гиперсенситивность рецепторов 5-НТ1А [12]. На сегодняшний день доказано существование локальной серотонинергической системы в клетках Сертоли, Лейдига и придатке яичка, а также влияние серотонина на стероидогенез путем связывания с рецепторами клеток [13–15].

Первой линией медикаментозной коррекции ПЭ являются антидепрессанты из группы СИОЗС [6]. Однако ряд международных работ демонстрирует, что прием СИОЗС может привести к ухудшению качества спермы и повреждению ДНК сперматозоидов [16–18]. В нашем предыдущем опыте было зафиксировано уменьшение объема эякулята и концентрации сперматозоидов, что может быть обусловлено как нарушением эвакуаторной функции, так и снижением секреторной активности добавочных половых желез и яичек на фоне приема СИОЗС. Кроме этого, динамика уровня фрагментации ДНК отрицательно коррелировала с изменениями показателей подвижности и морфологии сперматозоидов. Число гамет с поврежденной структурой ДНК увеличилось после терапии СИОЗС. Мы связали это с прямым повреждающим действием препаратов на липополисахаридную мембрану половой клетки и нарушением связей протамино-гистонового компонента цепей ДНК [19].

Биокомплекс Нейродоз — многокомпонентная биологически активная добавка к пище (свидетельство о государственной регистрации № RU. 77.99.11.003. E. 016994.12.12 от 14.12.2012). Основным достоинством препарата является его способность увеличивать концентрацию прекурсоров серотонина в пресинаптической щели, таких как тирозин, фенилаланин, триптофан и глутамин, содержащихся в данном биокомплексе. Проведенное нами исследование показало, что применение Нейродоза у пациентов с ПЭ достоверно увеличивает продолжительность интравагинальной латенции, а также показатели качества жизни, при этом не оказывая отрицательного влияния на параметры спермограммы мужчин с нормозооспермией. Кроме этого, были зарегистрированы некоторые улучшения показателей эякулята, которые, однако, не достигли статистической достоверности. Мы связываем данную динамику с коррекцией психоэмоционального компо-

нента, повышением качества сексуальной жизни и купированием синдрома ожидания неудачи. Витаминные компоненты и аминокислоты, содержащиеся в препарате, гипотетически могут благотворно влиять на параметры спермограммы. Отметим, что вопрос о влиянии биокомплекса Нейродоз на показатели сперматогенеза в условиях патологических изменений у субфертильных мужчин остается открытым.

Заключение

Нейродоз — эффективное и безопасное средство для коррекции ПЭ. С учетом отсутствия отрицательного влияния биокомплекса на сперматогенез у пациентов с нормозооспермией возможно его назначение мужчинам, планирующим зачатие ребенка. Требуются дальнейшие исследования для оценки воздействия препарата на параметры эякулята у субфертильных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://www.issm.info/education/clinical-guidelines>.
2. Porst H., Montorsi F., Rosen R.C. et al. The Premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;51(3):816–24.
3. McMahon C.G., Althof S.E., Waldinger M.D. et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5(7):1590–606.
4. Lotti F., Corona G., Rastrelli G. et al. Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility. *J Sex Med* 2012;9(10):2698–707.
5. <http://uroweb.org/guideline//European association of urology. Guidelines 2015>.
6. <http://uroweb.org/guideline//European association of urology. Guidelines 2016>.
7. Derogatis L.R., Burnett A.L. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2008;5(2):289–300.
8. Spira A., Bajos N., Giami A., Michaels S. Cross-national comparisons of sexual behavior surveys: methodological difficulties and lessons for prevention. *Am J Public Health* 1998;88(5):730–1.
9. Whitaker-Azmitia P.M. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2):2S–8S.
10. Peroutka S.J., Snyder S.H. Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H] 5-hydroxytryptamine, [3H] lysergic acid diethylamide and [3H] spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979;16(3):687–99.
11. Ahlenius S., Svensson L., Hjorth S. et al. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1981;15(5):785–92.
12. Виноградов И.В., Коршунов М.Н., Коршунова Е.С. Задержанная эякуляция — редкий диагноз. Экспериментальная и клиническая урология 2014;1(1):55–9. [Vinogradov I.V., Korshunov M.N., Korshunova E.S. Delayed ejaculation is a rare diagnosis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2014; (1):55–9. (In Russ.)].
13. Jiménez-Trejo F., Tapia-Rodríguez M., Queiroz D.B. Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. *J Androl* 2007;28(1):136–49.
14. Jiménez-Trejo F., Tapia-Rodríguez M., Cerbón M. Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. *Reproduction* 2012;144(6):677–85.
15. Syed V., Gomez E., Hecht N. Messenger ribonucleic acids encoding a serotonin receptor and a novel gene are induced in Sertoli cells by a secreted factor(s) from male rat meiotic germ cells. *Endocrinology* 1999;140(12):5754–60.
16. Maier U., Koinig F. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. *Neuropsychopharmacology* 1994;116(3):357–9.
17. Tanrikut C., Feldman A.S., Altemus M. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 2010;94(3):1021–6.
18. Korshunov M.N., Vinogradov I., Gabliya M. et al. The influence of the selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis in fertile men with depression. <https://uroweb.org/uroweb/abstract/3dc6b537>.
19. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Штыря Ю.А., Виноградов И.В. Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на сперматогенез. Экспериментальная и клиническая урология 2015;4(4):67–9. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Shtyrya Yu.A., Vinogradov I.V. Effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2015; (4):67–9. (In Russ.)].