



# АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Издается с 2000 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- *Расстройства либидо у мужчин: вопросы клиники*
- *Оперативный доступ по линии Веслинга при варикоцеле*
- *Оптимальный выбор метода анестезии при оперативных вмешательствах на половом члене*
- *Варикозная болезнь органов таза мужчины*
- *Возможности тестирования процессов митоза и мейоза женских и мужских половых клеток*

ТОМ 17

№

4

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 генитоурinary реконструкции, секции андрологической урологии Европейского общества урологов (Москва, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА, НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## Председатель редакционного совета

**Рапорт Леонид Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (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 Зиярат 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 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

ТОМ 17  
№ 4  
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  
В.А. Наумкина  
Корректор В.Е. Ефремова  
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. № 4. 1–78

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

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.



**Костин Андрей Александрович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Новиков Андрей Иванович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Россия, Москва)

**Чепуров Александр Константинович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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)

**Древалев 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 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, профессор кафедры медицинской репродуктологии и хирургии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, специалист кафедры отделения урологии и плановой хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 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)

**Файзулин Айвар Кабирович**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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 ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздрава России (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 ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздрава России (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Жиборов Борис Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, 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)

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

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

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

# ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

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

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

## CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

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](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent  
[androu@yandex.ru](mailto:androu@yandex.ru)

Managing editor V.A. Naumkima  
Proofreader V.E. Efremova  
Designer E.V. Stepanova  
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service  
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Project Manager  
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,  
[kuznetsov@abvpress.ru](mailto: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  
№ 4  
2 0 1 6

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

Andrology and genital surgery.  
2016. Vol. 17. No 4. 1–78

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

Printed at the  
Mediacolor LLC.

4000 copies



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

**Kurbatov Dmitriy 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 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 Oncourologists, 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 A.I. Yevdokimov 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Honorary Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia)

#### Section of genital surgery

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

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

#### Section of endocrinology

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

**Dreval' Aleksander V.**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Clinical Endocrinology of the Postgraduate Medical Faculty, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology of M.F. Vladimirskiy 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 Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Medical Reproduction and Surgery of 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 Russian Peoples' Friendship University (Moscow, Russia)

**Evdokimov Valeriy V.**, MD, PhD, DSc, Professor, Head Researcher at the Department of Andrology of 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 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 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)

**Kirpatovskiy 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 Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Director of the Research Institute of Urology and Nephrology of 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.И. Ягубов, Н.Д. Кибрик, И.Ю. Кан*  
Расстройства либидо у мужчин: вопросы клиники .....10
- М.В. Полякова*  
Перспективы использования сперматогониальных стволовых клеток  
при изучении механизмов сперматогенеза и лечении мужского бесплодия .....17
- О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова, В.В. Елагин, С.О. Артищев*  
Эффективность различных режимов фармакотерапии у мужчин  
с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы  
в зависимости от андрогенного статуса .....21

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Л.Ф. Курило, С.Ш. Хаят*  
Возможности тестирования процессов митоза и мейоза  
женских и мужских половых клеток .....28
- А.О. Толкачев, А.Г. Мурадян, Н.В. Воробьев, А.А. Костин, С.В. Попов*  
Хирургическое лечение больных опухолями надпочечников .....38
- А.А. Капто*  
Оперативный доступ по линии Веслинга при варикоцеле .....44  
Комментарий к статье А.А. Капто «Оперативный доступ по линии Веслинга  
при варикоцеле» на основе решения редколлегии журнала  
«Андрология и генитальная хирургия», вынесенного 24 октября 2016 г. ....49
- Ю.А. Мягков, С.Н. Казанцев, А.А. Самойлов, А.Ю. Мягкова*  
Оптимальный выбор метода анестезии при оперативных вмешательствах  
на половом члене .....50
- Н.К. Гаджиев, С.С. Бровкин, В.Е. Григорьев, В.А. Малхасян,  
И.А. Семенякин, А.В. Писарев, Д.В. Мазуренко, С.В. Попов,  
Н.С. Тагиров, А.Г. Кочетов, В.Д. Король, С.В. Петров*  
Новый метод удаления внутреннего мочеточникового стента  
под ультразвуковым контролем у женщин после дробления камней. ....53
- А.З. Винаров, Л.А. Спивак, И.М. Рохликов, Р.П. Василевский, Л.В. Разова*  
Влияние терапии тестостероном (1% трансдермальный гель) на качество  
жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной  
клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование .....59

### ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

- С.В. Котов, А.Г. Юсуфов*  
Заместительная корпоропластика полового члена трансплантатом  
слизистой оболочки щеки — инцизия и графтинг (хирургическая техника). ....68
- О.Б. Жуков, А.А. Капто, Д.С. Михайленко, В.В. Евдокимов*  
Варикозная болезнь органов таза мужчины. ....72



## CONTENTS

### ORIGINAL REPORTS

- M.I. Yagubov, N.D. Kibrik, I.Yu. Kan*  
**Disorders of libido in men: clinical issues** .....10
- M.V. Polyakova*  
**Perspectives of spermatogonial stem cells use for investigation of spermatogenesis mechanisms and for treatment of male infertility** .....17
- O.I. Bratchikov, I.A. Tyuzikov, E.A. Scumakova, V.V. Elagin, S.O. Artishchev*  
**Efficacy of different modes of pharmacotherapy for men with lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia depending of androgenic status** .....21

### REVIEWS

- L.F. Kurilo, S.Sh. Khayat*  
**Testing of mitosis and meiosis in female and male gametes** .....28
- A.O. Tolkachev, A.G. Muradyan, N.V. Vorobyov, A.A. Kostin, S.V. Popov*  
**Surgical treatment of adrenal tumors** .....38
- A.A. Kapto*  
**Surgery for varicocele through Vesling line** .....44
- A comment to the article "Surgical access through Vesling line in patients with varicocele" by A.A. Kapto is based on decision made on 24<sup>th</sup> of October, 2016 by the editorial Board of "Andrology and Genital Surgery"** .....49
- Yu.A. Myagkov, S.N. Kazantzev, A.A. Samoilov, A.Yu. Myagkova*  
**Optimal anaesthesia techniques for penile surgeries** .....50
- N.K. Gadzhiev, S.S. Brovkin, V.E. Grigoryev, V.A. Malkhasyan, I.A. Semenyakin, A.V. Pisarev, D.V. Mazurenko, S.V. Popov, N.S. Tagirov, A.G. Kochetov, V.D. Korol', S.V. Petrov*  
**A new ultrasound guided method for ureteral stent removal in women after lithotripsy.** .....53
- A.Z. Vinarov, L.A. Spivak, I.M. Rohlikov, R.P. Vasilevsky, L.V. Razova*  
**Influence of the testosterone therapy (1 % transdermal gel) on the life quality of men of androgen deficiency in terms of routing clinical practice: 6 months monitoring test.** .....59

### SURGICAL TECHNIQUE

- S.V. Kotov, A.G. Yusufov*  
**Penile corporoplasty using buccal mucosa graft: incision and grafting (surgical technique).** .....68
- O.B. Zhukov, A.A. Kapto, D.S. Mikhaylenko, V.V. Evdokimov*  
**Varicose veins of the pelvis men.** .....72

## Расстройства либидо у мужчин: вопросы клиники

М.И. Ягубов, Н.Д. Кибрик, И.Ю. Кан

Отдел сексопатологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России;  
Россия, 107076 Москва, ул. Потешная, 3

Контакты: Михаил Ибрагимович Ягубов yagubov@mail.ru

В статье представлено описание комплексной диагностики и особенностей клинической картины с учетом структуры психической и сексуальной патологии нарушений полового влечения у пациентов с психическими расстройствами непсихотического уровня. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике расстройств либидо.

**Ключевые слова:** расстройства либидо, сексуальная патология, клиника, диагностика

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-10-16

### Disorders of libido in men: clinical issues

M.I. Yagubov, N.D. Kibrik, I. Yu. Kan

Department of Sexopathology, Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia;  
3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russia

The article describes the complex diagnostics and clinical features with the structure of mental and sexual pathology disorders of sexual desire in patients with non-psychotic mental disorders level. Particular attention is paid to the differential diagnosis of disorders of libido.

**Key words:** libido disorders, sexual pathology, clinical features, diagnosis

Нарушения либидо и связанные с ними состояния остаются одним из часто встречающихся, но наименее разработанных аспектов в психиатрии и сексологии. Имеющиеся сведения по данному вопросу ограничиваются в основном описаниями сниженного и повышенного полового влечения. Преобладание жалоб при первичном обращении за сексологической помощью на расстройство эрекции и эякуляции у мужчин маскирует расстройства либидо. Немалую трудность представляет также необходимость разграничения нарушений полового влечения у мужчин в клинике психических расстройств непсихотического уровня в рамках различных психопатологических синдромов.

Многофакторность формирования сексуальной патологии [1], полиморфность ее клинической картины способствуют пересечению сфер интересов врачей различных специальностей. Пациенты нередко не обращаются сразу к психиатру и сексологу. Такие больные в первую очередь посещают урологов, гинекологов, эндокринологов, терапевтов, ищут помощи у представителей нетрадиционной медицины. Расстройства полового влечения требуют диагностического анализа и распознавания, поскольку часто не осознаются и не предъявляются пациентами, а также не фиксируются врачами, не имеющими специальной сексологической и психиатрической подготовки. Таким образом, основной

целью проводимого в отделе сексопатологии МНИИП на протяжении ряда лет исследования является создание диагностической и терапевтической программы для обследования и лечения пациентов мужского пола, страдающих нарушениями либидо при психических расстройствах непсихотического уровня.

В современных классификациях психических расстройств (МКБ-10, DSM-IV) [2, 3] при описании расстройств либидо используются определения, характеризующие степени снижения или повышения полового влечения. Вариабельность и детали в характеристиках данной группы нарушений практически отсутствуют, что может быть объяснено недостаточным изучением взаимного влияния расстройств либидо и психической патологии, несмотря на то что наличие тесной взаимосвязи нарушений сексуального влечения с психическими расстройствами отмечается многими специалистами [1, 4–14]. Ранее часто применялась диагностическая категория «подавленное сексуальное влечение» [15]. При этом предполагалось теоретическое допущение, что некая гипотетическая ингибирующая сила (психодинамическая, условно рефлекторная или какая-либо другая) блокирует проявление «нормального» либидо. Еще более неопределенным, включающим широкий диапазон мужских нарушений, являлся термин «импотенция». Под этим термином понимали половые

расстройства у мужчин, включая «отсутствие полового влечения» [16]. Постепенно исследователи практически полностью отказались от употребления данного термина в связи с его неадекватностью и, по их мнению, уничижительным, осудительным характером.

Сведения о распространенности расстройств полового влечения, содержащиеся в научной литературе, отрывочны и не совпадают в разных источниках. По данным [17], отсутствие сексуального желания является одной из наиболее частых жалоб женатых пар. По наблюдениям, 15 % мужчин высказывают жалобы на отсутствие желания сексуальной активности. В исследовании [18] авторы анализируют группу из 100 молодых женатых пар, в которой было обнаружено, что 8 % имели половой акт реже 1 раза в месяц. В другой группе пар треть сообщала об отсутствии сексуальных контактов в среднем за 8 нед. По данным исследования [19] при анализе характера жалоб больных на сексуальные нарушения выяснилось, что в 22 % случаев имели место жалобы на ослабление сексуального влечения, а в работе [20] указывается, что 33 % женщин сообщают о снижении интереса к сексуальным отношениям.

По нашим данным [4–6, 8–11], несмотря на то, что среди жалоб, предъявляемых пациентами при обращении за сексологической помощью, преобладают расстройство эрекции и эякуляции, при более детальном обследовании расстройство полового влечения выявляется не менее чем в 25–30 % случаев. Врачи соматической практики, к которым обращаются пациенты за помощью, нередко не уделяют внимания или не распознают аффективные нарушения, преимущественно оказывающиеся причиной расстройств полового влечения. Аффективные расстройства у этих больных чаще представлены в виде соматизированных, субдепрессивных и астенических нарушений, чем и объясняется их необращение к психиатрам. На фоне подобной клинической картины пациентам часто назначают различные гормональные средства [21, 22], противовоспалительные препараты, биологически активные добавки, витамины [23–27], которые оказываются неэффективными.

В настоящее время интерес специалистов различных специальностей к данной теме определяется недостаточной изученностью расстройств полового влечения, их широкой распространенностью, а также необходимостью уточнения диагностических критериев, дальнейшего изучения клинических особенностей, разработки адекватных методов терапии. Анализ работ отечественных авторов в области сексопатологии и психиатрии обнаруживает в основном упоминания о данной проблеме. В зарубежной научной литературе удается найти больше информации, прямо либо косвенно затрагивающей данную тематику. Однако следует отметить относительную немногочисленность подобных работ, контрастирующую с широким потоком иссле-

дований, посвященных другим сексуальным расстройствам. В них недостаточно изучены вопросы этиологии, патогенеза, прогноза, клинического течения и терапии расстройств полового влечения. Немалую диагностическую сложность представляет также необходимость разграничения данных состояний в рамках различных вариантов психической патологии.

В данной статье особое внимание уделено дифференциальной диагностике и клинко-психопатологическим особенностям расстройств полового влечения. Представлены лечебно-реабилитационные мероприятия, разработанные с учетом структуры психических и сексуальных нарушений. Рассмотрены особенности клинической картины и терапии больных с расстройством либидо, обусловленные следующими психическими расстройствами непсихотического уровня: биполярное аффективное расстройство, текущий гипоманиакальный эпизод (F31.0); биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной или легкой депрессии (F31.3); пролонгированная депрессивная реакция (F43.21); тревожно-депрессивная реакция (F43.22); диссоциативное расстройство ощущений (F44.6); соматизированное расстройство (F45.0); ипохондрическое расстройство (F45.2); шизотипическое расстройство (F21).

**Клинические особенности нарушений полового влечения, обусловленные психическими расстройствами непсихотического уровня.** У описываемых больных нарушения полового влечения были обусловлены психическими расстройствами непсихотического спектра. Сексуальная дисфункция у них возникает на фоне психических расстройств, что указывает на первичность психической патологии.

Расстройства сексуального влечения в клинике биполярного аффективного расстройства выявляются на фоне замедления или угнетения практически всех сторон психической сферы: эмоциональной, интеллектуальной и поведенческой. Нарушение либидо, ангедония (неспособность получать удовольствие, в том числе и от сексуальных отношений) наряду с угнетением других влечений, например пищевого инстинкта, являются клиническим проявлением депрессии в сочетании с замедлением процессов мышления и речи, снижением общей двигательной активности и энергичности, подавлением или утратой инстинкта самосохранения. Дефицит витальных побуждений, в том числе полового влечения, проявляется множеством симптомов, препятствующих нормализации сексуальных взаимоотношений (от вялости и сниженного жизненного тонуса до состояния разбитости, потери энергии, окаменелости и полного бессилия). Нарушение либидо при биполярной депрессии носит тотальный характер, имеющий суточную и сезонную ритмику с формированием стойкой и полной алибидемии, не зависящий от внешних факторов.



При тревожных депрессивных состояниях (в основном при субдепрессиях), в отличие от тоскливых и апатических, нередко имеют место кратковременные эпизоды повышения полового влечения.

Определенная зависимость прослеживается между изменением либидо и психопатологическими особенностями маниакального состояния. При типичных вариантах гипомании и мании повышение полового влечения больных было выражено значительно сильнее, чем при атипичных. В наибольшей степени либидо повышается при типичной мании, далее в порядке убывания интенсивности полового влечения следуют типичная гипомания, атипичная мания и атипичная гипомания. При умеренном повышении полового влечения поведение больных остается относительно упорядоченным. В случаях выраженной гиперсексуальности последовательность и целенаправленность сексуального поведения утрачиваются. По данным [7] и в результате нашего исследования можно сделать вывод, что в 11,1 % случаев выраженная гиперсексуальность пациентов служила одним из основных поводов к их госпитализации. Половые расстройства при маниакальных состояниях, в отличие от депрессивных, никогда не становятся предметом ипохондрических переживаний больных и не приобретают характер психогении.

Сексуальные нарушения со снижением или повышением полового влечения нередко встречаются в межфазном промежутке (интермиссии), что становится для больных особенно актуальным, поскольку в значительной степени затрудняет восстановление их личного и социального статуса.

У пациентов с невротической депрессией расстройства полового влечения могут возникать на фоне умеренных (функциональных) поведенческих и соматовегетативных расстройств. Невротические депрессии обычно начинаются после очевидной психотравмирующей ситуации или после ряда неприятных событий. Выраженность жалоб на сексуальные нарушения, особенно на расстройства либидо, колеблется в зависимости от выраженности депрессивной симптоматики, когда «светлые» дни перемежаются с периодами мрачного настроения, плаксивости, повышенной тревожности или раздражительности. При этом снижение либидо носит транзиторный характер, интенсивность которого может меняться в зависимости от различных обстоятельств.

В клинической картине диссоциативных расстройств помимо ощущений «снижения чувствительности» в области половых органов, на которые больные делают основной акцент, связывая это с развитием сексуальных дисфункций, отмечаются и депрессивные нарушения. Формирование диссоциативного расстройства происходит в условиях психотравмирующей ситуации, как правило, на фоне семейных конфликтов и проявляется повышенной чувствительностью к по-

ведению и замечаниям партнерши (нередко и во время интимных отношений), впечатлительностью, неустойчивостью настроения, склонностью привлечь к себе внимание, эгоцентрической оценкой себя и своего состояния. По данным комплексного исследования неврологической и сосудистой патологий, объясняющих и соответствующих имеющимся жалобам, не выявляется. Возникновение сексуальных дисфункций происходит постепенно, на фоне появления ощущений «отсутствия чувствительности» в области половых органов. Сексуальные дисфункции у пациентов с диссоциативным расстройством ощущений проявляются расстройством либидо и нередко на этом фоне — расстройством эрекции и затрудненным семяизвержением. Описывая наиболее общие признаки нарушений полового влечения при диссоциативных расстройствах, необходимо отметить особую выразительность и наглядность проявлений «утраты и безвозвратности либидо» с оттенком утрированности и нарочитости.

Нередко нарушения полового влечения наблюдались в рамках неврастения. Патогенную роль в формировании неврастения играли систематические стрессовые факторы, психическое и физическое переутомление на работе, недосыпание, перенесенные соматические и простудные заболевания, в том числе инфекции. В клинической картине расстройства помимо сексуальных дисфункций преобладают астенические нарушения. Больные бывают раздражительными, невнимательными, тревожными, создают вокруг себя напряженную обстановку, при этом общение в семье сводится к минимуму. Раздражительность и несдержанность затрудняют понимание между супругами. На этом фоне возникают конфликты, ссоры, которые еще больше снижают сексуальную активность, возникшую в рамках астенической симптоматики. Вовлечение сексуальной сферы в клиническую картину невроза, вызванного несексуальными факторами, становится дополнительной травмой, отягощает состояние пациента и способствует его затяжному течению. Помимо астенической симптоматики наблюдаются и нерезко выраженные тревожные и депрессивные проявления. Урежаются попытки интимной близости, вплоть до их прекращения. Осознание факта сексуальной несостоятельности приводит к реактуализации сексуальной сферы. В клинической картине происходит смещение акцента с невротических симптомов на сексуальные расстройства. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты совершают редкие половые контакты из-за чувства долга по отношению к партнерше, чтобы избежать обид и упреков с ее стороны. Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, являясь усугубляющим фактором, приводит к еще большему утяжелению состояния и тем самым создает новые препятствия нормализации половой жизни. На этом фоне пациенты отмечают



также нарушение эрекции, эякуляции и бледность оргастических ощущений. По мере своего развития сексуальное расстройство занимает у всех больных ведущее место в структуре невроза и усугубляет его течение вследствие дополнительной психотравматизации личности. Таким образом, при неврастении нарушения либидо, возникая на фоне астенической симптоматики, зависят от ее выраженности. Они обусловлены внешними факторами (интенсивностью нагрузки, временем суток).

Жалобы на боли различной локализации, с которыми пациенты связывают расстройства полового влечения, являются одними из наиболее часто встречающихся проявлений при соматизированном расстройстве. Боли носят характер психалгий: их появление и выраженность зависят от психического состояния. Они непродолжительны, неустойчивы, меняют локализацию и сочетаются с вегетативными и псевдоневрологическими проявлениями и нерезко выраженными тревожными и депрессивными симптомами. При более детальном опросе выясняется, что эти пациенты неоднократно обращались за медицинской помощью к врачам других специальностей с жалобами на желудочно-кишечные расстройства, болевые симптомы и т. д., подробное обследование и лечение которых значимых результатов не давало. На момент визита к специалисту актуальной является сексуальная проблема, и пациенты обращаются за сексологической помощью уже к урологам. Неэффективность проводимой ранее терапии вынуждает больных искать помощи у представителей нетрадиционной медицины и без опасений принимать разнообразные препараты. Значимое место в клинической картине соматизированных расстройств у пациентов занимают болезненные ощущения во время полового акта, отличающиеся, по субъективным характеристикам больных, от хронических тазовых болей. При этом основные стратегии сексуального поведения у большинства изученных больных с соматизированным расстройством носят дезадаптивный характер, отмечается снижение условного физиологического ритма или отказ от сексуальных отношений на фоне ослабления либидо и как следствие этого — расстройство эрекции.

Сексуальное влечение у пациентов снижается на фоне тягостных ощущений в половых органах и депрессивной симптоматики. Патологическая фиксация и тревожное ожидание возможного возникновения этих ощущений приводят к снижению настроения и сопровождаются вегетативной симптоматикой. На этом фоне эрекция или вообще не возникает, или ослабевает в ходе полового акта. Даже после полового акта, который происходит очень редко, у пациентов усиливаются болевые ощущения и снижается настроение. После каждого такого полового акта пациенты начинают бесконтрольно принимать на протяжении нескольких дней антибиотики, якобы для снятия предполагаемого

ими воспаления. В результате больные полностью прекращают сексуальные попытки. Озабоченность возможным наличием болевой и сомато-вегетативной симптоматики интерпретируется пациентами с соматизированными расстройствами как основная причина, приводящая к снижению либидо и изоляции.

Причиной возникновения ипохондрических расстройств с сексуально-тематическим оформлением становятся факторы, имеющие психогенную связь с половой сферой. Так, источником ощущений, привлекающих внимание пациентов, становятся инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз); неспецифический острый простатит в результате переохлаждения; травмы, полученные при сексуальных контактах и спортивных играх. У лиц с преобладанием тревожных черт характера эти ощущения приобретают особую актуальность и сопровождаются патологической фиксацией внимания на половых органах. Постоянные переживания, связанные с неприятными ощущениями в половых органах, приводят к снижению настроения, тревоге и доминирующим навязчивым идеям о наличии серьезного заболевания или повреждения половых органов. Со временем в клиническую картину расстройства привносятся астено-депрессивная симптоматика и нарушения сна. Больные заиклены на сексуальных проявлениях, пытаются подтвердить наличие сосудистой и неврологической патологии, полученной в результате воспаления, инфекции или травмы. На этом фоне и возникают сексуальные расстройства в виде нарушений либидо. Спецификой нарушений полового влечения в данной группе пациентов является объяснение их как последствий тяжелой, не поддающейся лечению болезни. Большинство больных с ипохондрическими расстройствами негативно относятся к приему медикаментов в целях купирования болей и используют различные формы ограничительного поведения: особые позы, изменение положения тела, уменьшение различных видов активности. Они отрицают наличие эффекта от любого лечения «боли» и сексуальных расстройств («ничего не помогает») и не верят в помощь врачей. Мотивацией обращения за медицинской помощью для большинства больных является желание всестороннего обследования и подтверждения собственных опасений, что и определяет особенности внутренней картины болезни этих пациентов.

Чаще всего у больных с невротическими и соматоформными расстройствами наблюдаются выраженная личностная тревожность, которая усиливается в различных психотравмирующих ситуациях, и проявляющаяся в разной степени астеническая и депрессивная симптоматика.

Характерными для всех пациентов с шизотипическим расстройством являются аутохтонная манифестация заболевания; возраст дебюта не старше 30 лет;



характерологический сдвиг в виде нарастающей шизоидизации (аутизм, трудности контакта с людьми, грубый эгоизм, парадоксальность эмоций и поведения), происходящий медленно в течение десятилетий. Обращает на себя внимание контраст между сохраняющейся психической активностью, подчас достаточно высокой работоспособностью и выносливостью, необычностью внешнего облика и всего образа жизни. Психогенные реакции, наблюдающиеся у данных пациентов, характеризуются депрессивными, истеро-депрессивными и депрессивно-ипохондрическими проявлениями. Эти реакции протекают по закономерностям нажитой реактивной лабильности, сформированной в результате эндогенного процесса. Обычно психогенные реакции возникают по поводу объективно малосущественных событий повседневной жизни.

Аффективные расстройства выступают в виде стертых невротических или соматизированных депрессий. Стертые аффективные фазы проявляются в виде сезонных колебаний настроения, и нередко собственно депрессивный аффект маскируется множеством жалоб на тягостные ощущения и сексуальные нарушения и сопровождается усилением раздражительности, сензитивности, угнетенностью, ангедонией, обостренной склонностью к самоанализу. Нарушения либидо у больных с шизотипическими расстройствами обусловлены аффективно и астенически. Пациенты с преобладанием в клинической картине явлений сенестоипохондрии неоднократно обращаются к врачам общей практики с жалобами на слабость, утомляемость, гипергидроз, тошноту, одышку, болевые ощущения в различных органах, подозревая наличие у себя заболевания различных систем организма. Неоднократно они обращаются также к урологам с жалобами на сексуальные расстройства, болевые ощущения в половых органах и неприятные ощущения после сексуальных контактов. Жалобы таких больных носят нетипичный характер: пациенты рисуют сложные схемы сосудистого и нервного обеспечения половых органов и дают нелепое объяснение их нарушений, которые невозможно выявить диагностическим оборудованием, имеющимся в медицинских учреждениях, где они проходят обследование. Частой причиной возникновения сексуальных расстройств они называют «инфекцию», которую не могут выявить, мастурбацию, которая нанесла вред, возможную травму, нанесенную женщиной при «неосторожной и грубой манипуляции с его половыми органами», перенесенное в детстве простудное заболевание и т. п. Причину характерных для этих больных затяжных депрессивных нарушений они ищут в соматическом недомогании.

У пациентов с преобладанием в клинической картине навязчивости стойкие обсессивные идеи сексуальной несостоятельности возникают наряду с другими фобиями, часто еще до начала половой жизни. Навязчивые расстройства определяются периодически

повторяющимися приступами и сопровождаются депрессивными нарушениями. Наряду с немотивированными фобиями до начала сексуальных отношений наблюдаются постоянные сомнения по поводу уже совершенных поступков, а также возникают опасения и колебания в связи с предстоящими действиями, доходящие до амбивалентности и даже амбитендентности. Так, больные объясняют отсутствие сексуального партнера, ограничения в развитии отношений и регулярных сексуальных контактов страхом возможного заражения каким-либо венерическим заболеванием. При этом полностью отсутствует компонент борьбы (преодоления навязчивостей). Характерными для этих больных являются ригидность, консерватизм, нарастающая беспомощность и зависимость от участия и поддержки родственников (проживание с родителями, в семье братьев, сестер).

Пациенты с преобладанием явлений деперсонализации предъявляют жалобы на ощущения собственной измененности, снижение интереса ко всему, в том числе к противоположному полу. Они отказываются от сексуальных контактов не потому, что они неудачны, а потому, что они не доставляют никакого удовольствия, даже неприятны. Состояние пациентов характеризуется как «соматопсихическая деперсонализация» на фоне хронической депрессии.

В клинической картине бедного симптомами шизотипического расстройства преобладают аффективные нарушения в виде тоскливой депрессии с ипохондрическими идеями и рудиментарными сенестопатиями. Со временем формируется стойкий астенический дефект с интеллектуальной и эмоциональной бедностью. На этом этапе обращение пациентов вызвано не столько сексуальной проблемой, сколько тяжестью психического состояния.

Ведущей сексуальной патологией у пациентов с шизотипическим расстройством является расстройство сексуального влечения. Особенностью их либидо является то, что оно основано на далеких от реальности эротических фантазиях, быстро ослабевает и дезактуализируется. Свойственное больным аутистическое фантазирование с течением времени становится все более абстрактным, оторванным от реальности. Возникшее расстройство эрекции и/или эякуляции является результатом несоответствия эротических фантазий при мастурбации и ощущений при половом акте. Больные предпочитают мастурбировать, а не вступать в интимные отношения с реальными партнерами. У данной группы пациентов расстройства либидо проявляются аутохтонной астенией, отличающейся от астенических состояний, также имеющих место при экзогенно-органической патологии. Нарушения либидо и половой активности, не преходящие и не зависящие от внешних влияний, отмечаются на фоне замедления психических процессов, тесно связанных с расстройствами мышления.



Больным тяжело сосредоточиться на сексуальном контакте.

Для нарушений полового влечения при органических психических расстройствах характерна определенная динамика в виде стойкого снижения либидо. Пациенты не находят в себе сил и желания вступать в интимные контакты. Важным дифференциально-диагностическим критерием, отличающим расстройства сексуального влечения при астении от проявлений аутохтонной астении, является сочетание нарушений либидо с быстро появляющимися признаками утомления, возникающими в связи с повышенной чувствительностью к различным астенизирующим факторам. Выраженная эмоциональная лабильность, часто сочетающаяся с повышенной утомляемостью, беспокоит пациентов с раннего детства и, по-видимому, является результатом воздействия патогенных факторов в раннем периоде. На основе клинко-психопатологического анализа имеющихся данных выделены 2 психопатологических варианта органического астенического расстройства резидуального генеза: гиперстенический и гипостенический. При гипостеническом варианте преобладают признаки повышенной психической и физической истощаемости, аффективной лабильности со сниженным настроением. Ухудшение общего состояния в сочетании с нарастанием жалоб с сексуально-тематическим оформлением достаточно отчетливо просматривается при декомпенсации резидуально-органического церебрастенического синдрома. На фоне астении отмечаются нарушения эмоционального реагирования со снижением аффективной реактивности с соматизацией, монотонностью, торпидностью. Сексуальные расстройства у этих пациентов проявлялись снижением полового влечения. У больных со слабой половой конституцией наблюдается ослабление эрекции и нарушение оргазма. У пациентов с гиперстеническим вариантом на первый

план выступают расстройства преимущественно возбуждающего радикала с выраженной расторможенностью, недостаточностью активного внимания, неустойчивостью поведения и настроения: больные проявляют непоседливость, неугомонность, шумливы и беспечны, их можно охарактеризовать как чрезмерно подвижных, безудержных; двигательная расторможенность, неорганизованность, импульсивность сочетаются с повышенной утомляемостью, раздражительной слабостью. Новые жизненные этапы, связанные с изменением привычной обстановки, в том числе начало половой жизни, смена сексуальной партнерши, сопровождаются, прежде всего, декомпенсацией церебрастенической симптоматики, что существенно снижает адаптивные механизмы. Прежде всего, в дезадаптивных реакциях обостряется присущая этим пациентам гиперактивность. Реакция дезадаптации проявляется расстройством поведения с коморбидным гиперкинетическим синдромом. В качестве ведущего сексуального расстройства у этих пациентов выступает ускоренное семяизвержение, сопровождающееся снижением полового влечения.

Лечебно-реабилитационные мероприятия больных с нарушениями полового влечения носят поэтапный и комплексный характер. Терапевтическая тактика строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе исследования факторов, участвующих в их формировании. В связи с этим основной акцент делается на психофармакотерапию и психотерапию. Последовательность и объем этих мероприятий зависят от характера психической патологии. При выборе лекарственных средств учитываются патогенез и клинические проявления психических расстройств.

Вопросы тактики и характера лечебно-реабилитационных мероприятий подробно будут рассмотрены в следующей статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильченко Г.С. Сексопатология: справочник. М.: Медицина, 1990. [Vasil'chenko G.S. Sexual pathology: a handbook. Moscow: Meditsina, 1990. (In Russ.)].
2. Международная классификация болезней (МКБ-10): классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.: АДИС, 1994. [International classification of diseases (ICD-10): classification of mental and behavioural disorders. Saint Petersburg: ADIS, 1994. (In Russ.)].
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th edn. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
4. Кан И.Ю., Кибрик Н.Д. Сексуальные дисфункции при соматизированных расстройствах у мужчин. Социальная и клиническая психиатрия 1999;9(3):45–8. [Kan I.Yu., Kibrik N.D. Sexual dysfunction in somatising disorders in men. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya = Social and Clinical Psychiatry 1999;9(3):45–8. (In Russ.)].
5. Кибрик Н.Д. Вопросы клиники ипохондрического синдрома в сексопатологической практике. В сб.: Проблемы современной сексопатологии. М., 1972. С. 323–41. [Kibrik N.D. Questions clinic hypochondriac syndrome seksopatologicheskikh practice. In vol. Problems of modern sexual pathology. Moscow, 1972. Pp. 323–41. (In Russ.)].
6. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с соматоформными расстройствами. Социальная и клиническая психиатрия 2006;16(3):54–7. [Kibrik N.D., Yagubov M.I. Clinical features and therapy of sexual dysfunction in patients with somatoform disorders. Sotsial'naya i klinicheskayapsikhiatriya = Social and



- Clinical Psychiatry 2006;16(3):54–7. (In Russ.).
7. Татлаев Н.Ш. Клиника сексуальных расстройств у мужчин, страдающих маниакально-депрессивным психозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1984. [Tatlaev N.Sh. Clinic of sexual disorders in men suffering from manic-depressive psychosis. Abstract of the thesis ... of candidate of medicine. Kuybyshev, 1984. (In Russ.).]
8. Ягубов М.И., Кан И.Ю. Особенности клиники и терапия нарушений либидо при непсихотических психических расстройствах. Тезисы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Университетская клиника психиатрии: союз науки и практики. 110 лет кафедре психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 25 мая 2016 г. М., 2016. С. 138–40. [Yagubov M.I., Kan I.Yu. Features of clinic and therapy of disorders of libido with non-psychotic mental disorders. Abstracts of I all-Russian scientific-practical conference with international participation “University hospital of psychiatry: the Union of science and practice. 110 years of the Department of psychiatry and medical psychology, N.A. Pirogov Russian National Research Medical University”, 25 May, 2016. Moscow, 2016. Pp. 138–40. (In Russ.).]
9. Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., Кан И.Ю. Современные подходы в клинике и комплексной терапии сексуальных дисфункций при соматоформных психических расстройствах у мужчин. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева 2014;(4):68–74. [Yagubov M.I., Kibrik N.D., Kang I.J. Modern approaches in the clinic and the treatment of sexual dysfunction, somatoform psychiatric disorders in men. Obzrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology 2014;(4):68–74. (In Russ.).]
10. Ягубов М.И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с невротическими расстройствами. Социальная и клиническая психиатрия 2006;16(3):46–53. [Yagubov M.I. features and therapy of sexual dysfunctions in patients with neurotic disorders. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya = Social and Clinical Psychiatry 2006;16(3):46–53. (In Russ.).]
11. Ягубов М.И. Клинико-динамические особенности и комплексная патогенетическая терапия сексуальных дисфункций у мужчин с психическими расстройствами непсихотического уровня. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006 г. [Yagubov M.I. Clinico-dynamic features of complex pathogenetic therapy of sexual dysfunction in men with mental disorders nonpsychotic level. Thesis ... of the doctor of medicine. Moscow, 2006. (In Russ.).]
12. Ducrocq F. Depression and sexual disorders. Encephale 1999;25(5): 515–6.
13. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychological correlates Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151(1):54–61.
14. Taylor M.J., Rudkin L., Bullemor-Day P. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Data base Syst Rev 2013;(5):CD003382. DOI: 10.1002/14651858.CD003382. pub3.
15. Kaplan H.S. Disorders of sexual desire. New York: Brunner/Mazel, 1979.
16. Hammond W.A. Sexual impotence in the male and female. Detroit: Davis, 1887.
17. Masters W., Johnson V. Human Sexual Inadequacy. Boston: Little, Brown, 1970.
18. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. М.: Медицина, 1994. [Kaplan G.I., Sadock B.J. Clinical psychiatry. Moscow: Meditsina, 1994. (In Russ.).]
19. Abdallah R.T., Simon J.A. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. Int J Import Res 2007;19(5):458–63.
20. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999;281(6):537–44.
21. Lunglmayr G. Trial on androgen supplementation in aging men. The VI<sup>th</sup> International Congress of Andrology. Salzburg, 1997. Pp. 11–6.
22. Morley J.E., Perry H.M. 3<sup>rd</sup>, Kaiser F.E. et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. J Am Geriatr Soc 1993;41(2):149–52.
23. Вагнер Г., Грин Р. Импотенция: физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение. М.: Медицина, 1985. [Wagner G., Grin R. Impotence: physiology, psychology, surgery, diagnosis and treatment. Moscow: Meditsina, 1985. (In Russ.).]
24. Доморацкий В.А. Диагностика и лечение сексуальных дисфункций у мужчин. Методические рекомендации. Минск, 2005. С. 24–5. [Domoratskiy V.A. Diagnosis and treatment of sexual dysfunction in men. Guidelines. Minsk, 2005. Pp. 24–5. (In Russ.).]
25. Лоран О.Б., Сегал А.С. Климактерические расстройства у мужчин. М., 1999. [Loran O.B., Segal A.S. Climacteric disorders in men. Moscow, 1999. (In Russ.).]
26. Montejo A.L., Majadas S. Sexual disturbances associated with antidepressant treatments. WPA Bull Dep 2004;9(28).
27. Arentewicz G., Schmidt G. The treatment of sexual disorders. New York: Basic Books, 1983.



## Перспективы использования сперматогонимальных стволовых клеток при изучении механизмов сперматогенеза и лечении мужского бесплодия

М.В. Полякова

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

Контакты: Мария Вячеславовна Полякова [marusiapoliakova@gmail.com](mailto:marusiapoliakova@gmail.com)

Половые стволовые клетки определяются способностью передачи генетической информации следующему поколению посредством оплодотворения. Ключ к непрерывному производству сперматозоидов — сперматогонимальные стволовые клетки (ССК). Лечение злокачественных заболеваний (химио- или лучевая терапия) может привести к серьезному повреждению мужской репродуктивной функции.

Недавние открытия в исследованиях по изучению сперматогенной системы млекопитающих позволили расширить знания о клеточных и молекулярных механизмах дифференцировки сперматогониев в зрелые гаметы. Однако в настоящее время природа сперматогенеза человека практически неизвестна из-за отсутствия соответствующей экспериментальной модели. Создание метода культивирования ССК человека в ближайшем будущем будет содействовать дальнейшему пониманию механизма сперматогенеза и его патогенеза, что может привести к более результативным показателям при применении вспомогательных репродуктивных технологий как в лечении наиболее сложных форм мужского бесплодия, так и в его профилактике. В обзоре проанализированы результаты исследований, изучающих возможность применения клеточных технологий в репродуктивной медицине для восстановления сперматогенеза человека. Рядом авторов показано, что применение криоконсервации не только спермы, но и ткани яичек, содержащей ССК, аутотрансплантация ССК, создание органных культур в целях получения сперматозоидов *in vitro* в будущем могут стать действенными способами сохранения фертильности, особенно у пациентов препубертатного возраста. Однако полученные результаты неоднозначны и требуют дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** сперматогонимальные стволовые клетки, бесплодие, сперматогенез *in vitro*, яичко, трансплантация, вспомогательные репродуктивные технологии, фертильность

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-17-20

### Perspectives of spermatogonial stem cells use for investigation of spermatogenesis mechanisms and for treatment of male infertility

M. V. Polyakova

Laboratory of genetic disorders of reproduction, Research Centre for Medical Genetics;  
1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

Germ stem cells have the ability to transfer genetic information to the next generation through fertilization. The key to continuous production of sperm cells — spermatogonial stem cells (SSC). Treatment of malignant diseases, chemotherapy or radiation therapy, can cause serious damage to male reproductive function. Recent discoveries in studies of the mammalian spermatogenic system had expanded the knowledge about the cellular and molecular mechanisms of differentiation of spermatogonia into mature gametes. Currently, however, the nature of the human spermatogenesis almost unknown due to the lack of appropriate experimental models. Create a method of culture human SSC in the near future will contribute to the further understanding of the mechanism of spermatogenesis and its pathogenesis, which may lead to more effective indicators for the use of assisted reproductive technologies in treating the most severe forms of male infertility, and its prevention. The review analyzed the results of studies the possibility of using cellular technologies in reproductive medicine to restore human spermatogenesis. A number of authors have shown that the use of cryopreservation not only sperm, but also tissues of testicles that contains SSC, auto-transplantation of SSC, the establishment of organ cultures with the aim of obtaining sperm *in vitro* may in future be an effective method of fertility preservation, especially in prepubertal patients. However, the results are ambiguous and need further researches.

**Key words:** spermatogonial stem cells, infertility, *in vitro* spermatogenesis, testis, transplantation, assisted reproductive technologies, fertility



Сперматогенез — сложный процесс, который предполагает взаимодействие половых и соматических клеток яичек. Поддержание сперматогенеза млекопитающих зависит от наличия сперматогониальных стволовых клеток (ССК).

ССК играют ключевую роль в сперматогенезе. Во-первых, они являются клетками, лежащими в основе процесса сперматогенеза. Последующие клеточные процессы до образования сперматозоидов в семявыносящих канальцах протекают упорядоченно. Во-вторых, ССК способствуют сперматогенезу на протяжении всей жизни мужчины благодаря их функции именно как стволовых клеток. Другими словами, ССК поддерживают самообновление, что облегчает продолжение сперматогенеза и является фундаментальным механизмом. В-третьих, физиологические или патологические нарушения процесса сперматогенеза могут быть отрегулированы или восстановлены с помощью ССК [1]. Наряду с этим ССК должны поддерживать целостность ДНК для ее эффективной передачи следующему поколению. Таким образом, ССК — не только один из типов стволовых клеток, это клетки, обеспечивающие продолжение жизни вида.

Различают несколько подтипов сперматогониев млекопитающих: A0, A1, A2, A3, A4, B, промежуточные сперматогонии. Исходя из их числа, размера, морфологии ядра и гетерохроматина, митотического клеточного цикла, очевидно, что ССК — это именно сперматогонии типа A0. Для человека характерно 6 типов сперматогониев [2].

Количество ССК мало и составляет < 1 % от числа всех половых клеток в тестикулах взрослых мышей [3]. Этот факт, наряду с отсутствием специфических маркеров для выявления ССК, препятствует их изучению. Данные трудности преодолевают с помощью технологических достижений, которые произошли за последние 2 десятилетия в этой и смежных областях науки. В настоящем обзоре мы суммируем и описываем недавний прогресс в исследованиях ССК и обсуждаем дальнейшие перспективы.

Значительное достижение, такое как создание техники трансплантации сперматогониальных клеток, было предоставлено группой исследователей под руководством R. Brinster в 1994 г. [4]. Это дало возможность дальнейшего изучения ССК, идентификации специфических молекулярных маркеров половых клеток для их изоляции, культивирования *in vitro* и мониторинга *in vivo* после введения клеток данного типа реципиенту [5], применение ксенотрансплантации [6, 7]. В 2000 г. было определено, что глиальный нейротрофический фактор является ключевым в самообновлении ССК, что дало возможность использовать его при создании долгосрочной культуры половых клеток [8].

Метод поддержания ССК *in vitro* к настоящему времени был неоднократно модифицирован, его применяют

в отношении клеток, выделенных из тестикул различных видов млекопитающих, в том числе крыс, хомяков, кроликов, хряков, быков [9–13]. Также были проведены исследования *in vitro* по поддержанию культуры ССК человека [14]. Тем не менее условия культивирования не являются оптимальными для успешного применения их на практике.

Одно из наиболее перспективных направлений в клиническом применении — криоконсервация ССК молодых пациентов, которым предстоит химио- или радиотерапия. Так как около 23–30 % пациентов после подобного курса лечения страдают азооспермией, это является единственным способом сохранения их фертильности перед лечением [15, 16], что неприемлемо, если они еще не вступили в период полового созревания, т. е. сперматогенез еще не начался. Однако с развитием метода трансплантации в семявыносящие канальцы, как отмечалось выше, повторное введение ССК в яичко донора становится возможным способом, при котором процесс сперматогенеза может быть восстановлен, что было продемонстрировано в экспериментах с приматами [17] и человеком [18]. Предпринималась аутотрансплантация ССК 7 взрослых пациентов с лимфомой Ходжкина. Половые клетки пациентов были собраны и криоконсервированы перед началом лечения, затем трансплантированы в семявыносящие канальцы каждого пациента после лечения. О дальнейших результатах данных исследований не сообщалось [19, 20]. Это свидетельствует о том, что введение половых клеток в семявыносящие канальцы человека технически возможно, но производство сперматозоидов таким способом клинически недостаточно применимо.

При этом количество ССК уменьшается в процессе транспортировки, криоконсервации и дальнейшего размораживания. Что еще более важно, просто ауто-трансплантация недостаточно безопасна, так как возможна контаминация этих гамет злокачественными клетками при реимплантации. Поэтому у культуры ССК есть преимущество. Они могут быть размножены *in vitro* и протестированы на генетические изменения, которые могли возникнуть в их геноме. Технология же сортировки клеток поможет ликвидировать возможные злокачественные клетки. К. Fujita и соавт. показали, что флуоресцентная сортировка клеток (fluorescence activated cell sorting) способствует удалению лейкозных клеток из тканей тестикул в целях исключения рецидива данного заболевания у мышей [21].

Различные генетические патологии приводят к нарушению процесса сперматогенеза, появлению дефектных сперматозоидов. В настоящее время развитие и постоянное совершенствование современных вспомогательных репродуктивных технологий (artificial reproductive technologies), например интрацитоплазматическая инъекция спермы (intracytoplasmic sperm injection, ICSI), экстракорпоральное оплодотворение

(*in vitro* fertilisation), предотвратили значительную долю случаев мужского бесплодия, которые были неизлечимы прежде.

С другой стороны, не было достигнуто практически никакого прогресса в основных методах лечения, которые способствовали восстановлению нарушенного сперматогенеза и увеличению уровня (индекса) пролиферации подвижных сперматозоидов в эякулятах пациентов. Знания о сперматогенезе человека ограничены в основном из-за отсутствия экспериментальных систем. Однако посредством процедуры экстракции спермы из ткани яичек (testicular sperm extraction, TESE) пациентов, страдающих азооспермией, ясно, что яички гетерогенны в зависимости от сегмента семенных канальцев с точки зрения стадии сперматогенеза. Даже когда большинство семявыносящих канальцев были лишены половых клеток, иногда небольшие очаги сперматогенеза все же обнаруживались. Эти наблюдения были зарегистрированы в случаях дефектов сперматогенеза при врожденных генетических формах патологии, таких как микроделеция хромосомы Y [22, 23], а также в случаях приобретенных дефектов, таких как ятрогенная азооспермия, после курса терапии злокачественных заболеваний [24–26].

Однако TESE, хотя и необходима для получения сперматозоидов в целях проведения процедуры ICSI у пациентов, страдающих азооспермией, не является терапевтическим средством, а следовательно, необходимы адекватные подходы к лечению андрологических заболеваний для того, чтобы индуцировать сперматогенез пациента. Проводимая в настоящее время предварительная гормональная терапия перед TESE показывает положительные результаты [27]. При этом образцы половых клеток, полученные в результате выполнения TESE, могут быть ценным источником для изучения механизмов сперматогенеза человека [28].

В 2011 г. группой исследователей во главе с Т. Ogawa была успешно продемонстрирована возможность экстракорпорального сперматогенеза у мышей при применении органной культуры в целях воссоздания микроокружения, подобного гистологическому строению тестикул, которое сочетает в себе компоненты, необходимые для нормального сперматогенеза, в том числе соматические клетки, такие как клетки Сертоли и перитубулярные миоидные клетки, которые образуют структуру семявыносящих канальцев [29, 30]. Это, безусловно, будет полезным методом для изучения органогенеза тестикул и сперматогенеза. Комбинация клеток из разных источников при участии не только половых клеток, но и различных типов соматических клеток может представлять интерес для реконструкции тестикул. Когда вспомогательные клетки станут доступны из линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток или других источников, фрагменты тестикулярной ткани могут быть восстановлены *in vitro*, что в будущем может сделать этот метод более целесообразным для практического применения в изучении сперматогенеза человека. Это даст возможность сохранить фертильность у пациентов препубертатного возраста.

Однако необходимо будет учитывать возможные генетические изменения на каждом этапе дифференцировки таких половых клеток в целях установления возможного развития патологии гаметогенеза. К настоящему времени недостаточно экспериментальных данных, указывающих на эпигенетические факторы, влияющие на половые клетки и интенсивность сперматогенеза. Исследования ССК человека необходимы для получения данных о мужской репродуктивной физиологии и патологии, а также для изучения молекулярных и клеточных механизмов идиопатических дефектов сперматогенеза. Основываясь на новой информации, можно будет создавать методы профилактики и лечения мужского бесплодия.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 207 с. [Raytsina S.S. The spermatogenesis and structural basis of its regulation. Moscow: Nauka, 1985. 207 p. (In Russ.)].
2. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am J Anat* 1963;112:35–51.
3. Tegelenbosch R.A., de Rooij D.G. A quantitative study of spermatogonial multiplication and stem cell renewal in the C3H/101 F1 hybrid mouse. *Mutat Res* 1993;290:193–200.
4. Brinster R.L., Zimmermann J.W. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(24):11298–302.
5. Ogawa T., Ohmura M., Tamura Y. et al. Derivation and morphological characterization of mouse spermatogonial stem cell lines. *Arch Histol Cytol* 2004;67(4):297–306.
6. Shinohara T., Inoue K., Ogonuki N. et al. Birth of offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and *in vitro* microinsemination. *Hum Reprod* 2002;17(12):3039–45.
7. Dobrinski I., Avarbock M.R., Brinster R.L. Transplantation of germ cells from rabbits and dogs into mouse testes. *Biol Reprod* 1999;61(5):1331–9.
8. Meng X., Lindahl M., Hyvonen M.E. et al. Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. *Science* 2000;287(5457):1489–93.
9. Hamra F.K., Chapman K.M., Nguyen D.M. et al. Self renewal, expansion, and transfection of rat spermatogonial stem cells in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(48):17430–5.
10. Kubota H., Wu X., Goodyear S.M. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and endothelial cells promote self-renewal of rabbit germ cells with spermatogonial stem cell properties. *FASEB J* 2011;25(8):2604–14.
11. Kanatsu-Shinohara M., Muneto T., Lee J. et al. Long-term culture of male germline stem cells from hamster testes. *Biol Reprod* 2008;78(4):611–7.



12. Полякова М.В. Влияние условий культивирования на поддержание сперматогониев хряка *in vitro*. Автореф. дис.... канд. биол. наук. М., 2013. 27 с. [Poliakova M.V. Influence of culture conditions on the maintenance of boar spermatogonia *in vitro*. Abstract of the thesis ... of the candidate of biological. Moscow, 2013. 27 p. (In Russ.)].
13. Aponte P.M., Soda T., Teerds K.J. et al. Propagation of bovine spermatogonial stem cells *in vitro*. *Reproduction* 2008;136(5):543–57. DOI: 10.1530/REP-07-0419.
14. He Z., Kokkinaki M., Jiang J. et al. Isolation, characterization, and culture of human spermatogonia. *Biol Reprod* 2010;82(2):363–72.
15. Lass A., Akagbosu F., Brinsden P. Sperm banking and assisted reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner. *Hum Reprod* 2001;7(4):370–7.
16. Chung K., Irani J., Knee G. et al. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113 Suppl 1:S7–11.
17. Schlatt S., Foppiani L., Rolf C. et al. Germ cell transplantation into X-irradiated monkey testes. *Hum Reprod* 2002;17(1):55–62.
18. Brook P.F., Radford J.A., Shalet S.M. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril* 2001;75:269–74.
19. Radford J., Shalet S., Lieberman B. Fertility after treatment for cancer. Questions remain over ways of preserving ovarian and testicular tissue. *BMJ* 1999;319(7215):935–6.
20. Radford J. Restoration of fertility after treatment for cancer. *Horm Res* 2003;59 Suppl 1:21–3.
21. Fujita K., Ohta H., Tsujimura A. et al. Transplantation of spermatogonial stem cells isolated from leukemic mice restores fertility without inducing leukemia. *J Clin Invest* 2005;115(7):1855–61.
22. Tsujimura A., Matsumiya K., Takao T. et al. Clinical analysis of patients with azoospermia factor deletions by microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl* 2004;27(2):76–81.
23. Choi J.M., Chung P., Veeck L. et al. AZF microdeletions of the Y chromosome and *in vitro* fertilization outcome. *Fertil Steril* 2004;81(2):337–41.
24. Sakamoto H., Oohta M., Inoue K. et al. Testicular sperm extraction in patients with persistent azoospermia after chemotherapy for testicular germ cell tumor. *Int J Urol* 2007;14:167–70.
25. Meseguer M., Garrido N., Remohi J. et al. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003;18(6):1281–5.
26. Damani M.N., Master V., Meng M.V. et al. Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Oncol* 2002;20(4):930–6.
27. Shiraishi K., Ohmi C., Shimabukuro T., Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2012;27(2):331–9. DOI: 10.1093/humrep/der404.
28. Shiraishi K., Matsuyama H. Local expression of epidermal growth factor-like factors in human testis and its role in spermatogenesis. *J Androl* 2012;33(1):66–73. DOI: 10.2164/jandrol.110.011981.
29. Sato T., Katagiri K., Gohbara A. et al. *In vitro* production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature* 2011;471(7339):504–7. DOI: 10.1038/nature09850.
30. Sato T., Katagiri K., Yokonishi T. et al. *In vitro* production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines. *Nat Commun* 2011;2:472. DOI: 10.1038/ncomms1478.

## Эффективность различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы в зависимости от андрогенного статуса

О.И. Братчиков<sup>1</sup>, И.А. Тюзиков<sup>2</sup>, Е.А. Шумакова<sup>1</sup>, В.В. Елагин<sup>1</sup>, С.О. Артишев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

<sup>2</sup>Клиника профессора Калининского; Россия, 127015 Москва, ул. Бутырская, 4, стр. 2

Контакты: Олег Иванович Братчиков bratov45@mail.ru

Проведен сравнительный анализ клинко-уродинамической эффективности и безопасности различных режимов фармакотерапии (монотерапия  $\alpha$ -1-адреноблокатором ( $n = 40$ ), ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы ( $n = 35$ ), растительным агентом ( $n = 30$ ), комбинированная терапия  $\alpha$ -1-адреноблокатор + ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы с дополнительной андроген-заместительной терапией (АЗТ) препаратом тестостерона ундеканоеат ( $n = 42$ ) и без АЗТ ( $n = 40$ )) в течение 24 мес у 187 мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы (СНМП/АПЖ) (средний возраст  $65,3 \pm 3,2$  года) в зависимости от их андрогенного статуса. Эффективность стандартной медикаментозной терапии больных с СНМП/АПЖ без учета их андрогенного статуса при правильном выборе препаратов составила в среднем 70,2 %, при этом эффект от монотерапии  $\alpha$ -1-адреноблокатором — 62,7 %, ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы — 78,4 %, растительным агентом — 49,3 % ( $p < 0,05$ ). Наиболее результативным видом лечения СНМП/АПЖ у мужчин без учета их андрогенного статуса оказалась комбинированная терапия  $\alpha$ -1-адреноблокатором и ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы, эффективность которой достигала 82,4 % ( $p < 0,05$ ). Комбинированная терапия с дополнительной АЗТ тестостерона ундеканоеатом показала достоверно более выраженный клинко-уродинамический эффект (динамика СНМП по шкале IPSS и максимальная объемная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии) у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ по сравнению со стандартной терапией любыми препаратами в любом режиме у больных без учета их андрогенного статуса ( $p < 0,05$ ). АЗТ может рассматриваться как эффективный и безопасный патогенетический компонент современной фармакотерапии СНМП/АПЖ у мужчин с диагностированным возрастным андрогенным дефицитом.

**Ключевые слова:** симптомы нижних мочевых путей, аденома предстательной железы, возрастной андрогенный дефицит, гипогонадизм, фармакотерапия, тестостерона ундеканоеат

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-21-27

### Efficacy of different modes of pharmacotherapy for men with lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia depending of androgenic status

O.I. Bratchikov<sup>1</sup>, I.A. Tyuzikov<sup>2</sup>, E.A. Scumakova<sup>1</sup>, V.V. Elagin<sup>1</sup>, S.O. Artishchev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia;

<sup>2</sup>Professor Kalinchenko Clinic; Build. 2, 4 Butyrskaya St., Moscow, 127015, Russia

In a sample of 187 men (average age of  $65,3 \pm 3,2$  years) conducted a comparative analysis of clinical and urodynamic efficacy and safety of different modes of pharmacotherapy (monotherapy,  $\alpha$ -1 blocker ( $n = 40$ ), 5- $\alpha$ -reductase inhibitor ( $n = 35$ ), plant agent ( $n = 30$ ), combination therapy  $\alpha$ -1 blocker + 5- $\alpha$ -reductase inhibitor with additional androgen replacement therapy (ART) with testosterone undecanoate ( $n = 42$ ) and without ART ( $n = 40$ )) in men with lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) depending on their androgenic status within 24 months. Efficiency standard pharmacotherapy for patients with LUTS/BPH without their androgenic status with proper selection of drugs averaged 70.2 %, the effects of monotherapy with  $\alpha$ -1 adrenoblocker averaged 62.7 %, with 5- $\alpha$ -reductase inhibitor — 78.4 %, plant agent — 49.3 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The most effective type of treatment of LUTS/BPH in men regardless of their status was combination therapy with  $\alpha$ -1 blockers and 5- $\alpha$ -reductase inhibitors, the effectiveness of which reached 82.4 % ( $p < 0.05$ ). Combination therapy with additional testosterone undecanoate showed significantly greater clinical and urodynamic effect (scale IPSS and maximum volume rate of urination for uroflowmetry) in hypogonadal men with LUTS/BPH compared with standard therapy of any drugs in any mode from patients regardless of their androgen status ( $p < 0.05$ ). ART may be regarded as an effective and safe pathogenetic component of modern pharmacotherapy LUTS/BPH in men diagnosed with late-onset androgen deficiency (hypogonadism).

**Key words:** lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, late-onset androgen deficiency, hypogonadism, pharmacotherapy, testosterone undecanoate



## Введение

Проблема эффективной патогенетической терапии симптомов нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы (СНМП/АПЖ) у мужчин, несмотря на широкий арсенал используемых в настоящее время фармакологических препаратов, остается крайне актуальной проблемой современной клинической урологии — прежде всего в силу ее высокой распространенности в мужской популяции и, следовательно, высокой частоты обращаемости к специалистам-урологам. Более того, ускоренное старение мужчин сегодня приводит к «феномену омоложения» СНМП/АПЖ, что связано, в частности, с увеличением частоты возрастного гипогонадизма/возрастного андрогенного дефицита (ВАД) у мужчин по мере увеличения их возраста [1–5]. По мнению ряда авторов, ВАД у мужчин следует рассматривать не только как неблагоприятный фон для прогрессирования СНМП/АПЖ, но и как их важнейший патогенетический механизм [6–9]. Однако концепция современной фармакотерапии СНМП/АПЖ подразумевает назначение, прежде всего, препаратов, оказывающих действие преимущественно на предстательную железу и/или нижние мочевые пути (ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы,  $\alpha$ -1-адреноблокаторы). Такой подход не может рассматриваться как патогенетический, так как ВАД, являющийся важным системным фактором прогрессирования СНМП/АПЖ, в рамках такого монодисциплинарного подхода не требует активного и раннего выявления у всех пациентов с СНМП/АПЖ, а потому остается у них нераспознанным и, соответственно, нескорректированным, что, согласно имеющимся новым данным литературы, существенно снижает эффективность даже правильно подобранной стандартной фармакотерапии СНМП/АПЖ, имеющей все-таки преимущественно локальную (простатическую) направленность [10]. Имеющиеся в современной зарубежной литературе данные позволяют высказаться о патогенетической целесообразности и необходимости проведения у пациентов с СНМП/АПЖ комбинированной терапии, основанной на одновременном назначении как традиционных урологических препаратов, оказывающих преимущественно локальное воздействие на механизмы СНМП/АПЖ, так и при выявлении симптомов ВАД дополнительного назначения препаратов тестостерона, которые ликвидируют важнейший системный патогенетический фактор СНМП/АПЖ у мужчин — возрастной гипогонадизм [11–16].

В отечественной литературе имеется определенный дефицит научных работ по данной тематике [17–19], и по этой причине остается много нерешенных вопросов. Так, достоверно и окончательно не определена эффективность стандартной фармакотерапии СНМП/АПЖ у мужчин с учетом их андрогенного статуса (в частности, при наличии ВАД). Недостаточно данных о том, как влияет коррекция ВАД у гипогонадных мужчин

с СНМП/АПЖ на конечные результаты фармакотерапии стандартными препаратами. Не проведен объективный сравнительный анализ результатов комбинированной терапии СНМП/АПЖ у мужчин с ВАД в зависимости от их андрогенного статуса, а также остается важным клиническим вопросом безопасность препаратов тестостерона в отношении риска возникновения рака предстательной железы.

**Целью исследования** явилось проведение сравнительного анализа клинико-уродинамической эффективности и безопасности риска возникновения рака предстательной железы при различных режимах фармакотерапии СНМП/АПЖ, включая андроген-заместительную терапию (АЗТ), у мужчин в зависимости от их андрогенного статуса.

## Материалы и методы

Мы располагаем результатами комплексного обследования и консервативного лечения 187 мужчин с СНМП/АПЖ (средний возраст  $65,3 \pm 3,2$  года). Длительность анамнеза СНМП/АПЖ составляла от 3 до 10 лет, в среднем  $5,6 \pm 0,5$  года. Критерии включения в исследование:

- возраст 60 лет и старше;
- наличие СНМП легкой и средней степени выраженности (суммарный балл по шкале IPSS-QL 0–19);
- отсутствие показаний для хирургического лечения СНМП/АПЖ;
- объем остаточной мочи  $< 100$  мл;
- отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и области промежности;
- отсутствие неврологических заболеваний с поражением органов малого таза;
- отказ от приема медикаментов, способных воздействовать на мочевой пузырь и/или предстательную железу, в течение 6 мес до начала исследования;
- отсутствие указаний на прием препаратов тестостерона в течение не менее 6 мес до начала исследования;
- уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) крови  $< 4$  нг/мл.

Всем пациентам выполняли комплексное обследование, которое начинали с предварительного анкетирования по 2 валидным опросникам (Международная шкала оценки СНМП (IPSS-QL) и Опросник симптомов возрастного дефицита тестостерона у мужчин (AMS)). После анкетирования проводили физикальное урологическое обследование, включавшее оценку характера лобкового оволосения, осмотр и пальпацию органов мошонки и полового члена, а также пальцевое ректальное исследование предстательной железы по общепринятым методикам. Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование предстательной железы и мочевого пузыря ректальным биплановым датчиком

с частотой от 5,5 до 7,0 МГц (ультразвуковой аппарат Ultramark-9 и ультразвуковой комплекс Logiq 500 pro-series) на предмет измерения объема предстательной железы ( $V_{cm^3}$ ) и наличия остаточной (резидуальной) мочи ( $V_{resid}$ ). Исследование уродинамики нижних мочевых путей (урофлоуметрию) выполняли на установке Flow-mapper FM-100 (LundInstruments, Швеция). Основным показателем адекватности акта мочеиспускания — значение максимальной объемной скорости мочеиспускания (МОСМ, или  $Q_{max}$ ), которая в норме при объеме мочеиспускания не менее 200 мл у мужчин составляет не менее 15 мл/с.

Для постановки диагноза ВАД использовали анкетирование по опроснику AMS и гормональные исследования. По сумме баллов после заполнения опросника AMS можно было судить о наличии и степени выраженности ВАД: при сумме 17–26 баллов у мужчины нет клинических симптомов андрогенного дефицита; при 27–36 имеются слабо выраженные симптомы андрогенного дефицита; при 37–49 имеется среднетяжелый андрогенный дефицит; при сумме > 50 баллов у пациента может быть заподозрен тяжелый клинический андрогенный дефицит. Определение уровня общего тестостерона ( $T_{общ}$ ) проводили в утренней порции венозной крови, полученной натощак из локтевой вены с 7:00 до 11:00 утра. За нижнюю границу нормального значения уровня  $T_{общ}$  крови принимали показатель > 3,46 нг/мл. Для исключения рака предстательной железы всем больным в ходе начального обследования выполнялось определение в крови уровня общего ПСА. Концентрацию общего ПСА в сыворотке крови определяли посредством гетерогенного 2-ступенчатого иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов Enzygum-Test ПСА фирмы Boehringer Mannheim (Германия). Пациенты с уровнем общего ПСА крови > 4 нг/мл в исследование не включались.

Для фармакологической коррекции СНМП/АПЖ применяли препараты различных фармакологических групп, рекомендованные в настоящее время для лечения больных с СНМП/АПЖ:  $\alpha$ -1-адреноблокаторы ( $\alpha$ -1АБ), ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы (5АРИ), препараты растительного происхождения и их комбинации.

Из общего числа пациентов, вошедших в исследование, просто «монотерапию» (только  $\alpha$ -1АБ, только 5АРИ или только препарат растительного происхождения) получали 105 (56,1 %), комбинированную терапию — 82 (43,9 %).

В группе монотерапии ( $n = 105$ ) распределение пациентов в зависимости от назначенных лекарственных препаратов было следующим:

- терапию  $\alpha$ -1АБ (тамсулозин по 0,4 мг/сут ежедневно) получали 40 (38,1 %) пациентов;
- терапию 5АРИ (дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно) получали 35 (33,3 %) больных;

- терапию растительным комплексом (пермиксон по 320 мг/сут ежедневно) получали 30 (28,6 %) больных.

В группе монотерапии СНМП/АПЖ гормональных исследований не проводили, чтобы использовать результаты лечения этих пациентов в качестве контрольной группы ( $n = 105$ ).

Напротив, группа комбинированной терапии ( $n = 82$ ) с точки зрения используемых лекарственных препаратов была гетерогенной. У 40 (48,8 %) больных этой группы применяли стандартную лекарственную комбинацию, состоявшую из  $\alpha$ -1АБ (тамсулозин по 0,4 мг/сут ежедневно) и 5АРИ (дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно). У 42 (51,2 %) пациентов группы комбинированной терапии перед назначением медикаментозного лечения была проведена клиническая и лабораторная оценка андрогенного статуса, в результате чего у этих мужчин был выявлен ВАД. Поэтому лечение этих 42 пациентов с СНМП/АПЖ проводилось в виде комбинации стандартной фармакотерапии (тамсулозин по 0,4 мг/сут + дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно) с препаратом тестостерона ундеканоеатом внутримышечно по 1000 мг 1 раз в 12 нед для коррекции ВАД (рис. 1).

Таким образом, 145 пациентов с СНМП/АПЖ лечились без назначения препаратов тестостерона, а 42 пациентам была дополнительно назначена АЗТ для ликвидации симптомов ВАД. Независимо от примененных схем фармакотерапии лечение во всех группах пациентов с СНМП/АПЖ проводилось в течение 24 мес с мониторингом через 3, 6, 12 и 24 мес. В качестве мониторируемых критериев эффективности различных видов фармакотерапии использовали оценку клинической динамики СНМП (шкала IPSS-QL) и показатель МОСМ. Для оценки безопасности АЗТ дополнительно осуществляли мониторинг уровня общего ПСА крови исходно, через 3, 6, 9, 12 мес АЗТ и через 24 мес после окончания курса АЗТ. Статистическую обработку результатов исследования проводили на IBM-PC



Рис. 1. Распределение пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы по примененным видам медикаментозной терапии ( $n = 187$ )

с помощью систем Excel, XP SP2 на базе стандартной программы Statistica for Windows v. 6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

## Результаты

Наиболее быстрым нормализующим клиническим эффектом в отношении СНМП/АПЖ в режиме монотерапии обладал препарат из группы  $\alpha$ -1АБ, и этот эффект поддерживался на достаточном уровне в течение всего 24-месячного курса фармакотерапии ( $p < 0,05$ ). Достоверное уменьшение суммарного балла по шкале IPSS-QL происходило на фоне приема 5АРИ, однако в отличие от  $\alpha$ -1АБ оно характеризовалось более выраженным положительным эффектом на функцию нижних мочевых путей, хотя и развивалось медленнее ( $p < 0,05$ ). Комбинированная терапия указанными препаратами характеризовалась более быстрым (по сравнению с монотерапией 5АРИ) и в то же время более выраженным (по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -1АБ) клиническим эффектом на СНМП/АПЖ ( $p < 0,05$ ). Наименьшим клиническим эффектом на СНМП/АПЖ обладала монотерапия растительным комплексом (рис. 2).

Монотерапия  $\alpha$ -1АБ оказывала наиболее быстрое положительное воздействие не только на клиническую картину СНМП/АПЖ, но и на МОСМ ( $p < 0,05$ ). Однако достигнутое в ее процессе начальное увеличение МОСМ практически без существенных изменений

сохранялось в течение 24 мес монотерапии, т. е. не имело тенденции к улучшению по мере увеличения длительности монотерапии.

Комбинированная фармакотерапия оказывала более быстрый, чем монотерапия 5АРИ, но неуклонно прогрессирующий в процессе лечения положительный эффект на МОСМ, в отличие от монотерапии  $\alpha$ -1АБ ( $p < 0,05$ ). Монотерапия растительным комплексом не сопровождалась достоверными уродинамическими положительными изменениями с точки зрения влияния на МОСМ ( $p < 0,1$ ) (рис. 3).

У всех 42 пациентов с ВАД и СНМП/АПЖ уже через 3 мес после начала комбинированной терапии, включавшей АЗТ, был ликвидирован лабораторный и клинический андрогенный дефицит. Средний уровень  $T_{\text{общ}}$  крови достоверно увеличился с исходного значения  $2,85 \pm 0,6$  нг/мл до  $5,4 \pm 1,1$  нг/мл ( $3,9-8,3$  нг/мл), в дальнейшем в течение 24 мес комбинированной терапии АЗТ обеспечивала стойкий нормальный уровень  $T_{\text{общ}}$  в крови у всех пролеченных мужчин: через 6 мес средний уровень  $T_{\text{общ}}$  составлял  $6,3 \pm 1,4$  нг/мл, через 12 мес –  $6,4 \pm 1,3$  нг/мл, через 24 мес –  $6,6 \pm 1,6$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Иными словами, в период проведения комбинированной терапии все 42 пациента с выявленным ВАД достоверно находились в эугонадном состоянии в отличие от других 145 больных, вошедших в исследование, которым уровень тестостерона в крови не определяли и результаты терапии которых описаны выше. Результаты лечения пациентов в зависимости от андрогенного статуса представлены на рис. 4 и 5.

Для оценки простатической безопасности АЗТ у больных с СНМП/АПЖ мы использовали динамику уровня общего ПСА крови, которая для всех групп

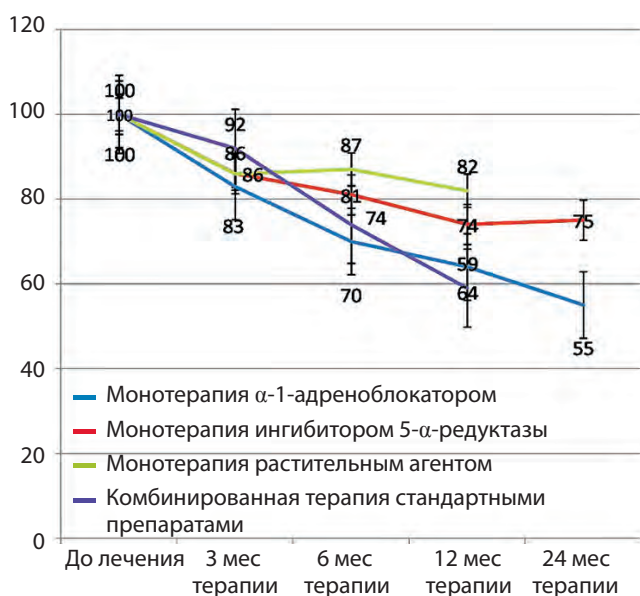


Рис. 2. Влияние различных видов фармакотерапии на степень выраженности симптомов нижних мочевых путей (по шкале IPSS-QL) у больных без андроген-заместительной терапии ( $n = 145$ ). Здесь и на рис. 3–5: цифры обозначают увеличение/уменьшение средних значений исследуемых параметров ( $\pm$  %) по отношению к исходному уровню, взятому за 100 %

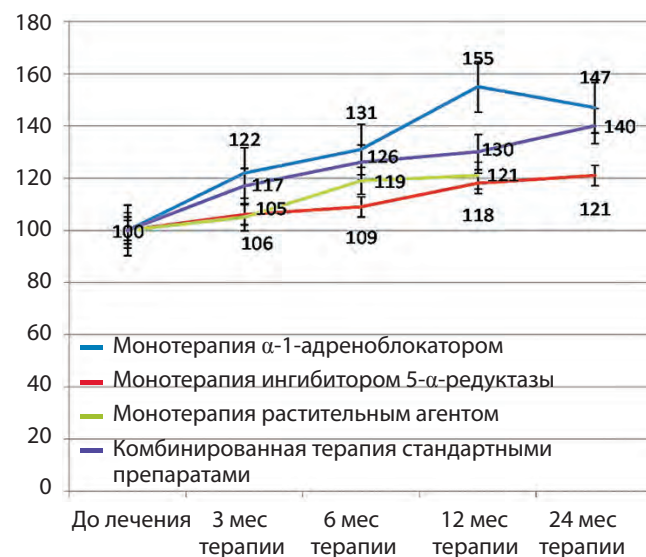


Рис. 3. Влияние различных видов фармакотерапии на максимальную объемную скорость мочеиспускания у больных с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы ( $n = 145$ )

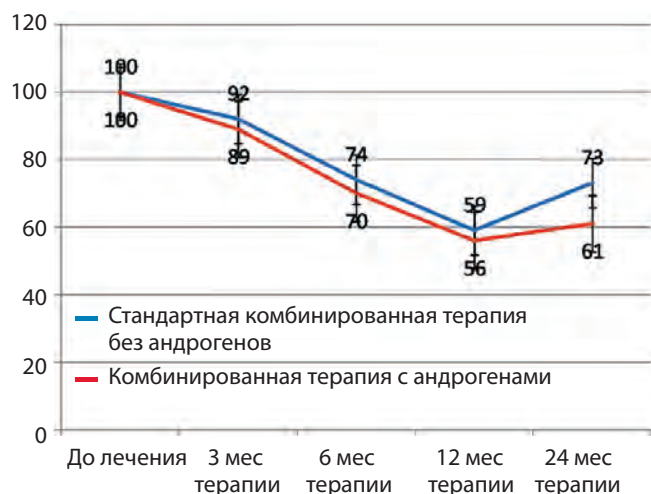


Рис. 4. Динамика выраженности симптомов нижних мочевых путей в ходе комбинированной терапии с андрогенами и без них у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы ( $n = 187$ )

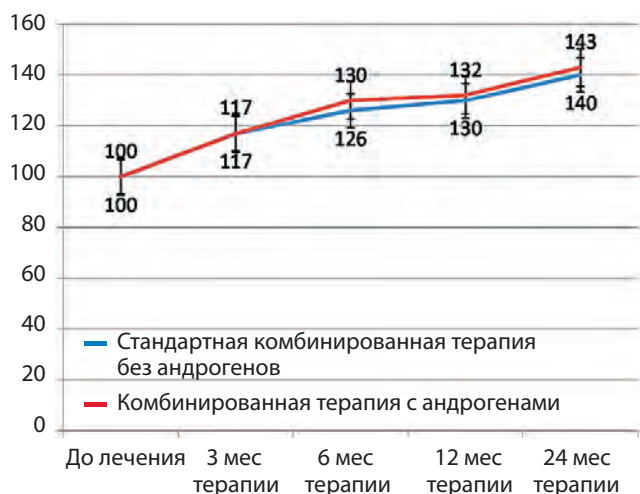


Рис. 5. Динамика максимальной скорости потока мочи в ходе комбинированной терапии с андрогенами и без них у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы ( $n = 187$ )

больных с различными режимами фармакотерапии представлена в таблице.

Как видно из таблицы, терапия тестостерона ундеcanoатом обладает высокой степенью безопасности в отношении риска рака предстательной железы, оцененного по динамике уровня общего ПСА крови, не превышая аналогичные показатели для других стандартных режимов фармакотерапии (монотерапии или комбинированной терапии). При этом за 24 мес применения АЗТ ни одного случая рака предстательной железы выявлено не было.

Как показало сравнительное клиническое исследование, клинико-уродинамическая эффективность стандартной медикаментозной терапии больных с СНМП/АПЖ без учета их андрогенного статуса даже

при правильном выборе препаратов составила в среднем 70,2 %, при этом эффект от монотерапии  $\alpha$ -1АБ составил в среднем 62,7 %, 5АРИ – 78,4 %, растительным агентом – 49,3 % ( $p < 0,05$ ). Наиболее эффективным видом лечения СНМП/АПЖ у мужчин без учета их андрогенного статуса оказалась комбинированная терапия  $\alpha$ -1АБ и 5АРИ, эффективность которой достигала 82,4 % ( $p < 0,05$ ). Однако даже при комбинации проверенных доказательной медициной лекарственных препаратов для лечения СНМП/АПЖ нельзя оказать эффективную патогенетическую помощь – у 10–15 % пациентов на фоне терапии заболевание прогрессирует и переходит в осложненную стадию. По полученным нами данным, у 51,2 % мужчин с СНМП/АПЖ при активном обследовании выявляется ВАД. Комбинированная

Динамика среднего уровня простатического специфического антигена крови у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы, получавших различные режимы фармакотерапии в течение 24 мес ( $n = 187$ )

| Группа фармакотерапии                                                    | Исходно (до лечения) | Через 3 мес               | Через 6 мес                 | Через 12 мес                | Через 24 мес                |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Монотерапия $\alpha$ -1-адрено-блокатором ( $n = 40$ )                   | $3,2 \pm 0,08$       | $3,2 \pm 0,04$            | $2,9 \pm 0,9$               | $3,1 \pm 0,09$ (–3,1 %)     | $3,3 \pm 0,09$ (+3,1 %)     |
| Монотерапия ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы ( $n = 35$ )              | $3,61 \pm 1,21$      | $1,6 \pm 0,7^*$ (–55,0 %) | $1,67 \pm 0,84^*$ (–54,0 %) | $1,71 \pm 0,89^*$ (–52,7 %) | $1,61 \pm 0,84^*$ (–55,3 %) |
| Монотерапия растительным агентом ( $n = 30$ )                            | $3,4 \pm 0,11$       | $3,2 \pm 0,3$ (–5,8 %)    | $3,35 \pm 0,2$ (–6,9 %)     | $3,3 \pm 0,17$ (–2,8 %)     | $3,56 \pm 0,2$ (+1,1 %)     |
| Комбинированная терапия без андроген-заместительной терапии ( $n = 40$ ) | $2,8 \pm 0,13$       | $1,6 \pm 0,2^*$ (–42,8 %) | $1,5 \pm 0,14^*$ (–46,2 %)  | $2,1 \pm 0,14^*$ (–17,9 %)  | $1,8 \pm 0,16^*$ (–28,6 %)  |
| Комбинированная терапия с андроген-заместительной терапией ( $n = 42$ )  | $2,8 \pm 0,13^*$     | $2,5 \pm 0,17$ (–5,8 %)   | $1,8 \pm 0,2^*$ (–35,7 %)   | $1,6 \pm 0,14^*$ (–42,8 %)  | $1,5 \pm 0,17^*$ (–46,4 %)  |

\*Различие статистически достоверно при сравнении показателей с исходным значением общего простатического специфического антигена ( $p < 0,05$ ).

терапия с дополнительной АЗТ тестостерона ундеcanoатом показала достоверно более выраженный клинко-уродинамический эффект у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ по сравнению со стандартной терапией любыми препаратами в любом режиме больных без учета их андрогенного статуса ( $p < 0,05$ ). Кроме того, АЗТ, назначенная по показаниям пациентам с СНМП/АПЖ для ликвидации андрогенного дефицита, продемонстрировала высокую степень простатической безопасности. Таким образом, в настоящее время для повышения эффективности фармакотерапии СНМП/АПЖ у мужчин целесообразно проведение у них гормонального скрининга на ВАД, коррекция которого обладает высокой клинко-уродинамической эффективностью, не приводя к повышению риска возникновения рака предстательной железы при непрерывном лечении в течение 24 мес.

## Заключение

Настоящее исследование показало высокую клинко-уродинамическую эффективность и безопасность комбинации стандартных препаратов с АЗТ у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ, что позволяет оказывать медикаментозное влияние, максимально приближенное к патогенетической терапии СНМП/АПЖ. Данный вывод позволяет рекомендовать более активное выявление ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ с последующим назначением инъекционного препарата тестостерона ундеcanoата, эффективность и безопасность которого в течение 24 мес также доказаны в ходе настоящего исследования. Только междисциплинарный подход, основанный на учете андрогенного статуса каждого пациента с СНМП/АПЖ, позволит существенно оптимизировать и повысить эффективность современной фармакотерапии такой распространенной возраст-ассоциированной гендерной мужской проблемы, как СНМП/АПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А., Апетов С. С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? Экспериментальная и клиническая урология 2013;(4):40–8. [Kalinchenko S. Yu., Tuzikov I. A., Apatow S. S. et al. Androgens and SNMP: of the male gender or the unsolved problem of both sexes? Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2013;(4):40–8. (In Russ.).]
2. Попков В. М., Братчиков О. И., Блумберг Б. И. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточного обновления и эндокринных клеток при заболеваниях предстательной железы. Тихоокеанский медицинский научно-практический журнал 2011;(1):29–33. [Popkov V. M., Bratchikov O. I., Blumberg B. I. The clinical and diagnostic value of markers of cell renewal and endocrine cells in the prostate. Tikhookeanskiy meditsinskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal = Pacific Medical Scientific-Practical Journal 2011;(1):29–33. (In Russ.).]
3. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D. G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. Rev Urol 2010;12(4):157–80.
4. Hafez B., Hafez E. S. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. Arch Androl 2004;50(2):45–68.
5. Shighara K., Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. Korean J Urol 2011;52(10):657–63.
6. Братчиков О. И., Шумакова Е. А., Хмарук А. П., Михайлов Д. В. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы. Человек и его здоровье 2011;(3):34–41. [Bratchikov O. I., Shumakova E. A., khmaruk A. P., Mikhailov D. V. Optimization of methods of medical treatment of patients with prostate cancer. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health 2011;(3):34–41. (In Russ.).]
7. Братчиков О. И., Тюзиков И. А., Шумакова Е. А. и др. Клинико-эпидемиологические корреляции возрастного андрогенного дефицита и СНМП/АПЖ у мужчин. Человек и его здоровье 2014;(4):40–5. [Bratchikov O. I., Tuzikov I. A., Shumakova E. A. et al. Clinical and epidemiologic correlations of androgen deficiency and Luts/API in men. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health 2014;(4):40–5. (In Russ.).]
8. Корнеев И. А., Глазнева С. Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 49–50. [Korneev I. A., Glaznev S. Yu. Testosterone levels and disorders of urination in patients with benign prostatic hyperplasia. Proceedings of the IV Russian Congress «Men's health». Moscow, 2008. Pp. 49–50. (In Russ.).]
9. Тюзиков И. А., Братчиков О. И., Михайлов Д. В. и др. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. Тихоокеанский медицинский журнал 2016;(1):14–8. [Tuzikov A. I., Bratchikov O. I., Mikhailov D. V. et al. The role of androgen deficiency in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2016;(1):14–8. (In Russ.).]
10. Haider A., Gooren L. J., Padungtod P., Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. Andrologia 2009;41:7–13.
11. Братчиков О. И., Тюзиков И. А., Шумакова Е. А. и др. Влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса. Человек и его здоровье 2015;(1):10–7. [Bratchikov O. I., Tuzikov I. A., Shumakova E. A. The effect of different regimes of drug therapy on prostate volume and residual urine in men with Luts/API depending on their androgenic status. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health 2015;(1):10–7. (In Russ.).]
12. Bratchikov O., Hambaryan A. Is the obstructive uropathy a sequence of vascular disorders in patients with BPH? European urology supplements. 23 Annual EAU Congress. Milan, 2008.
13. Karazindiyanoğlu S., Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. Aging Male 2008;11(3):146–9.
14. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. et al. Androgens and bladder



outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 2008;101:1542–6.

15. Lee J.H., Kim Y., Park Y.W., Lee D.G. Relationship between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and total serum testosterone level in healthy middle-aged eugonadal men. *J Sex Med* 2014;11(5):1309–15.

16. Maserejian N.N., Chen S., Chiu G.R. et al. Treatment Status and Progression or Regression of Lower Urinary Tract Symptoms among Adults in a General Population Sample. *J Urol* 2013. pii: S0022–5347(13) 04861–1. DOI: 10.1016/j.juro. 2013.07.005.

17. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы в лечении пациентов АПЖ

с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность. *Consilium Medicum* 2012;(7):10–8.

[Kalinchenko S.Yu., Tuzikov I.A., Grekov E.A. et al. Combination therapy with androgens and inhibitors of 5- $\alpha$ -reductase in the treatment of patients APR with age-related hypogonadism: expediency, efficiency and safety. *Consilium Medicum* 2012;(7):10–8. (In Russ.)].

18. Коган М.И., Савзиханов Р.Т. Влияние андрогензаместительной терапии на симптомы нижних мочевых путей. Материалы Международного конгресса по андрологии. Сочи; Дагомыс, 2009. С. 133–4.

[Kogan M.I., Saviano R. T. Influence androgenzamestitelnoy therapy on lower urinary tract symptoms. *Proceedings of the International Congress of andrology.*

Sochi, Dagomys, 2009. Pp. 133–4. (In Russ.)].

19. Коган М.И., Сигаев А.В., Киреев А.Ю., Митусов В.В. Влияние гипогонадизма на эффективность трансуретральной резекции простаты при доброкачественной гиперплазии простаты. Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Мужское здоровье в Сибири». Томск, 2011. С. 30–2. [Kogan M.I., Sigaev A.V., Kireev A.Yu., Mitusov V.V. Effect of hypogonadism on the effectiveness of transurethral resection of the prostate in benign hyperplasia of the prostate. *Materials of the regional scientific-practical conference with international participation «Men's health in Siberia».* Tomsk, 2011. Pp. 30–2. (In Russ.)].

## Возможности тестирования процессов митоза и мейоза женских и мужских половых клеток

Л.Ф. Курило, С.Ш. Хаят

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

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

Количественный анализ состава незрелых половых клеток, их патологии в митозе и мейозе (из эякулята, яичника эмбрионов и плодов млекопитающих, биоптатов гонад или их фрагментов от секционного материала) как информативный метод необходимо внедрять в практику диагностики андрологических и гинекологических клиник, при обследовании пациентов, в экспериментальные исследования. Разработку количественного анализа состояния митоза и женского мейоза начинали на экспериментальных животных и гонадах плодов от спонтанных или медицинских абортот.

**Ключевые слова:** половые клетки, ооциты, сперматоциты, оогенез, сперматогенез, митоз, мейоз, профазы, метафазы, анафазы, телофазы, хромосомы, конъюгация, дегенерация

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-28-37

### Testing of mitosis and meiosis in female and male gametes

L.F. Kurilo, S.Sh. Khayat

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

Method of quantitative evaluation of the immature germ cells, their pathology in mitosis and meiosis (in semen, embryo and fetal ovaries, of gonad biopsies or fragments of sectioned material) is informative method and should be introduced into the clinical practice in andrology and gynecology and fundamental research. Quantitative analysis of mitosis and female meiosis development was initiated on experimental animals and fetal gonads from spontaneous or therapeutic abortions.

**Key words:** germ cells, oocytes, spermatocytes, oogenesis, spermatogenesis, mitosis, meiosis, prophase, metaphase, anaphase, telophase, chromosomes, conjugation, degeneration

#### Введение

Половые клетки — единственные из более чем 230 типов клеток многоклеточного организма, из которых при оплодотворении развивается новый организм. Исследование наследственных (Н) заболеваний половой системы (ЗПС) имеет свою специфику, так как наследственная, как и иная форма ЗПС, в отличие от патологии других систем организма, должна оцениваться не только ущербом здоровью конкретного пациента, но и влиянием заболевания на его половые клетки и фертильность, на здоровье потомства. Поэтому необходимы дальнейшая разработка и использование в медицинской практике методов оценки состояния половых клеток, их митоза и мейоза как для диагностики, так и для профилактики наследственных ЗПС.

Эволюционно закреплено, что наиболее жизнеспособными являются организмы, развивающиеся вследствие полового процесса, оплодотворения при участии 2 половых клеток (гамет) разного пола. Каждая из них вносит в потомство свой уникальный генотип, который «обновляется» в каждой гамете при прохождении ею

процесса дифференцировки от первичной половой клетки (ППК) до зрелой, готовой к оплодотворению гаметы. Длительный и многостадийный гаметогенез (как для женских, так и для мужских гамет, для оогенеза и сперматогенеза соответственно) направлен на прохождение в гаметах уникального процесса обмена участками между материнской и отцовской гомологичными хромосомами (рекомбинация материала гомологичных хромосом при кроссинговере на стадии пахитены профазы I мейоза). Затем при 2 последовательных делениях мейоза каждая из гомологичных родительских хромосом (в анафазе I мейоза) и хроматиды (в анафазе II мейоза) расходятся от экваториальной пластинки к противоположным полюсам независимо от направления к тому или иному полюсу других хромосом и хроматид. Такая неоднократная рекомбинация хромосом (генома) между дочерними клетками в 1-м и 2-м делениях мейоза обеспечивает в каждом поколении гамет, в каждом геноме каждой половой клетки формирование уникального набора генов от геномов обоих родителей, что повышает жизнеспособность

и приспособляемость к меняющимся условиям обитания нового развивающегося организма.

Половые клетки обособляются от соматических на ранних стадиях развития. У 14–15-дневного эмбриона человека выявлены ППК, характеризующиеся наличием гликогена и высокой активностью щелочной фосфатазы [1]. Из области эпибласта они мигрируют пассивно (по развивающимся сосудам) и активно (амебоидное перемещение с помощью хемотаксиса) к зачаткам гонад (половым валикам). Последние формируются на вентральной стороне мезонефроса (первичной почки) из мезотелия. По гистологической структуре яички отличаются от яичников (различия вследствие дифференцировки по полу) уже к 16-й постсомитной стадии (т. е. после 3-й недели развития). В процессе миграции ППК к половым валикам и последующей дифференцировки гамет, заселивших гонады, и ППК, и гонии — следующий этап их развития (в гонаде) — делятся митозом, формируя определенный запас гамет в гонадах.

В яичниках у 4-месячных плодов человека при нормально протекающей беременности формируется резерв — 2–7 млн половых клеток [2, 3] (ооцитов в диплоте профазы I мейоза, заключенных в примордиальные фолликулы). При наступлении полового созревания человека циклически из этого резерва по несколько фолликулов с заключенными в них ооцитами будут вступать в дальнейший рост и созревание для овуляции (одного из созревающих ооцитов) и дегенерации или трансформации в гормонопродуцирующие структуры (желтые и белые тела) остальных растущих ооцитов. Таким образом, для формирования необходимого резерва половых клеток и в яичниках, и в яичках необходима пролиферация гониев. Разница заключается лишь в том, что резерв половых клеток в яичниках формируется антенатально у плода женского пола, с помощью митозов оогониев, а расходуется (через мейотические преобразования ооцитов 1 и 2) с периода половой зрелости (рис. 1); в яичках у плода мужского пола формируется определенный запас гамет, но лишь в половозрелом

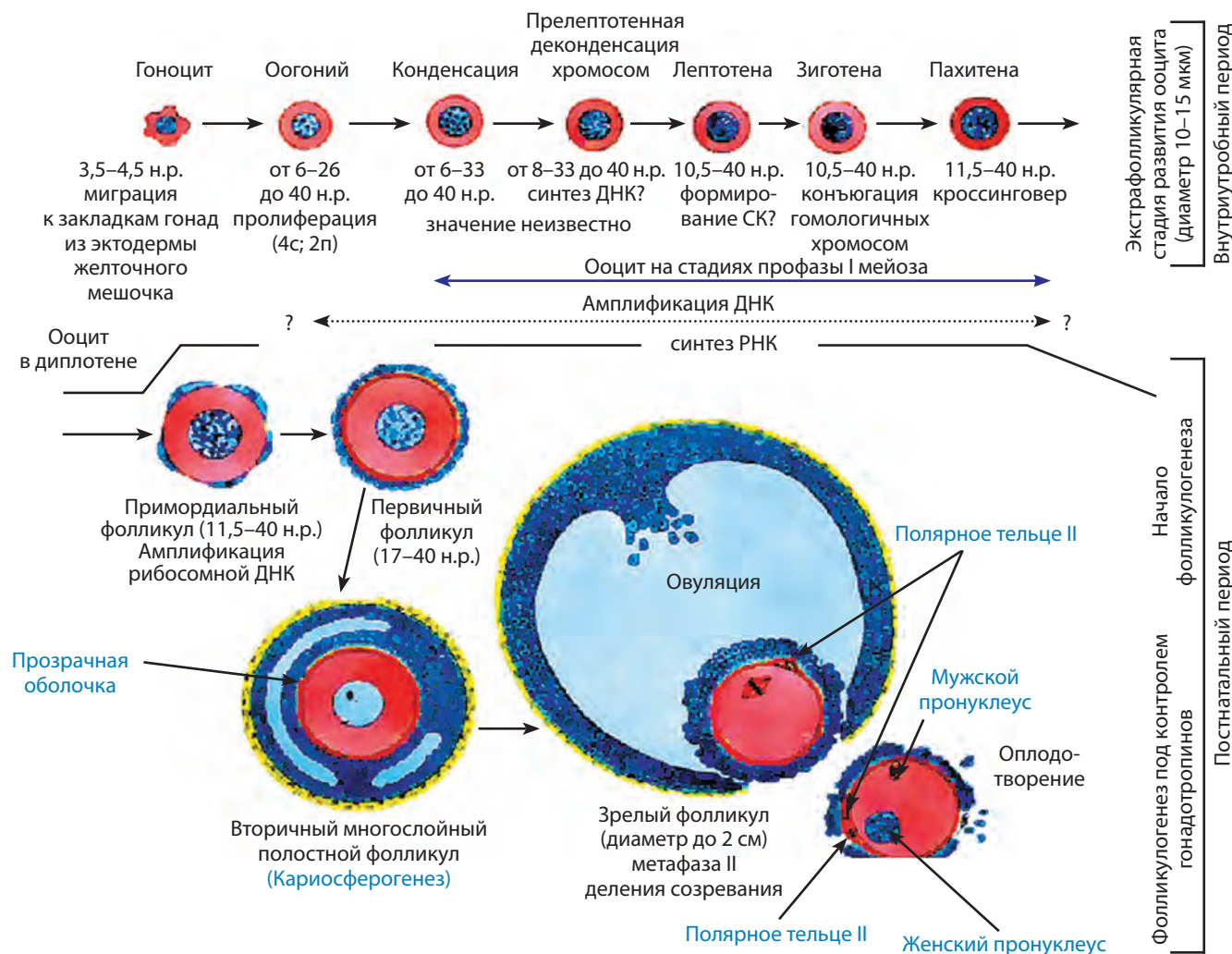


Рис. 1. Хронология и динамика оогенеза человека (Курило Л.Ф., 1983)

организме регулярно в митоз вступают определенные типы гониев, которые после деления митозом переходят в сперматоциты I, вступающие в профазу мейоза I. После профазы мейоза I проходят метафаза, анафаза и телофаза I мейоза, после чего — метафаза, анафаза и телофаза II мейоза, сменяющиеся спермиогенезом, формируются сперматиды, дифференцирующиеся в сперматозоиды (рис. 2).

Результаты количественного анализа митотической активности половых клеток могут свидетельствовать о неблагополучии условий обитания субъекта, о наличии в его организме аномалии регуляции пролифера-

ции в гаметях или, наоборот, об эффективном влиянии терапии (или изменений условий обитания, устранения профессиональных или иных вредных факторов и др.) и о пребывании половых клеток в физиологических условиях для их дальнейших этапов дифференцировки и участия в оплодотворении. Однако нарушение прохождения клеткой митоза (т. е. процесса формирования пула, резерва половых клеток в гонадах, что необходимо для рождения новых поколений) индуцирует различные последствия: блок митоза на его определенных стадиях, что приводит к снижению оптимального числа гамет в организме и бесплодию; формирование гамет

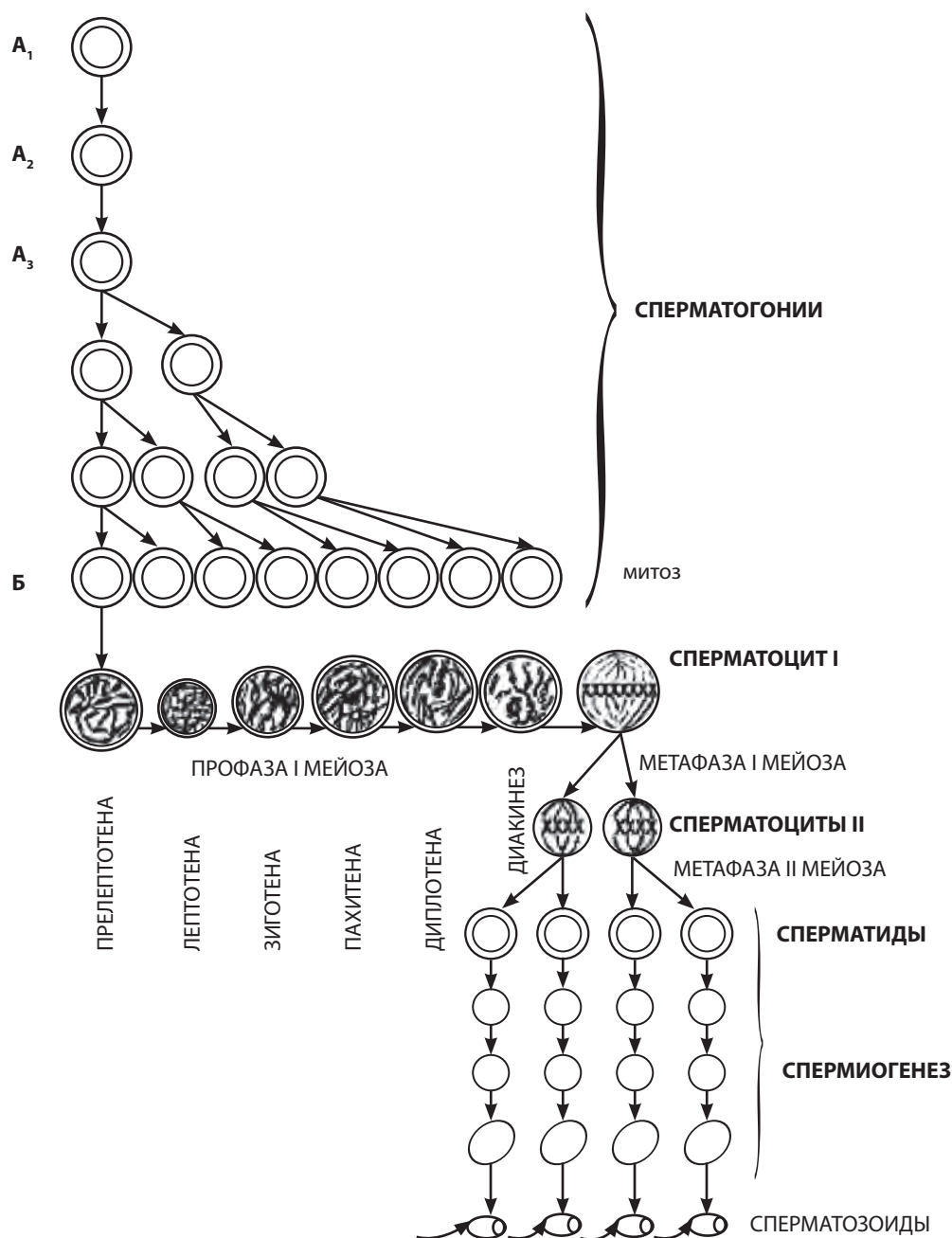


Рис. 2. Схема сперматогенеза человека (Курило Л.Ф., 1989 г.)



с генными или хромосомными мутациями (числовыми и структурными). Наиболее опасными являются такие мутации, которые не приводят к гибели самой гаметы и сохраняют ее жизнеспособность и участие в оплодотворении. Это является одной из причин развития ребенка с генной или хромосомной патологией. То есть поражение гамет (в том числе через митоз или мейоз с патологией) является наиболее опасным для организма, потомства и вида в целом.

Использование количественного анализа патологии митоза и мейоза гамет (оогониев и сперматогониев, ооцитов и сперматозоидов) должно стать одним из методов тестирования повреждающих факторов и условий обитания, расшифровки механизмов бесплодия, формирования патозооспермии.

Классификацию патологических митозов соматических клеток разработал и предложил к использованию проф. И.А. Алов [4, 5]. Затем представления о развитии патологии митоза соматических клеток были расширены в исследованиях этого процесса при некоторых формах онкологических заболеваний [6, 7], а также в экспериментах по воздействию на клетки в системе *in vitro* и *in vivo* различными соединениями [8–14]. Но информация о механизмах индукции патологии митоза и мейоза гамет крайне фрагментарна. Судьба патологически делящихся гамет практически не определена и во многом зависит от степени поражения ахроматинового аппарата, самих генов и хромосом, от длительности пребывания таких гамет в состоянии нарушенного митоза или мейоза. В норме число гамет в дегенерации (в том числе находящихся в митозе или мейозе) невелико до стадии зиготены и они представлены единичными интерфазными или делящимися гаметами (гониями или цитами). Подавляющее число гамет в дегенерации в нормальных гонадах представлены клетками на стадиях зиготены и пахитены, а затем диплотены профазы I мейоза. Это объяснимо теми событиями, которые происходят при конъюгации и кроссинговере, — разрывом участков хромосом с последующим их соединением. При этом именно на данных стадиях наиболее активно функционирует система восстановления (репарации) разрывов [15]. После этих событий при процессе образования фолликула вокруг ооцитов в диплотене также определенная часть этих ооцитов переходит в дегенерацию. Индуцирует ли сам процесс фолликулообразования дегенерацию некоторых ооцитов или это является проявлением последствий недостаточного восстановления ооцитов после кроссинговера хромосом — вопрос, ожидающий решения.

В настоящее время исследования по тестированию гаметотоксического и гонадотоксического эффектов факторов остаются на стадии изучения [16–18]. Разработаны и функционируют эпидемиологические, клинические и экспериментальные подходы к их выявлению. Анализируются многие этапы репродуктивного

процесса в мужском и женском организмах, но данные исследования не охватывают оогенез и сперматогенез, митоз и мейоз гамет [16–18]. Существуют единичные сообщения о норме и нарушениях хронологии и динамики этих многостадийных и длительных по времени, существенных процессов дифференцировки гамет. Нами выполнены серии количественных исследований хронологии, динамики преобразований структур дифференцирующихся женских и мужских гамет, последовательных стадий оогенеза и сперматогенеза (в том числе митоза и мейоза) у человека, коровы, мыши, крысы, зеленой мартишки в норме и при воздействии некоторых физических и химических факторов. При этом мы не только установили последовательность морфологических преобразований хромосом и других компонентов ядер гамет на разных стадиях, но и разработали критерии и систему оценки состояния гамет и их структур, процессов дифференцировки (некоторых стадий, в том числе митоза и мейоза) и создали возможность оценки этих процессов и их нарушений: хронология всех последовательных стадий дифференцировки женских и мужских гамет, динамика фолликулообразования, спермиогенеза и др., дегенерация гамет. Установлено, что введение в определенные сроки беременности мышам или крысам ТиоТЭФ, окситетрациклина, алкоголя, никотина или 17- $\beta$ -эстрадиола приводит к снижению резерва половых клеток у потомства I поколения. Выявлено, что гоноциты и гонии, особенно митотически делящиеся, являются более чувствительными к повреждающим факторам. Более того, все используемые нами агенты оказывали на гаметы плодов пролонгированное повреждающее действие. Последнее проявляется у эмбрионов или плодов не только при введении беременным самкам этого фактора, но и через различные интервалы времени после его введения. Например, выявлено снижение числа овулирующих яйцеклеток у половозрелого потомства мышей, при беременности которыми их матерям вводили окситетрациклин (в терапевтической дозе). В сперматогенезе потомства мужского пола отмечено нарушение метафаз, ана-/телофаз гониев (табл. 1–3) [13, 14, 18–25]. Это свидетельствует о необходимости более широкого исследования именно гаметотоксических свойств повреждающих факторов (в первую очередь эффекта их на митоз и мейоз), включающих мутагенный и более общие гамето- и гонадотоксический эффекты [13, 14, 18–25].

Результаты этих исследований позволили расширить критерии оценки состояния митоза гамет при диагностических исследованиях и тестировании повреждающего воздействия различными факторами на митоз и мейоз половых клеток, формирование половых желез, а также совершенствовать профилактические мероприятия, направленные на защиту половых клеток от повреждающих воздействий в целях сохранения здоровья будущих поколений, поскольку оно во многом



Таблица 1. Количественные характеристики состава половых клеток в яичках эмбриона и плода человека (Хилькевич, Курило, 1992)

| Возраст эмбриона, нед | Число исследованных эмбрионов | Доля половых клеток, % от общего числа клеток семенных тяжей (канальцев) | Доля от общего числа подсчитанных половых клеток, % |                            |                        | Доля патологических митозов, % от общего числа митозов половых клеток | Диаметр ядра половых клеток, мкм |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                       |                               |                                                                          | преплетенная конденсация хромосом                   | дегенерация половых клеток | митозы половых клеток  |                                                                       |                                  |
| 6–7                   | 11                            | 3,7 ± 0,4 <sup>a</sup>                                                   | 2,5 ± 0,8                                           | 3,3 ± 1,5                  | 8,4 ± 2,2 <sup>f</sup> | 26,0 ± 11,3                                                           | 8,1 ± 0,1                        |
| 7,5–9,0               | 7                             | 7,3 ± 1,2 <sup>b</sup>                                                   | 4,3 ± 1,7                                           | 5,7 ± 1,6                  | 1,6 ± 0,6 <sup>g</sup> | 20,6 ± 4,0                                                            | 8,3 ± 0,1                        |
| 10–11                 | 4                             | 12,7 ± 1,2 <sup>c</sup>                                                  | 14,2 ± 6,0                                          | 4,9 ± 2,5                  | 0,3 ± 0,3              | 25,0                                                                  | 8,2 ± 0,2                        |
| 14–16                 | 4                             | 16,4 ± 1,0 <sup>d</sup>                                                  | 5,0 ± 1,5                                           | 5,8 ± 3,3                  | 0,4 ± 0,3              | 0                                                                     | 8,0 ± 0,1                        |
| 18–20                 | 3                             | 14,1 ± 1,0                                                               | 5,5 ± 2,0                                           | 5,1 ± 1,0                  | 0,2 ± 0,1              | 0                                                                     | 8,2 ± 0,2                        |
| 21–24                 | 5                             | 12,3 ± 1,2 <sup>e</sup>                                                  | 2,6 ± 0,4                                           | 6,7 ± 2,1                  | 0,05 ± 0,05            | 0                                                                     | 8,3 ± 0,1                        |
| 32                    | 1                             | 13,4                                                                     | 3,0                                                 | 2,6                        | 0                      | 0                                                                     | 8,9 ± 0,1                        |

Примечание. Различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) между a и b, b и c, c и d, d и e, f и g.

Таблица 2. Нарушение пролиферации оогониев плодов человека 6–10 нед развития после инкубации яичников *in vitro* с окситетрациклином или 17β-эстрадиолом ( $M \pm m$ ) (Курило и соавт., 1985)

| Воздействие                           | Число исследованных яичников | Количество оогониев среди подсчитанных половых клеток, % | Доля митотически делящихся оогониев среди всех оогониев, % | Количество метафаз среди всех делящихся оогониев, % | Количество анафаз и телофаз среди всех делящихся оогониев, % | Доля патологических митозов среди всех делящихся оогониев, % |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Контроль                              | 10                           | 94,0 ± 1,45                                              | 2,51 ± 0,42                                                | 52,20 ± 8,05                                        | 27,80 ± 9,18                                                 | 28,50 ± 5,54                                                 |
| Окситетрациклин 1000 мкг/мл, 4 ч, $p$ | 3                            | 91,80 ± 1,00<br>0,1                                      | 1,09 ± 0,33<br>< 0,05                                      | 67,46 ± 25,72<br>0,1                                | 10,32 ± 5,21<br>0,1                                          | 43,65 ± 28,18<br>0,1                                         |
| Окситетрациклин 10 мкг/мл, 4 ч, $p$   | 5                            | 95,64 ± 1,72<br>0,1                                      | 5,40 ± 1,48<br>0,1 > $p$ > 0,05                            | 63,80 ± 11,74<br>0,1                                | 18,58 ± 5,13<br>0,1                                          | 26,20 ± 7,2<br>0,1                                           |
| 17β-эстрадиол, 10 мкг/мл, 4 ч, $p$    | 6                            | 97,38 ± 0,61<br>< 0,05                                   | 3,47 ± 0,44<br>0,1                                         | 70,22 ± 9,3<br>0,1                                  | 7,52 ± 4,03<br>0,1 > $p$ > 0,05                              | 48,04 ± 6,62<br>< 0,05                                       |

Таблица 3. Показатели митотического режима оогониев в яичниках плодов мышей в экспериментах с окситетрациклином *in vivo* и *in vitro* ( $M \pm m$ ) (Игнатьева, Курило, 1984)

| Условия эксперимента           | Число половых клеток | Доля половых клеток от общего числа всех подсчитанных клеток, % | Доля митозов среди оогониев, % | Доля среди митозов оогониев, % |                     |            |            |                  |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|------------|------------|------------------|
|                                |                      |                                                                 |                                | патологические митозы          | атретические митозы | профаза    | метафаза   | анателофаза      |
| <i>In vivo</i> : контроль (6)  | 6102                 | 22,5 ± 2,1                                                      | 33,0 ± 2,1                     | 5,6 ± 0,4                      | 2,8 ± 0,6           | 55,0 ± 3,1 | 37,9 ± 3,0 | 4,2 ± 1,0        |
| опыт (4)                       | 3831                 | 21,1 ± 2,1                                                      | 28,0 ± 4,2                     | 13,7 ± 2,8                     | 6,7 ± 1,5           | 56,8 ± 5,1 | 30,1 ± 3,6 | 5,7 ± 2,4        |
| $p$                            |                      | > 0,1                                                           | > 0,1                          | < 0,05                         | < 0,05              | > 0,1      | > 0,1      | > 0,1            |
| <i>In vitro</i> : контроль (3) | 2603                 | 23,4 ± 3,4                                                      | 35,4 ± 4,3                     | 5,8 ± 0,4                      | 1,7 ± 0,2           | 65,5 ± 2,9 | 31,2 ± 3,5 | 1,9 ± 0,2        |
| опыт (3)                       | 2376                 | 21,3 ± 3,5                                                      | 34,5 ± 2,5                     | 13,7 ± 0,9                     | 4,9 ± 1,4           | 63,5 ± 2,1 | 29,7 ± 2,8 | 3,1 ± 0,5        |
| $p$                            |                      | > 0,1                                                           | > 0,1                          | < 0,002                        | 0,05 < $p$ < 0,1    | > 0,1      | > 0,1      | 0,05 < $p$ < 0,1 |

Примечание. В скобках — число плодов.

зависит именно от состояния гамет родителей [13, 14, 18, 19, 25].

У эмбриона и плода человека при формировании половых желез (яичников или яичек) мигрирующие

в них из эпибласта ППК несколько раз делятся митозом, затем хронология их дальнейшей дифференцировки зависит от пола эмбриона. У эмбрионов женского пола в яичниках половые клетки после завершения



последнего митоза, премейотического синтеза ДНК (в прелептотене, перед лептотеной) переходят в мейоз. Профаза I мейоза, в отличие от профазы митоза, — длительный, многостадийный процесс, состоящий из прелептотены, лептотены, зиготены, пахитены, диплотены, диктиотены [19, 26]. Нами количественным методом у плодов женского пола выявлена хронология и динамика оогенеза и показано реальное существование и функционирование стадий прелептотенной конденсации и деконденсации хроматина у человека, коровы, крысы, мыши. У эмбрионов/плодов женского пола на стадии диплотены мейоз останавливается и возобновляется лишь при наступлении полового созревания (т. е. в среднем через 11–13 лет у человека) [19–23, 26].

У эмбрионов мужского пола все, кроме прелептотены, стадии профазы I мейоза в гаметах начинают формироваться в половозрелый период [24]. У человека, как и у большинства видов млекопитающих, существует четкая разница по хронологии протекания стадий профазы I мейоза между эмбрионами и плодами женского и мужского пола [19, 26].

При половом созревании наступает диакинез, далее — метафаза I мейоза, анафаза I мейоза и телофаза I мейоза, что обеспечивает образование 2 клеток из 1 ППК (ооцита I или сперматоцита I). В сперматогенезе образующиеся сперматоциты 2 (вторичные) равноценны, в делении II мейоза из каждого из них формируются 2 равноценные сперматиды. При оогенезе из ооцита I формируются ооцит 2 (вторичный) и 1-е полярное тельце (с минимальным количеством цитоплазмы вследствие неравного деления цитоплазмы между ними). После короткой и практически не идентифицируемой профазы II мейоза наступает метафаза II мейоза, затем анафаза II и телофаза II, при которых ооцит делится на яйцеклетку и 2-е полярное тельце (1-е полярное тельце также может разделиться на 2 клетки крайне малого размера, нежизнеспособные).

Прохождение (формирование) гамет через многостадийную профазу I мейоза (прелептотена, лептотена, зиготена, пахитена, диплотена), затем диктиотену и диакинез, метафазу I, анафазу I, телофазу I, метафазу II, анафазу II и телофазу II могут быть нарушены вследствие аномалии конденсации хромосом, их конъюгации и кроссинговера, при нарушении формирования веретена деления или расхождения центриолей, центромера, при нарушении цитотомии в телофазе I или II, приводящем к формированию двух- или четырехъядерных сперматид. Нарушение этих стадий можно выявлять с помощью количественного исследования состава дифференцирующихся гамет, проходящих через вышеперечисленные стадии мейоза [13, 14, 18, 23, 24, 27].

#### Материалы и методы

Способ исследования митоза и мейоза мужских и женских половых клеток (у человека, представителей

разных видов животных и растений), анализ патологических форм митоза и мейоза проводят на экспериментальных животных, на аутопсийном материале (после смерти) или биоптатах яичка или коркового отдела яичника (получаемых строго по медицинским показаниям) [13–15, 22–25, 27–34], на гистологических препаратах (срезах биоптата) фрагментов гонад или готовят клеточную взвесь из ткани и раскапывают осадок (после центрифугирования) на предметные стекла, формируя на их поверхности расплавленные цельные (не на срезах) половые клетки. После их окрашивания переходят к выполнению количественного анализа митоза и/или мейоза гамет. Анализ митотически и мейотически делящихся гамет проводят с помощью светового микроскопа при увеличении  $\times 400$ . Идентифицируют и подсчитывают на каждом 3-м срезе общее число клеток, среди них — число гамет в митозе или мейозе, а затем определяют долю делящихся митозом или мейозом половых клеток и из их числа — клетки на каждой стадии соответствующего деления (из общего числа отмеченных митозов или мейозов гамет), а также наличие патологических форм деления (в сумме и отмечая каждую форму патологии отдельно). Профаза в митозе гамет короткая, затем идут метафаза, анафаза и телофаза, приводящие к образованию 2 дочерних клеток. По окончании подсчета вычисляют каждую форму аномалии разных стадий митоза от общего числа всех половых клеток, от общего числа митозов гамет (в процентах от общего числа подсчитанных сперматогониев или оогониев и от общего числа их митозов). Сравнивая с контрольными индексами (полученными либо в наших исследованиях, либо по данным собственных исследований контрольного материала самими исполнителями), определяют пролиферативную (митотическую) активность мужских или женских половых клеток (сперматогониев или оогониев), а также различные формы их нарушения (учитывая все характеристики их патологических форм). Различают следующие показатели при анализе митоза и его патологии: профазу, метафазу, анафазу, телофазу. Патологические формы митоза: отставание одной/нескольких хромосом в метафазе, анафазе, телофазе, рассеивание хромосом, мосты хромосом в анафазе, телофазе, многополюсный митоз, звезды-метафазы, колхициновый митоз (хромосомы сгруппированы все вместе на 1 из 2 полюсов делящейся митозом клетки).

При анализе мейоза отмечают наличие/отсутствие блока предпахитенных стадий профазы I мейоза (прелептотены, лептотены, зиготены), процесс конъюгации гомологичных родительских хромосом (в зиготене, с помощью синаптонемного комплекса (СК)) и затем их расхождение (после кроссинговера, в пахитене и диплотене) профазы I мейоза по формированию и состоянию высокоспециализированной структуры СК (на световом или ультраструктурном уровнях) [15, 28–30].



Нередко происходит нарушение анафазы или телофазы I и II мейоза. Эти формы патологии деления гамет определяются по наличию двух- или четырехъядерных сперматоцитов 2 или сперматид. Наличие таких форм патологии в женских гаметах не выявляется, возможно только отмечать наличие двухъядерных ооцитов в периоде их созревания [19, 26]. Все эти формы патологии мейоза следует отмечать (каждую в отдельности) при проведении количественного подсчета (при анализе патологии мейоза) соотношения половых клеток на каждой стадии их развития. Результаты такого количественного анализа состояния многостадийного процесса мейоза в женских и мужских гаметах информативны при изучении действия повреждающих эндогенных и экзогенных факторов не только на гаметы человека, но и разных видов животных. После этого определяют долю делящихся в мейозе половых клеток (сперматоцитов или ооцитов первичных и вторичных) и из их числа — клетки на каждой стадии, фазе деления мейоза и из общего числа отмеченных в мейозе I и II гамет, а также наличие патологических форм деления (отдельно отмечая каждую форму патологии). В оогенезе идентифицируют также стадию диктиотены и кариосферу [19, 26].

По окончании подсчета от общего числа всех подсчитанных половых клеток на разных стадиях их развития и гамет на каждой конкретной стадии мейоза (в процентах от общего числа подсчитанных половых клеток) вычисляют каждую форму аномалии разных стадий мейоза. Сравнивая с контрольными индексами, определяют мейотическую активность мужских или женских половых клеток (сперматоцитов или ооцитов), индекс патологических форм мейоза (в сумме от всей патологии мейоза) и индекс каждой формы нарушения мейоза (учитывая все характеристики его патологических форм). При анализе мейоза и его патологии различают следующие показатели: профазы I мейоза (прелептотена, лептотена, зиготена, пахитена, диплотена, диктиотена), диакинез, метафазы I и II мейоза, анафазы I и II мейоза, телофазы I и II мейоза; патологические формы мейоза: отставание одной/нескольких хромосом или их рассеивание в метафазе, анафазе, телофазе I и II мейоза, мосты хромосом в анафазе, телофазе I и II мейоза, блок мейоза вследствие нарушения синтеза или формирования СК в зиготене и пахитене профазы I мейоза (до стадии метафазы), блок телофазы I и/или II мейоза с формированием двух- или четырехъядерных сперматид.

### Результаты и обсуждение

Ранее исследовали состав незрелых половых клеток (НПК) и состояние стадий митоза и мейоза у 23 здоровых фертильных мужчин — доноров эякулята с кариотипом 46,XY (условно контрольные, 1-я группа). Полученная в результате анализа информация о состоянии митоза и мейоза гамет служит в качестве

контроля для человека (табл. 4) [14, 32]. Выполнен количественный анализ мейоза на препаратах НПК из эякулята 12 пациентов с бесплодием (см. табл. 4). У 5 из 12 выявлен блок прохождения НПК стадий прелептотены-лептотены-зиготены, у 2 — также блок в пахитене, у 1 — блок в диплотене профазы I мейоза. Повышения уровня нерасхождения гамет в анафазе и телофазе мейоза I и II не отмечено. У 2 мужчин с азооспермией (т. е. при отсутствии спермиев в эякуляте) в осадке эякулята были выявлены аномальные сперматозоиды: у одного — 52 спермия на 500 полей зрения, у другого — 506 на 1000 полей зрения). У обоих выявлен блок сперматогенеза на стадиях прелептотены-зиготены профазы I мейоза и повышение числа сперматид с не разошедшимися в анафазе-телофазе мейоза I и мейоза II клетками и гамет в дегенерации. У 4 мужчин на фоне практически сниженного числа НПК обнаружено повышение числа сперматоцитов 2 и сперматид, у 1 — снижение, что свидетельствует о патологии прохождения гамет через анафазу и телофазу I и II мейоза и может стать одной из причин азоо- или олигозооспермии.

При выборе критериев оценки (тестирования) мейоза проводили анализ состава по стадиям развития НПК из эякулята пациентов с патозооспермией разной этиологии; 1-ю группу (контрольную) составили доноры эякулята; во 2-ю был включен 31 мужчина — ликвидатор аварии на Чернобыльской атомной энергостанции; в 3-ю — 14 мужчин с хроническим простатитом; в 4-ю — 10 мужчин, переболевших гонореей; в 5-ю — 13 мужчин с варикоцеле. Всем пациентам было выполнено цитогенетическое исследование хромосом по лимфоцитам периферической крови [32, 33]. Все обследованные имели кариотип 46,XY, без патологии. Наибольшее (по сравнению с группой контроля) повышение числа сперматоцитов в метафазе I и II мейоза зарегистрировано в 4-й группе. У них также выявлено максимальное число (около 30 % по сравнению с 23 % у мужчин 1-й группы) не разошедшихся сперматоцитов 1 в мейозе I и сперматоцитов 2 — в мейозе II (что свидетельствует о частичном блоке на стадиях анафазы/телофазы), а также значительное повышение числа неидентифицируемых гамет (т. е. НПК в дегенерации > 13 %) (табл. 5). У мужчин 2-й группы обнаружено нарастание числа НПК на стадиях предпахитены (т. е. блок в прелептотене, лептотене и зиготене профазы I мейоза). У пациентов 5-й группы отмечено повышение числа сперматоцитов в метафазе мейоза I и мейоза II. Изменения по другим показателям статистически не значимы (см. табл. 5) [14, 32].

Полученные данные свидетельствуют о возможности количественной оценки нарушения определенных стадий мейоза при дифференцировке гамет, что позволяет выявить патогенез их аномалий и может стать основой для разработки профилактики определенных форм патологии мейоза.



**Таблица 4.** Количественные данные по соотношению незрелых половых клеток на разных стадиях мейоза из эякулята обследованных мужчин (доля в процентах от числа подсчитанных половых клеток)

| Группа доноров (n = 23) и пациенты (№ 1-12) | Число анализируемых незрелых половых клеток (НПК) на 1 пациента | Сперматциты в профазе I мейоза, % |              |              | Сперматциты в метафазе I, II мейоза, % | Сперматциты и сперматиды, % | Не разошедшиеся в M1 и M2 гаметы, % | Неидентифицируемые НПК, % |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                                             |                                                                 | Предпахитена                      | Пахитена     | Диплотена    |                                        |                             |                                     |                           |
| № пациента                                  | 345,53 ± 24,07 %                                                | 0,66 ± 0,16 %                     | 0,45 ± 0,10% | 1,11 ± 0,26% | 0,04 ± 0,02 %                          | 91,99 ± 0,89 %              | 22,98 ± 2,65 %                      | 5,85 ± 0,85 %             |
| 1                                           | 89                                                              | 1                                 | 0            | 0            | 0                                      | 85                          | 24                                  | 14                        |
| 2                                           | 49                                                              | 0                                 | 0            | 0            | 0                                      | 96                          | 21                                  | 4                         |
| 3                                           | 24                                                              | 0                                 | 0            | 0            | 0                                      | 100                         | 4                                   | 0                         |
| 4                                           | 28                                                              | 0                                 | 0            | 0            | 0                                      | 100                         | 0                                   | 0                         |
| 5                                           | 152                                                             | 0                                 | 0            | 0            | 0                                      | 95                          | 17                                  | 5                         |
| 6                                           | 74                                                              | 2,7                               | 1,3          | 0            | 0                                      | 96                          | 2,5                                 | 0                         |
| 7                                           | 113                                                             | 2                                 | 0            | 0            | 0                                      | 92,6                        | 13                                  | 5,4                       |
| 8                                           | 229                                                             | 6                                 | 0,9          | 1,7          | 0                                      | 83                          | 16                                  | 8,4                       |
| 9                                           | 114                                                             | 3,4                               | 0,8          | 0,8          | 0                                      | 81                          | 3                                   | 14                        |
| 10                                          | 80                                                              | 2,5                               | 1,3          | 1,3          | 0                                      | 92,5                        | 7                                   | 2,4                       |
| 11                                          | 177                                                             | 1                                 | 0            | 0,6          | 0                                      | 92                          | 31                                  | 6,4                       |
| 12                                          | 25                                                              | 0                                 | 0            | 0            | 0                                      | 68                          | 29                                  | 32                        |

**Таблица 5.** Состояние мейоза в незрелых половых клетках из эякулята обследованных мужчин (доля в процентах от числа подсчитанных половых клеток определенных стадий)

| Группы пациентов           | Число анализируемых незрелых половых клеток (НПК) на 1 пациента | Количественные данные по составу незрелых половых клеток различных стадий развития в эякуляте обследованных пациентов |             |              |                                        |                             |                                    |                           |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------|
|                            |                                                                 | Сперматциты в профазе I мейоза                                                                                        |             |              | Сперматциты в метафазе I, II мейоза, % | Сперматциты и сперматиды, % | Неразошедшиеся в M1 и M2 гаметы, % | Неидентифицируемые НПК, % |
|                            |                                                                 | Предпахитена, %                                                                                                       | Пахитена, % | Диплотена, % |                                        |                             |                                    |                           |
| 1-я (n = 23) – контрольная | 345,53 ± 24,07                                                  | 0,66 ± 0,16                                                                                                           | 0,45 ± 0,10 | 1,11 ± 0,26  | 0,04 ± 0,02                            | 91,99 ± 0,89                | 22,98 ± 2,65                       | 5,85 ± 0,85               |
| 2-я (n = 27) – ЛПА ЧАЭС    | 331,07 ± 21,35                                                  | 1,18 ± 0,42                                                                                                           | 0,10 ± 0,03 | 1,58 ± 0,37  | 0,01 ± 0,01                            | 87,06 ± 1,93                | 22,60 ± 3,65                       | 5,72 ± 0,99               |
| 3-я (n = 14) – простатит   | 258,57 ± 42,09                                                  | 0,93 ± 0,42                                                                                                           | 0,55 ± 0,27 | 1,28 ± 0,39  | 0,10 ± 0,07                            | 88,35 ± 2,83                | 24,70 ± 4,38                       | 8,22 ± 2,19               |
| 4-я (n = 10) – гонорея     | 307,80 ± 47,76                                                  | 0,19 ± 0,11                                                                                                           | 0,20 ± 0,11 | 1,24 ± 0,48  | 0,61 ± 0,42                            | 85,44 ± 4,84                | 29,56 ± 6,74                       | 13,67 ± 5,66              |
| 5-я (n = 13) – варикоцеле  | 232,38 ± 29,31                                                  | 0,41 ± 0,14                                                                                                           | 0,28 ± 0,25 | 1,47 ± 1,30  | 0,21 ± 0,16                            | 91,59 ± 3,15                | 24,86 ± 4,30                       | 6,66 ± 2,10               |
|                            |                                                                 |                                                                                                                       |             |              |                                        |                             |                                    |                           |

## Выводы

Количественный метод анализа состава незрелых половых клеток в митозе и мейозе (из эякулята, яичников эмбрионов и плодов млекопитающих, биоптатов гонад или их фрагментов от секционного материала) необходимо внедрять в практику диагностики андро-

логических и гинекологических клиник, при обследовании пациентов, в экспериментальных исследованиях. Разработку количественного анализа состояния митоза и мейоза начинали на экспериментальных животных и гонадах плодов от спонтанных или медицинских аборт [1–10, 13, 15–17].



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семенова-Тян-Шанская А.Г. Происхождение, дифференцировка и миграция гонцитов у ранних зародышей человека. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л., 1973, 20 с. [Semenova-Tyan-Shanskaya A.G. Origin, differentiation and migration of the gonocytes from early human embryos. Abstract of the thesis ... of the candidate of biological. Leningrad, 1973. (In Russ.)].
2. 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.
3. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17(2):121–55.
4. Алов И.А. Очерки физиологии митотического деления клеток. М.: Медицина, 1964. 214 с. [Alov I.A. Essays on the physiology of mitotic cell division. Moscow: Meditsina, 1964. 214 p. (In Russ.)].
5. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза. М.: Медицина, 1972. 245 с. [Alov I.A. Cytophysiology and pathology of mitosis. Moscow: Meditsina, 1972. 245 p. (In Russ.)].
6. Казанцева И.А., Курило Л.Ф. Трехгрупповые метафазы в многослойном плоском эпителии шейки матки. Материалы VI конференции по регенерации и клеточному делению. М., 1971. С. 84–5. [Kazantseva I.A., Kurilo L.F. Trehgrudaya metaphase in the stratified squamous epithelium of the cervix. Proceedings of the VI Conference on regeneration and cell division. Moscow, 1971. Pp. 84–5. (In Russ.)].
7. Казанцева И.А., Курило Л.Ф. Изменение митотического режима при малигнизации эпителия шейки матки. Вестник АМН СССР 1971;(10):60–3. [Kazantseva I.A., Kurilo L.F. Change in mitotic mode by malignancy of the cervical epithelium. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of Medical Sciences of the USSR* 1971;(10):60–3. (In Russ.)].
8. Королев Ю.Н., Курило Л.Ф., Никулина Л.А. и др. Влияние сульфатной питьевой минеральной воды в сочетании с лазерным и магнитно-лазерным излучением на частоту возникновения патологических митозов в сперматогониях облученных крыс и их потомства. Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры 2006;(5):23–5. [Korolev Yu.N., Kurilo L.F., Nikulina L.A. et al. Effect of sulfate mineral water in combination with laser and magnetic-laser radiation on the frequency of pathological mitosis in spermatogonia irradiated rats and their offspring. *Voprosy kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Questions of Balneology Physiotherapy and Medical Physical Culture* 2006;(5):23–5. (In Russ.)].
9. Курило Л.Ф. Изучение механизмов возникновения трехгрупповых метафаз. Вестник АМН СССР 1969;(9):62–6. [Kurilo L.F. Study of the mechanisms of occurrence trehgrudaya metaphases. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of Medical Sciences of the USSR* 1969;(9):62–6. (In Russ.)].
10. Курило Л.Ф. О некоторых механизмах индукции патологических митозов эстрадиолом. Цитология 1969;11(12):1576–80. [Kurilo L.F. About some of the mechanisms of induction of pathological mitoses estradiol. *Tsitologiya = Cytology* 1969;11(12):1576–80. (In Russ.)].
11. Курило Л.Ф., Алов И.А., Казанцева И.А. Нарушение клеточного деления под влиянием эстрадиола in vitro и их возможная роль в морфогенезе рака шейки матки. Тезисы докладов VII Международного конгресса акушеров-гинекологов. М.: 1973. [Kurilo L.F., Alov I.A., Kazantseva I.A. The violation of cell division under the influence of estradiol in vitro and their possible role in the morphogenesis of cervical cancer. Abstracts of the VII International Congress of obstetricians and gynecologists. Moscow, 1973. (In Russ.)].
12. Курило Л.Ф. Влияние колхицина на митотический режим фибробластоподобных клеток китайского хомячка линии 237. Бюллетень экспериментальной биологии 1974;77(3):95–8. [Kurilo L.F. The effect of colchicine on mitotic mode fibroblastoid of Chinese hamster cells line 237. *Bulleten' eksperimental'noy biologii = Bulletin of Experimental Biology* 1974;77(3):95–8. (In Russ.)].
13. Курило Л.Ф. Гаметогенез человека: выявление и анализ аномалий хромосом и гамет в целом, тестирование гаметотоксического эффекта повреждающих факторов. Лабораторное дело 1989;(10):4–8. [Kurilo L.F. Gametogenesis person: identification and analysis of abnormalities of chromosomes and gametes in General, testing gamatologicheskogo effect of damaging factors. *Laboratornoe delo = Laboratory Work* 1989;(10):4–8. (In Russ.)].
14. Курило Л.Ф. Методы тестирования и количественные критерии оценки оогенеза и сперматогенеза при повреждающих действиях. Материалы конференции «Медико-психологические последствия аварии на ЧАЭС и пути их преодоления», 18–20 апреля 1998 г. СПб., 1998. [Kurilo L.F. The test methods and quantitative evaluation criteria of oogenesis and spermatogenesis in damaging actions. Proceedings of the conference «The medical-psychological consequences of the Chernobyl accident and ways of overcoming them», April 18–20, 1998. Saint Petersburg, 1998. (In Russ.)].
15. Богданов Ю.Ф., Коломиец О.Л. Синнаптонемный комплекс — индикатор динамики мейоза и изменчивости хромосом. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. [Bogdanov Yu.F., Kolomiets O.L. Synaptonemal complex — an indicator of meiosis and variability of chromosomes. Moscow: Tovarichestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2007. (In Russ.)].
16. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. [Sanotskiy I.V., Fomenko V.N. Long-term effects of chemical compounds on the body. Moscow, Meditsina, 1979. (In Russ.)].
17. Methods for assessing the effects of chemicals on reproductive functions. Eds. by: V.B. Vouk, P.J. Sheehan, A.C. Upton et al. 1987.
18. Курило Л.Ф. Проблемы преемственности профилактики репродуктивного здоровья. В сб.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Вып. 12. Новосибирск: Альфа-Виста Н, 2008. С. 42–63. [Kurilo L.F. Problems preconceptional prevention reproductive health. In proceedings of: Molecular-biological technology in medical practice. Ed. by A.B. Maslennikov. Vol. 12. Novosibirsk, Alfa-Vista N, 2008. Pp. 42–63. (In Russ.)].
19. Курило Л.Ф. Морфо-функциональные характеристики оогенеза млекопитающих и человека. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1985. [Kurilo L.F. Morpho-functional features of oogenesis mammals and humans. Abstract of the thesis ... of the doctor of biological. Moscow, 1973. (In Russ.)].
20. Игнатьева Е.Л., Курило Л.Ф. Гаметотоксическое действие окситетрациклина на ранний антенатальный оогенез мышей в экспериментах in vivo и in vitro. Фармакология и токсикология 1984;(5):75–7. [Ignat'eva E. L., Kurilo L.F. Gematologiya the effect of oxytetracycline on early prenatal oogenesis of mice in experiments in vivo and in vitro. *Farmakologiya i gematologiya = Pharmacology and Toxicology* 1984;(5):75–7. (In Russ.)].
21. Игнатьева Е.Л., Курило Л.Ф. Антенатальный оогенез мышей и его экспериментальная модификация. Онтогенез 1984;15(2):206–11. [Ignat'eva E. L., Kurilo L.F. Prenatal oogenesis of mice and its experimental modification. *Ontogenez = Ontogenesis* 1984;15(2):206–11. (In Russ.)].
22. Курило Л.Ф., Игнатьева Е.Л., Хилькевич Л.В., Леонов Б.В. Нарушение пролиферации оогониев при введении в культуру яичника плодов человека



- окситетрациклина и 17-β-эстрадиола. *Акушерство и гинекология* 1985;(4):53–5. [Kurilo L.F., Ignat'eva E. L., Khil'kevich L. V., Leonov B.V. A violation of the proliferation of oögonia in the introduction to the culture of human fetal ovary oxytetracycline and 17-β-estradiol. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology* 1985;(4):53–5. (In Russ.)].
23. Курило Л.Ф., Хилькевич Л.В., Дубинская В.П., Лил'п И.Г. Эффект антенатального воздействия ТиоТЭФ на сперматогенез половозрелых мышей линий 101/Н и СВА. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1992;114(9):307–8. [Kurilo L.F., Khil'kevich L. V., Dubinskiy, V. P., Lil'p I.G. The effect of prenatal exposure Tiotef on spermatogenesis of sexually Mature mice lines 101/H and CBA. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1992;114(9):307–8. (In Russ.)].
24. Хилькевич Л.В., Курило Л.Ф. Кинетика популяции мужских половых клеток человека в антенатальном периоде онтогенеза. *Онтогенез* 1992;23(5):506–10. [Khil'kevich L. V., Kurilo L.F. Kinetics of populations of male germ cells in the antenatal period of ontogenesis. *Ontogenez* = *Ontogenesis* 1992;23(5):506–10. (In Russ.)].
25. Курило Л.Ф. Система тестирования факторов гаметотоксического действия. Доклады 1-го Международного симпозиума ЕЕРО (Европейской организации по охране окружающей среды), 12–18 сентября 1994 г. М., 1994. [Kurilo L.F. Testing system factors gamatologicheskogo action. *Reports of the 1<sup>st</sup> International Symposium EERO (European Organization for Environmental Protection)*, September 12–18, 1994. Moscow, 1994. (In Russ.)].
26. Курило Л.Ф. Закономерности овариогенеза и оогенеза млекопитающих. М.: Lambert Acad Publ, 2012. [Kurilo L.F. Regularities of baryogenesis and oogenesis mammals. Moscow: Lambert Acad Publ, 2012. (In Russ.)].
27. Kurilo L.F. Oogenesis in antenatal development in man. *Human Genet* 1981;57(1):86–92.
28. Коломиец О.Л. Синаптонемный комплекс как индикатор хромосомной изменчивости. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1998. [Kolomiets O.L. Synaptonemal complex as an indicator of chromosomal variability. Abstract of the thesis ... of the doctor of biological. Moscow, 1998. (In Russ.)].
29. Коломиец О.Л., Сухачева Т.В., Курило Л.Ф. и др. Анализ мутагенного и токсического действия лекарственных препаратов на хромосомы мужских половых клеток. *Андрология и генитальная хирургия* 2002;(3):17. [Kolomiets O.L., Sukhacheva T.V., Kurilo L.F. et al. Analysis of the mutagenic and toxic action of drugs on the chromosomes of male germ cells. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2002;(3):17. (In Russ.)].
30. Коломиец О.Л., Абудуев Н.К., Мазуров Т.Ф. и др. Повреждающее действие антибиотиков на структуру синаптонемных комплексов мейотических хромосом мыши. *Генетика* 2001;37(2):197–200. [Kolomiets O.L., Abuduev N.K., Mazurov T.F. et al. Damaging effect of antibiotics on the structure of synaptonemal complexes of the meiotic chromosomes of the mouse. *Genetika* = *Genetics* 2001;37(2):197–200. (In Russ.)].
31. Kurilo L.F., Leonov B.V. Human oogenesis and short-term test valuation of damaging factors influence over female germ cells. In: *Working Paper for SGOMSEC 4: Predictive Value of Short-Toxicity Tests*. Ottawa, 1984.
32. Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В. и др. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята. *Проблемы репродукции* 1995;1(3):33–8. [Kurilo L.F., Dubinskiy V.P., Ostroumova T.V. et al. Evaluation of spermatogenesis in the immature germ cells in ejaculate. *Problemy Reproduktsii* = *Problems of Reproduction* 1995;1(3):33–8. (In Russ.)].
33. Курило Л.Ф., Чеботарев А.Н., Шилейко Л.В. и др. Сравнительный анализ соотношения незрелых половых клеток на разных стадиях их дифференцировки в биоптате яичка и эякуляте у пациентов с азоо- и олигозооспермией. *Проблемы репродукции* 1997;3(1):80–4. [Kurilo L.F., Chebotarev A.N., Shileyko L.V. et al. Comparative analysis of the ratio of immature germ cells at different stages of their differentiation in the biopsy of the testis and ejaculate in patients with azoo- and oligozoospermia. *Problemy reproduktsii* = *Problems of Reproduction* 1997;3(1):80–4. (In Russ.)].
34. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 01.11.2012 № 572н. Приложение № 20. [The order of rendering of medical aid according to the specialty “Obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)” from 01.11.2012 No 572n. Supplement No 20. (In Russ.)].

## Хирургическое лечение больных опухолями надпочечников

А.О. Толкачев<sup>1</sup>, А.Г. Мурадян<sup>1,2</sup>, Н.В. Воробьев<sup>1</sup>, А.А. Костин<sup>2,3</sup>, С.В. Попов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, Калужская область, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>2</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Аветик Гагикович Мурадян [mdmuradyan@gmail.com](mailto:mdmuradyan@gmail.com)

Для оценки характера поражения надпочечников применяют компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой, в некоторых случаях используют сцинтиграфию <sup>123</sup>I метайодбензилгуанидином.

Злокачественные опухоли надпочечников, такие как аденокортикальный рак и злокачественная феохромоцитома, имеют особо агрессивное течение, обуславливающее высокую летальность у данной категории пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания. В связи с этим существует статистически значимая разница в выживаемости больных в зависимости от сроков выявления заболевания и начала терапии. В статье представлен анализ результатов хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.

**Ключевые слова:** опухоли надпочечников, хирургическое лечение, аденокортикальный рак, злокачественная феохромоцитома

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-38-43

### Surgical treatment of adrenal tumors

A.O. Tolkachev<sup>1</sup>, A.G. Muradyan<sup>1,2</sup>, N.V. Vorobyov<sup>1</sup>, A.A. Kostin<sup>2,3</sup>, S.V. Popov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249030, Kaluga Region, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

The following methods are usually used for evaluation of adrenal lesion: computed tomography, magnetic resonance imaging, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and sometimes <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy.

Malignant adrenal tumors, such as adrenocortical carcinoma and malignant pheochromocytoma, appear to have particularly aggressive course, which leads to high mortality rate among these patients, especially in the later stages of the disease. Thus, there is a statistically significant difference in patients' survival depending on time to diagnosis and time to therapy initiation. In this article we analyze the results of surgical treatment in patients with adrenal tumors.

**Key words:** adrenal tumors, surgical treatment, adrenocortical carcinoma, malignant pheochromocytoma

### Введение

Совершенствование и широкое внедрение современных визуализационных методов диагностики за последние несколько десятилетий привели к увеличению выявления инциденталом [1, 2]. По данным компьютерной томографии, распространенность инциденталом составляет от 0,3 до 4,4 % (в среднем 0,6 %), и этот показатель увеличивается с возрастом. В 85–90 % случаев инциденталомы являются односторонними. По данным исследования аутопсийного материала опухоли надпочечников обнаруживаются в среднем у 2 % больных (от 1,0 до 8,7 %), частота их выявления увеличивается с возрастом и ассоциирована с наличием ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии [3–5]. В ткани надпочечников первичные злокаче-

ственные опухоли могут быть представлены аденокортикальным раком (АКР), исходящим из коркового слоя, и злокачественной феохромоцитомой (ЗФХЦ), образующейся из мозгового слоя. Оба вида опухолей являются крайне редкими: заболеваемость АКР составляет ≈ 0,5–2,0 случая на 1 млн населения в год, а феохромоцитомой (ФХЦ) ≈ 2–8 на 1 млн, при этом только 10–17 % из них являются злокачественными [6,7].

По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов и эндокринных хирургов, около 80 % пациентов с инциденталомы имеют нефункционирующую аденому, 5 % — субклинический синдром Кушинга, 5 % — ФХЦ, 1 % — альдостерому, < 5 % имеют АКР и 2,5 % — метастатическое поражение надпочечника; остальная часть представлена ганглионевромами,

миелолипомами или доброкачественными кистами [2, 4].

В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные новообразования надпочечников не выделены в отдельную нозологическую группу в связи с тем, что относятся к орфанным заболеваниям [8].

АКР является редкой, очень агрессивной злокачественной опухолью коры надпочечника. Несмотря на то, что данные опухоли могут быть гормонально активными, более чем в половине случаев они протекают бессимптомно. Некоторые больные отмечают похудение, боли в соответствующей половине живота, повышение температуры тела, однако эти жалобы встречаются менее чем в 30 % случаев и являются неспецифическими, непосредственно связанными с массой опухоли [9].

ФХЦ являются катехоламинпродуцирующими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников или ненадпочечниковых хромоаффинных клеток (параганглиомы). Частота встречаемости ФХЦ возрастает до 0,5 % у пациентов с наличием артериальной гипертензии и встречается в 4 % инциденталом. До 30 % случаев ФХЦ ассоциированы с наследственными заболеваниями: синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа, болезнью Гиппеля—Линдау, синдромом параганглиомы-ФХЦ [10, 11].

Несмотря на бессимптомный характер течения опухолей надпочечника, в некоторых случаях клинические проявления АКР могут быть обусловлены гиперсекрецией гормонов или прогрессирующим ростом опухоли и сдавлением соседних структур. Доля секретирующих опухолей составляет от 25 до 70 % по данным различных авторов [2, 5]. Оценка гормональной секреции опухоли может свидетельствовать о потенциальной злокачественности ввиду того, что доброкачественные опухоли, в отличие от злокачественных, секретируют чаще один тип гормонов [12].

В 2005 г. Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников (ENSAT) предложила алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие АКР, который описан в табл. 1 [13].

Повышение секреции кортизола в сочетании с повышенной секрецией андрогенов или без нее является характерным признаком функционирующего АКР и встречается в 85 % случаев [14]. При исследовании уровня метилированных производных катехоламинов (МПК) в целях диагностики ФХЦ чувствительность последней составляет 100 %, а специфичность — 95,5 %, при этом нижняя граница доверительного диагностического интервала значений суточной экскреции равна 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина [15, 16].

При размере надпочечниковых инциденталом менее 4 см и наличии доброкачественных опухолей

по данным лучевых методов диагностики показано динамическое наблюдение с исследованием гормонального статуса ежегодно. В случае увеличения диаметра опухоли на 1 см в течение наблюдения и появления гормональной активности необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

**Таблица 1.** Алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие аденокортикального рака (ENSAT, 2005 г.)

| Гормональная активность                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышение уровня глюкокортикоидов (как минимум в 3 из 4 исследований) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00)</li> <li>• Определение уровня свободного кортизола в суточной моче</li> <li>• Исследование базальной секреции кортизола в сыворотке</li> <li>• Исследование базальной секреции аденокортикотропного гормона в плазме</li> </ul> |
| Исследование половых гормонов и их прекурсоров                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дегидроэпиандростерон С (сыворотка)</li> <li>• 17-ОН-прогестерон (сыворотка)</li> <li>• Андростендион (сыворотка)</li> <li>• Тестостерон (сыворотка)</li> <li>• 17-бета-эстрадиол (сыворотка, только у мужчин и женщин в постменопаузе)</li> </ul>                             |
| Повышение уровня минералокортикоидов                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Калий (сыворотка)</li> <li>• Соотношение альдостерон/ренин (только у пациентов с артериальной гипертензией и/или наличием гипокалиемии)</li> </ul>                                                                                                                             |
| Исключение феохромоцитомы                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование уровня экскреции катехоламинов или общего метанефрина в суточной моче</li> <li>• Мета- и норметанефрин (плазма)</li> </ul>                                                                                                                                        |

В 2005 г. N. Kimura и соавт. предложили гистологические критерии злокачественности ФХЦ, включающие: гистологический тип, клеточную плотность, наличие коагуляционного некроза, сосудистой/капсульной инвазии, уровень экспрессии Ki-67 и тип продуцируемого катехоламина. Также авторы предлагают разделять опухоли на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные [17].

Для оценки злокачественного потенциала аденокортикальных опухолей в настоящее время используют 2 системы. Согласно системе, предложенной L.M. Weiss и соавт., оцениваются 9 микроскопических критериев, каждому из которых присваивается 1 балл (табл. 2). При сумме баллов 3 и более по шкале Weiss выставляется диагноз АКР. S. Aubert и соавт. предлагают статистически модифицированную шкалу Weiss, в которую включены только самые надежные критерии, полученные путем анализа 49 случаев АКР. По системе H. van Slooten оцениваются 7 микроскопических параметров, каждый из которых имеет свое дискриминационное значение (табл. 3). Гистологический индекс > 8 констатирует высокий злокачественный потенциал опухоли [18–20]. Известны работы, направленные на сравнение этих систем, однако существенных преимуществ у каждого из них не найдено. При этом оба критерия

**Таблица 2.** Оценка опухолей надпочечника по системе L. M. Weiss и модифицированной шкале

| Показатель                                            | Система Weiss | Модифицированная система Weiss |
|-------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| Степень ядерной атипии (III и IV)                     | ✓             | —                              |
| Митотический индекс > 5 (> 50 при большом увеличении) | ✓             | ✓ × 2                          |
| Атипические митозы                                    | ✓             | ✓                              |
| 25 % или более светлых клеток                         | ✓             | ✓ × 2                          |
| Диффузная архитектура более 1/3 опухоли               | ✓             | —                              |
| Наличие некрозов                                      | ✓             | ✓                              |
| Венозная инвазия                                      | ✓             | —                              |
| Синусоидальная инвазия                                | ✓             | —                              |
| Инвазия капсулы                                       | ✓             | ✓                              |

**Таблица 3.** Оценка опухолей надпочечника по системе H. van Slooten

| Гистологический критерий                                                     | Дискриминационное значение |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Рессивные изменения (некроз, кровоизлияние, фиброз, кальцификация)           | 5,7                        |
| Потеря нормальной структуры                                                  | 1,6                        |
| Ядерная атипия                                                               | 2,1                        |
| Гиперхромия ядер                                                             | 2,6                        |
| Нарушение структуры ядрышек                                                  | 4,1                        |
| Митотическая активность ( $\geq 2$ в 10 полях зрения при большом увеличении) | 9,0                        |
| Капсульная и/или сосудистая инвазия                                          | 3,3                        |

**Таблица 4.** Большие и малые критерии дифференциальной диагностики опухолей надпочечника

| Большие критерии                                                                                                                                                                        |                            | Малые критерии                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (<math>\times 400</math>)</li> <li>Атипичные митозы</li> <li>Венозная инвазия</li> </ul> |                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Большой размер опухоли (&gt; 100 мм или &gt; 200 г)</li> <li>Сливающиеся некрозы</li> <li>Капсульная инвазия</li> <li>Синусоидальная инвазия</li> </ul> |
| Наличие одного из больших критериев                                                                                                                                                     | Злокачественный характер   | Адренокортикальный рак                                                                                                                                                                         |
| Наличие одного из малых критериев                                                                                                                                                       | Пограничный характер       | Опухоли надпочечников с неопределенным злокачественным потенциалом                                                                                                                             |
| Отсутствие больших и малых критериев                                                                                                                                                    | Доброкачественный характер | Онкоцитома                                                                                                                                                                                     |

доказали свою эффективность в оценке АКР и аденом, также они непосредственно связаны с выживаемостью при метастатическом АКР [21].

При некоторых морфологических формах невозможно однозначно судить о характере опухоли. В этом случае на помощь приходит альтернативная система, базирующаяся на оценке основных (больших) и второстепенных (малых) критериев (табл. 4).

Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей надпочечников является хирургический.

**Цель работы** — анализ результатов хирургического лечения больных опухолями надпочечников.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 55 пациентов с первичными опухолевыми образованиями надпочечников, которым в период с 1999 по 2014 г. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено хирургическое лечение.

После опроса и физикального обследования пациентам проводили лабораторные и инструментальные исследования, включающие компьютерную томографию с внутривенным контрастированием (с обязательной оценкой процента вымывания контрастного вещества в отсроченную фазу), магнитно-резонансную томографию, а в некоторых случаях — позитронно-эмиссионную томографию с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой с пограничным значением  $\text{SUV}_{\text{max}} = 4$ . Также в последние годы проводили исследование гормонального профиля (тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00), определение уровня свободного кортизола и МПК в суточной моче). После исключения ФХЦ по данным гормонального исследования при технической возможности пациентам выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию или биопсию под ультразвуковым контролем с последующим цитологическим или морфологическим исследованием соответственно.

Лапароскопическую адреналэктомию выполняли при отсутствии распространения опухолевого процесса за пределы надпочечника. В остальных случаях проводили открытую адреналэктомию, в том числе с забрюшинной лимфаденэктомией, тромбэктомией из нижней полой вены при наличии опухолевого тромба и с резекцией соседних органов при наличии инвазии в них опухоли. В послеоперационном периоде в случае появления симптомов надпочечниковой недостаточности больные получали заместительную терапию гормонами надпочечников.

Опухоли, представленные АКР, оценивали по шкале Weiss, заключение о злокачественности ФХЦ выносили в случае появления отдаленных метастазов при динамическом наблюдении.

Для систематизации осложнений в послеоперационном периоде использовали классификацию Clavien—

Dindo. После выписки пациенты наблюдались согласно утвержденным стандартам обследования онкологических больных.

Статистические данные оценивали с помощью программного пакета Statistica 12 (Dell Statistica, США). Для расчета общей выживаемости (ОВ) использовали метод Каплана–Майера. Регрессионный анализ многомерных конкурентных рисков применяли для выявления факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

### Результаты

Мы наблюдали 12 (21,8 %) мужчин и 43 (78,2 %) женщины в возрасте от 17 до 75 лет (медиана  $50 \pm 13$  лет). Поражение левого надпочечника отмечено у 35 (63,6 %) больных, правого — у 20 (36,4 %). Левый надпочечник был поражен АКР у 15, а правый — у 10 больных, ЗФХЦ — в 3 и 1 случаях соответственно. Солитарные опухолевые узлы были выявлены у 54 пациентов, у 1 пациентки с АКР наблюдали 3 опухолевых узла.

С учетом относительно недавнего начала оценки гормональной активности опухолей надпочечников только 10 пациентам (АКР — 6, ЗФХЦ — 3, аденома коры — 1) выполнено данное исследование. Уровень кортизола (в 8:00 утра) у больных АКР составил  $662,8 \pm 342,2$  (260–1117) нмоль/л, уровни МПК у больных ФХЦ: метанефрин —  $346 \pm 1217$  (150–2704) мкг/сут, норметанефрин —  $879 \pm 242$  (708–1050) мкг/сут. Среди 6 пациентов в группе АКР повышение уровня кортизола выше референсных значений выявлено у 3, в группе ФХЦ повышение уровня МПК зарегистрировано у 4 больных. У 4 (16,7 %) пациентов с АКР наблюдались проявления повышенной продукции гормонов коры надпочечников в виде синдрома Иценко–Кушинга и гирсутизма.

Предоперационная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем выполнялась в 6 (11 %) случаях, толстоигольная — в 4 (7,4 %). При цитологическом исследовании диагноз подтвержден у 5 (83 %) пациентов из 6, однако при морфологическом исследовании ни в одном случае не удалось подтвердить диагноз.

Средний диаметр опухолевых образований по данным планового морфологического исследования составил  $85 \pm 54$  (11–200) мм, при АКР —  $98 \pm 59$  (11–200) мм, ЗФХЦ —  $85 \pm 7$  (80–90) мм.

Из 55 адреналэктомий 18 (32,7 %) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5 %) — открытым, 1 (1,8 %) — видеоассистированным. Среди них забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны проведена в 14 (25,5 %), комбинированные операции с резекцией соседних органов — в 7 (12,7 %), тромбэктомия с резекцией нижней полой вены — в 3 (5,5 %) случаях.

Медиана времени операции составила  $100 \pm 73$  мин, при открытых хирургических вмешательствах —  $183 \pm 55$  мин, при лапароскопических —  $60 \pm 30$  мин. Объем кровопотери —  $300 \pm 1136$  мл.

По данным планового морфологического исследования у 24 (43,6 %) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4 %) — злокачественный. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от этиологии опухоли

| Этиология опухоли             | Вид опухоли                    | Число пациентов |      |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|------|
|                               |                                | n               | %    |
| Опухоли коркового слоя (коры) | Аденома                        | 9               | 16,4 |
|                               | Кортикостерома                 | 2               | 3,7  |
|                               | Адренокортикальный рак         | 25              | 45,4 |
| Опухоли мозгового слоя        | Феохромоцитома                 | 9               | 16,4 |
|                               | Злокачественная феохромоцитома | 4               | 7,3  |
| Другие опухоли                | Миелолипома                    | 3               | 5,4  |
|                               | Лимфангиома                    | 1               | 1,8  |
|                               | Гемангиоэндотелиома            | 1               | 1,8  |
|                               | Гематома                       | 1               | 1,8  |

Распределение больных АКР по стадии заболевания: I — у 2 (8 %), II — у 11 (44 %), III — у 8 (32 %), IV — у 4 (16 %). Медиана баллов при микроскопической оценке по шкале Weiss составила  $8,0 \pm 1,7$  (4–9): при I стадии заболевания —  $6,0 \pm 1,4$  (5–7), при II —  $6,0 \pm 1,8$  (4–8), при III —  $8,0 \pm 1,0$  (6–8), при IV —  $9,0 \pm 0,6$  (8–9).

Забрюшинная лимфаденэктомия выполнена 14 (25,5 %) пациентам. При этом число удаленных лимфатических узлов по данным планового морфологического исследования составило  $3,5 \pm 6,7$  (3–20), в 2 (14,3 %) случаях выявлено вторичное поражение.

В послеоперационном периоде у 10 больных наблюдались осложнения II (нижнедолевая пневмония, надпочечниковая недостаточность) и IIIa (тромбоз вен нижних конечностей с развитием тромбоэмболии легочной артерии, гидроторакс) степеней согласно классификации Clavien–Dindo, которые были успешно купированы. Заместительную терапию глюкокортикоидами проводили у 6 (86 %) и гормонами коры надпочечников у 1 (14 %) пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса после проведенных хирургических вмешательств наблюдали у 14 (56 %) больных АКР в сроки от 1 до 143 мес и у 4 (100 %)

пациентов с ЗФХЦ (что и позволило диагностировать их злокачественный потенциал) в виде местного рецидива и/или метастазирования (регионарного и отдаленного). При комплексном обследовании у 5 больных выявлен рецидив в ложе удаленного надпочечника, у 7 — отдаленное метастазирование (в контралатеральный надпочечник — у 3, в легкое — у 1, в лимфатические узлы средостения — у 1, в лимфатические узлы шеи — у 1, в большой сальник — у 1). У 1 пациентки после 30 мес наблюдения был выявлен АКР контралатерального надпочечника.

Отдаленные результаты удалось проследить у 84 % больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 мес с медианой 64,5 (22–111) мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и 5-летние ОВ и опухолевоспецифическая выживаемость (ОСВ) составили: при I стадии — 93 мес и  $67 \pm 13$  %, при II — 30 мес и  $75 \pm 21$  %, при III — 18 мес и  $67 \pm 27$  %, при IV — 10 мес и  $25 \pm 21$  %.

Время наблюдения за больными ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 мес с медианой 60 (18–102) мес. Медиана ВБП составила 26 (15–38) мес, 5-летние ОСВ и ОВ —  $33 \pm 27$  %.

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу не выявлено достоверных прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов.

В период наблюдения умерли 8 (32 %) пациентов с АКР, после окончания лечения по причине прогрессирования основного заболевания в группе ЗФХЦ скончался 1 (25 %) пациент.

### Обсуждение

Несмотря на интенсивное развитие лапароскопической хирургии, до сих пор остается спорным вопрос лапароскопической адреналэктомии, так как отсутствуют какие-либо предоперационные тесты, позволяющие однозначно говорить о злокачественной или доброкачественной природе опухоли или о местно-распространенном процессе, что может поставить под сомнение радикальность данного вмешательства. Для соблюдения онкологического радикализма необходимо удаление опухоли без повреждения капсулы вместе с околонадпочечниковой клетчаткой. Размер опухолевых образований от 12 до 14 см в большинстве случаев

является предельно максимальным для выполнения лапароскопических операций [22]. При наличии местно-распространенного процесса или инвазии в нижнюю полую вену с образованием в ней опухолевого тромба рекомендовано открытое хирургическое вмешательство. При хирургическом лечении АКР в исследованиях B.S. Miller и соавт. и A.B. Cooreg и соавт. предпочтение отдается открытой хирургии, так как данный вид доступа увеличивает безрецидивную выживаемость в группе открытых оперативных вмешательств по сравнению с лапароскопической хирургией [23, 24].

При наличии данных за поражение забрюшинных лимфатических узлов традиционно выполняют лимфаденэктомию. Однако при ретроспективном анализе историй 1525 больных, среди которых 8 % пациентов выполнялась лимфаденэктомия, последняя не продемонстрировала достоверного увеличения ОСВ, при этом не оценивалась безрецидивная выживаемость и ОВ [25].

В случае выполнения операции в радикальном объеме (*in sano*) при АКР и при индексе пролиферативной активности Ki-67 > 10 % возможно проведение адъювантной лекарственной терапии препаратом митотан. Также в случае метастатического АКР пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием должны получать лекарственную терапию по схеме EPD-M (этопозид, цисплатин, доксорубин и митотан), при медленном течении возможна монотерапия митотаном или ее комбинирование с местными циторедуктивными или радиологическими воздействиями [20].

### Заключение

Лечение АКР и ЗФХЦ в настоящее время является одной из трудных и актуальных задач онкологии. С учетом того, что наиболее эффективным методом их лечения является хирургический, основной задачей является выявление и оперативное удаление данных опухолей на более ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты безрецидивной выживаемости и ОВ. По нашему мнению, целесообразным является расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием солитарных метастазов, а также активная хирургическая тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Young W.F. Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med* 2007;356:601–10.
2. Kassi E., Kaltsas G., Zografos G.N., Chrousos G. Current issues in the diagnosis and management of adrenocortical carcinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:451–66.
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F. et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273–85.
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460–84.

5. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309–40.
6. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M. et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(6):323–35. DOI: 10.1038/nrendo.2010.235.
7. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):92–102.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow, 2016. 250 p. (In Russ.)].
9. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B. et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgeons. *Surgery* 1992;112:972.
10. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):viii131–8.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Литтерра, 2015. 412 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V.V. Endocrinology. Moscow: Litterra, 2015. 412 p. (In Russ.)].
12. Markou A., Tsigou K., Papadogias D. et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)* 2005;4:226–30.
13. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P. et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer* 2010;46(4):713–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
14. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027–37.
15. Кузнецов Н.С., Гончаров Н.П., Кация Г.В. и др. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов — патогномичный лабораторный признак феохромоцитомы. *Проблемы эндокринологии* 2007;(1):33–6. [Kuznetsov N.S., Goncharov N.P., Katsia G. V. et al. Increase in the level of methylated derivatives of the catecholamines is pathognomonic laboratory sign of pheochromocytoma. *Problemy endokrinologii* = Problems of Endocrinology 2007;(1):33–6. (In Russ.)].
16. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. *Проблемы эндокринологии* 2014;(2):51–67. [Mel'nichenko G. A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ya. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adrenocortical cancer. *Problemy endokrinologii* = Problems of Endocrinology 2014;(2):51–67. (In Russ.)].
17. Kimura N., Watanabe T., Noshiro T. et al. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005; Spring16(1):23–32.
18. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163–9.
19. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A.J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 1985;55:766–73.
20. Aubert S., Wacrenier A., Leroy X. et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1612–9.
21. Van't Sant H.P., Bouvy N.D., Kazemier G. et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology* 2007;51(2):239–45.
22. Zografos G.N., Kothionidis K., Ageli C. et al. Laparoscopic resection of large adrenal ganglioneuroma. *JSLS* 2007;11:487–92.
23. Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D., Doherty G.M. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery* 2012;152(6):1150–7. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.024.
24. Cooper A.B., Habra M.A., Grubbs E.G. et al. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc* 2013;27(11):4026–32. DOI: 10.1007/s00464-013-3034-0.
25. Zeiger M., Thompson G., Duh Q.-Y. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocr Pract* 2009; 15(Suppl 1):1–20.

## Оперативный доступ по линии Веслинга при варикоцеле

А.А. Капто

Медицинская академия «Генезис»; Россия, 117513 Москва, Ленинский проспект, 131

Контакты: Александр Александрович Капто alexander\_kapto@mail.ru

Хронология различных методов хирургического лечения варикоцеле не имеет аналогов в урологии по своей емкости. Поиск новых методов оперативного лечения варикоцеле продиктован достаточно частыми рецидивами и послеоперационными осложнениями. Наименее изученными и редко применяемыми являются операции на мошонке при варикоцеле. В настоящей работе мы сделали попытку изучить эффективность оперативного лечения варикоцеле из мошоночного доступа. В настоящей работе представлен самый большой из опубликованных в последнее время материал оперативного лечения варикоцеле из транскротального доступа. Инновационными в настоящей работе являются: выполнение разреза мошонки по шву (линии Веслинга), ревизия венозных коллекторов яичка и его придатка с определением направления в них кровотока и одновременное проведение пластики оболочек яичка по В.К. Винкельману для предупреждения развития послеоперационного гидроцеле (А.А. Капто). Полученные данные позволяют нам рекомендовать оперативный доступ по линии Веслинга при двустороннем, рецидивном варикоцеле и при сочетанной патологии органов мошонки.

**Ключевые слова:** варикоцеле, транскротальная варикоцелэктомия, мошоночный доступ при варикоцеле, линия Веслинга

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-44-50

### Surgery for varicocele through Vesling line

A.A. Kapto

Medical Academy "Genesis"; 131 Leninskiy Prospekt, 117513 Moscow, Russia

Chronology of the surgical treatments of varicocele is unique in its capacity for urology. The search for new methods of surgical treatment of varicocele is dictated quite frequent relapses and postoperative complications. The least studied and rarely used operations are on the scrotum varicocele. In this paper we have attempted to study the effectiveness of surgical treatment of varicocele through scrotal access. In this paper we present the largest of the recently published material surgical treatment of varicocele through scrotal access. Innovative in this work are: the implementation of scrotal incision at the raphe scroti (Vesling line), revision of the venous reservoir testis and epididymis with the definition of the direction in which the blood flow and a simultaneous holding plastic testis shells by W.K. Winkelmann for the prevention of postoperative hydrocele (A.A. Kapto). The obtained data allows us to recommend operative access through Vesling line for treatment of the bilateral, recurrent varicocele and comorbidity of scrotum.

**Key words:** varicocele, trans-scrotal varicocelectomy, scrotal access through varicocele, Vesling line

#### Введение

Перевязку расширенных вен при варикоцеле проводили еще в I веке н. э. [1]. Хронология различных методов хирургического лечения варикоцеле не имеет аналогов в урологии по своей емкости: Aulus Cornelius Celsus (I–II в.), Dionis (X в.), Barrou (1776), B. Bell (1794), Wickham (1892), В.Г. Цере-фон-Мантейфель (1896, 1923), Nimier (1898), E. Parone (1898), Bennet (1899), A. Narath (1900), Poirier (1901), Berger (1901), М. Маргулиес (1903), Lofton (1904), Vincet (1904), Durante (1905), Levis (1906), Hartmann (1907), Carta (1908), Е.К. Истомин (1909 и 1914), А.П. Крымов (1912, 1927), R. Frank (1914), О. Ivannisovich (1918), Isnardi (1921), P. Franke (1922), Qregori (1922), Krause (1923), Coutts, Waldemar (1924), Hilse (1925), И.А. Голяницкий (1925), А.Д. Кейзер (1929), Г.А. Ротенберг (1927), А.В. Габай (1930),

М.С. Знаменский (1932), А.С. Орловский (1932), А.Л. Фисанович (1933), Я.Г. Зельманович (1937), С.И. Ризваш (1941), В.А. Суворов (1941), N. Makar (1946), Bernardi (1946), A. Palomo (1949), М.П. Воскресенский (1949), М.Р. Касаткин (1951), В.С. Костик (1955), В.В. Яковенко (1955), Robb (1955), P. Valente (1958), Klica (1958), Ф.А. Козлов (1958), С.Б. Тлатов (1959), Brosig (1960), Bertola (1960), Garcea (1961), А.В. Люлько (1961), В.С. Гагаринов (1961), Hanley и Harrison (1962), Vocabella (1962), Ferrand, и Nhuileux и Nau (1966), А.З. Нечипоренко (1969), Ю.С. Куликов (1970), М.Л. Корилов (1972), Н.А. Лопаткин (1973), И.Н. Мишин (1973), П.Ф. Бытка (1976), L. Dubin и R.D. Amelar (1977), S.S. Lima (1978), Джавад-Заде Мир-Мамед Джавад Оглы (1979), Belgrano (1984), И.И. Рушанов и В.Б. Чепуленок (1985), J.L. Marmar, D.J. Debenedicts и D. Praise (1985), Howards (1986),

Adler и Brandi (1987), E.D.-R.F. Sanchez-de-Badajoz и C. Vara-Thorbeck (1990), M. Goldstein (1995), A. Ledda (1996), Feneley (1997), Redd (1997), Hirsch (1997), Abdel-Meguel (1997), Spaziani (1997), Casciola (1998), B.E. Щитинин (2001), И.В. Поддубный (2001), Franco (2005).

Проведенный нами анализ показал, что в 38 % случаев методики оперативного лечения варикоцеле были разработаны российскими хирургами. Наиболее распространенной в течение последних десятилетий была операция Иванисевича, предложенная в качестве нового способа оперативного лечения варикоцеле в 1918 г. [2]. Популярной в настоящее время является операция по Мармару, или субингвинальная варикоцелэктомия, предложенная в 1985 г. [3]. Поиск новых методов оперативного лечения варикоцеле продиктован относительно частыми рецидивами и послеоперационными осложнениями. Антеградная склеротерапия приводит к рецидивам в 9 % и осложнениям (атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области) в 0,3–2,2 % случаев [4]. После ретроградной склеротерапии рецидивы регистрируются в 9,8 % случаев, осложнения представляют собой побочные реакции на контрастное вещество, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорацию сосуда [5]. Ретроградная рентгенэндоваскулярная эмболизация яичковой вены дает рецидивы в 3,8–10,0 % случаев, осложнения — боль вследствие тромбофлебита, кровоточащая гематома, инфекция, перфорация яичковой вены, гидроцеле, реакция на контрастное вещество, миграция эмбола (окклюдера) вследствие смещения катетера, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз вплоть до обструкции мочеточника [6, 7]. Паховый доступ дает рецидивы в 13,3 % случаев [8]. После высокого лигирования яичковой вены рецидивы встречаются в 29 % случаев, в 5–10 % развивается гидроцеле [9]. Микрохирургическое лигирование яичковой вены дает рецидивы в 0,8–4,0 % случаев, осложнения — послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки [10, 11]. В результате лапароскопической резекции яичковых вен рецидивы появляются в 3–7 % случаев, осложнения — повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов, повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов, тромбоэмболия легочной артерии, перитонит, кровотечение, послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума), пневмоскротум, раневая инфекция [12, 13].

Наименее изученными и редко применяемыми являются операции на мошонке при варикоцеле. При операциях на мошонке рецидивы не описаны, а из осложнений возможны атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка [14]. В настоящей работе мы сделали попытку изучить эффективность оперативного лечения варикоцеле из мошоночного доступа.

## Материалы и методы

С сентября 2008 г. по сентябрь 2016 г. были обследованы и прооперированы 206 пациентов с варикоцеле. Обследование включало опрос, физикальный осмотр, анализ эякулята, проведение ультразвукового исследования органов мошонки и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, магнитно-резонансное исследование нижней полой вены и сосудов малого таза в случаях рецидивного варикоцеле. Оперативное лечение осуществляли через единый транскротальный доступ по линии Веслинга. J. Vesling (1598–1649) — профессор анатомии, хирургии и ботаники Падуанского университета — в 1641 г. издал книгу “Syntagma Anatomicum”, в которой описал шов мошонки (raph escroti) — линию Веслинга.

Методика проведения операции включала в себя следующие этапы.

1. Разрез кожи сверху вниз по шву мошонки (линии Веслинга) (рис. 1).
2. Послойное вскрытие оболочек над левым яичком (рис. 2).



Рис. 1. Разрез кожи сверху вниз по шву мошонки

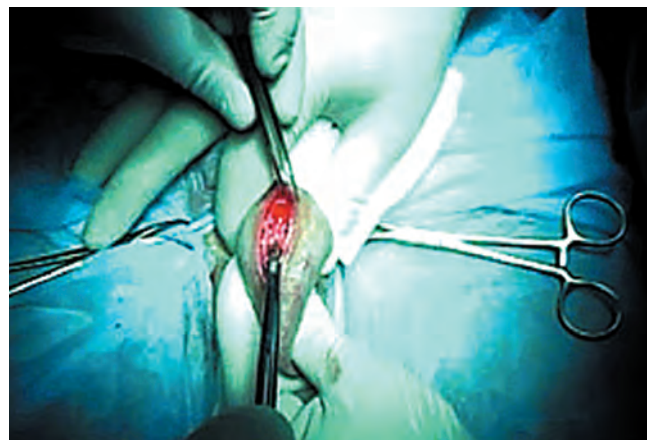


Рис. 2. Послойное вскрытие оболочек яичка

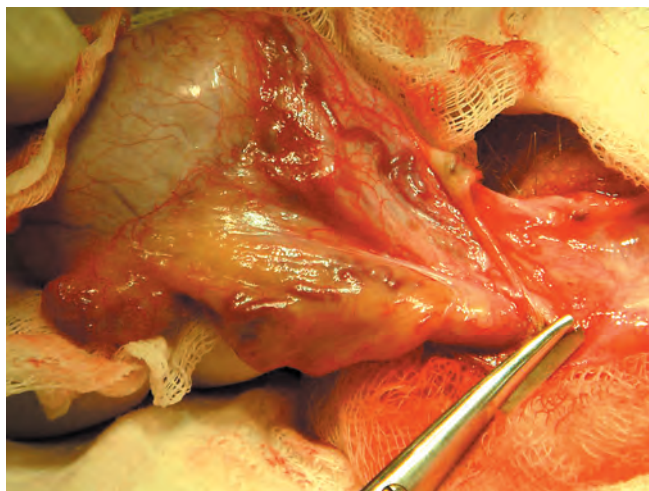


Рис. 3. Ревизия венозных коллекторов (реносперматический тип варикоцеле)

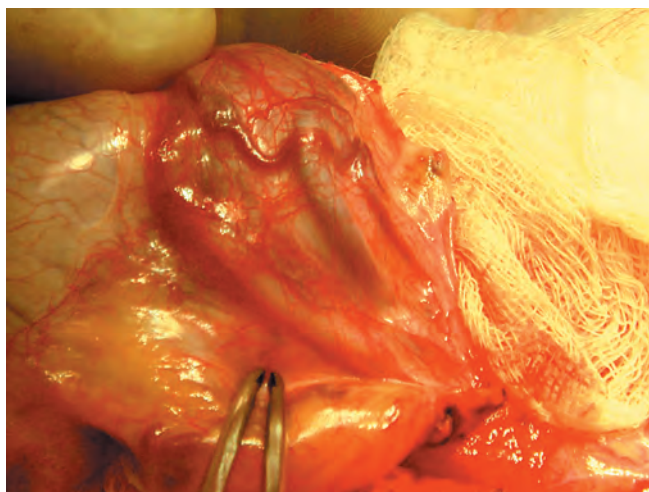


Рис. 4. Ревизия венозных коллекторов (илеосперматический тип варикоцеле)

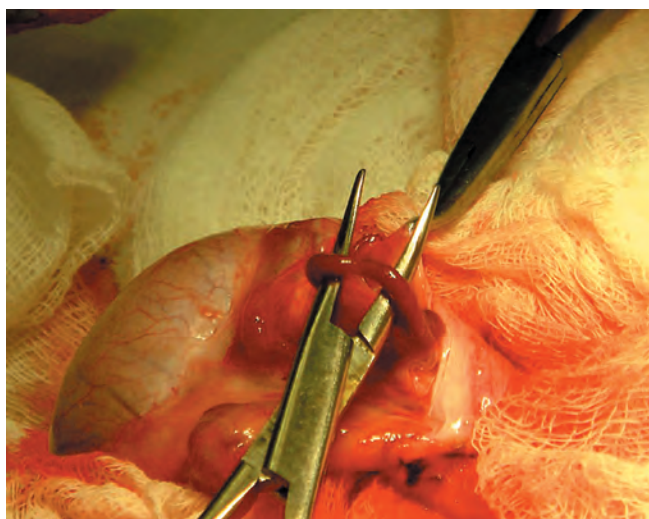


Рис. 5. Прецизионное выделение декомпенсированных расширенных вен

3. Выведение левого яичка в рану и ревизия 3 венозных коллекторов с определением выраженности варикоза и направления кровотока (центробежный, центростремительный) — внутренней яичковой вены, вены семенного канатика и вены мышцы, поднимающей яичко. Компрессия вены с выдавливанием крови дистальнее позволяет по мере ее заполнения определить направление кровотока. Ревизия вен позволяет интраоперационно уточнить гемодинамический тип варикоцеле: реносперматический, илеосперматический, смешанный. Также возможно иссечение кист, липомы семенного канатика, гидатиды Морганьи (рис. 3, 4).
4. Прецизионное выделение, лигирование и пересечение декомпенсированных расширенных вен с обратным кровотоком (рис. 5).
5. Пластика оболочек левого яичка по Винкельману для предупреждения развития послеоперационного гидроцеле.
6. Погружение левого яичка в мошонку с послойным ушиванием оболочек (рис. 6).
7. При двустороннем процессе производится аналогичная процедура с правой стороны.
8. Накладывание швов по Донати на кожу (рис. 7) или внутрикожного косметического шва.

### Результаты

Возраст больных варьировал от 18 до 83 лет и в среднем составлял 35,3 года. Диагноз варикоцеле был верифицирован по данным физикального осмотра и скротальной доплерэхографии. Варикоцеле было левосторонним у 131 (63,6 %), правосторонним — у 3 (1,5 %) и двусторонним — у 72 (34,9 %) пациентов. По данным ультразвукового исследования мошонки кисты придатка яичка встречались у 112 (54,4 %) пациентов. Сочетанная патология органов мошонки при варикоцеле была зарегистрирована у 148 пациентов (71,8 % случаев): двустороннее варикоцеле, киста придатка яичка, сперматоцеле, гидроцеле, спаечный процесс в области придатка и яичка, гидатида Морганьи больших размеров, конкремент внутренней оболочки яичка,



Рис. 6. Погружение левого яичка в мошонку

липома семенного канатика. Именно это обстоятельство явилось показанием к использованию оперативного доступа по линии Веслинга, при котором из одного разреза можно было бы симультанно провести коррекцию всех выявленных проблем. Показаниями к оперативному лечению являлись патоспермия, гипотрофия яичка более 20 % от объема контралатерального яичка, варикоз предстательной железы и ассоциированная с ним тазовая симптоматика в виде болевого синдрома, дизурии, копулятивной дисфункции (нарушения эрекции, эякуляции и оргазма). При анализе эякулята патоспермия была обнаружена у 127 (61,7 %) пациентов, а повышенное содержание лейкоцитов (более 1 млн в 1 мл) — у 148 (71,8 %).

Через 6 мес после операции без какого-либо дополнительного лечения патоспермия осталась у 88 пациентов (сперматогенез восстановился в 30,7 % случаев), а пиоспермия осталась у 52 (исчезла в 64,9 % случаев). В послеоперационном периоде у 5 (2,4 %) больных было отмечено развитие рецидивного левостороннего и правостороннего варикоцеле после левосторонней варикоцелэктомии. При проведении магнитно-резонансного исследования нижней полой вены и сосудов малого таза у всех 5 пациентов был выявлен синдром Мэя—Тернера. Этим больным были проведены ретроградная флебография и флеботонометрия почечных и подвздошных сосудов, которые подтвердили гипертензию в левой общей подвздошной вене. Всем этим пациентам было выполнено склерозирование декомпенсированных яичковых вен. От установки стента в левую общую подвздошную вену было решено воздержаться.

Вне зависимости от способа ушивания кожи мошонки при оперативном доступе по линии Веслинга не отмечалось формирования послеоперационного рубца (рис. 8).

### Обсуждение

Трансскротальный доступ при оперативном лечении варикоцеле стал более широко использоваться



Рис. 7. Швы по Донати на кожу

в последнее время. М.Р. Braz и соавт. (2013) прооперировали 21 пациента с варикоцеле из транскротального доступа в возрасте от 8 до 15 лет (в среднем 13,4). У всех пациентов было выявлено левостороннее варикоцеле III стадии в сочетании с гипотрофией левого яичка более 20 %. Через 1 год после операции осложнений и рецидивов выявлено не было, объем обоих яичек был одинаков. Оперативный доступ был рекомендован для предотвращения развития послеоперационного гидроцеле [15]. N. Zampieri и соавт. (2014) с 2010 по 2012 г. прооперировали 18 пациентов в возрасте от 13 до 16 лет с диагнозом варикоцеле III стадии из транскротального доступа. Показанием к операции было левостороннее варикоцеле III стадии в сочетании с гипотрофией левого яичка более 20 %. Время операции составило  $22 \pm 8$  мин. В послеоперационном периоде рецидивов отмечено не было, у 1 (5 %) больного развилось умеренное гидроцеле, не потребовавшее оперативного лечения [16]. F. Iacono и соавт. (2014) с 2012 по 2014 г. прооперировали 34 взрослых пациента из единого доступа по срединному шву мошонки (raphes croti) под местной анестезией с клиническим и субклиническим двусторонним варикоцеле и другими сопутствующими заболеваниями, такими как пра-



Рис. 8. Пациент П., 35 лет: внешний вид наружных половых органов через 3 мес после симультанной двусторонней варикоцелэктомии, иссечения кист придатков обоих яичек, пластики оболочек правого и левого яичек по Винкельману из мошоночного доступа по линии Веслинга (операция от 28.06.2016)

востороннее гидроцеле ( $n = 6$ ), левостороннее гидроцеле ( $n = 8$ ), двустороннее гидроцеле ( $n = 8$ ) и кисты придатка яичка ( $n = 12$ ). В течение 6 мес рецидивов варикоцеле и послеоперационных осложнений отмечено не было [17].

В настоящей работе представлен самый большой из опубликованных ранее материал по оперативному лечению варикоцеле из транскротального доступа. В настоящей работе инновационными являются: 1) выполнение разреза мошонки по ее шву (линии Веслинга); 2) ревизия венозных коллекторов яичка и его придатка с определением направления в них кровотока для интраоперационного установления гемодинамического типа варикоцеле; 3) симультанное проведение пластики оболочек яичка по Винкельману для предупреждения развития послеоперационного гидроцеле (А.А. Капто).

### Заключение

Опыт оперативного лечения варикоцеле позволил нам сделать выводы о том, что оперативный доступ по линии Веслинга является универсальным доступом

к органам левой и правой половины мошонки. Он позволяет симультанно из одного разреза выполнить несколько операций как на левой, так и на правой половине мошонки при сочетанной патологии (двустороннее варикоцеле, киста придатка яичка, водянка, липома семенного канатика, гидатида придатка яичка и др.). Из мошоночного доступа возможно интраоперационно верифицировать гемодинамический тип варикоцеле (реносперматический, илеосперматический или смешанный). Вне зависимости от способа ушивания кожи мошонки такой доступ не оставляет рубца и является косметическим. В послеоперационном периоде у 5 (2,4 %) пациентов было отмечено развитие рецидивного левостороннего и правостороннего варикоцеле после левосторонней варикоцелэктомии вследствие синдрома Мэя–Тернера. Тем не менее по сравнению с другими способами оперативного лечения варикоцеле рецидивность при этой методике является достаточно низкой. Эти обстоятельства позволили нам рекомендовать оперативный доступ по линии Веслинга при двустороннем, рецидивном варикоцеле и при сочетанной патологии органов мошонки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кадыров З.А. Варикоцеле. М., 2006. С. 20. [Kadyrov Z.A. Varicocele. 2006. P. 20. (In Russ.).]
2. Ivanissevich O., Gregorini M. A new operation for cure of varicocele. *Sere Med* 1918;11:17.
3. Marmar J.L., Debenedicts D.J., Praice D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril* 1985; 43:583.
4. Tauber R., Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994;151(2):386–90.
5. Sigmund G., Bahren W., Gall H. et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987;164(1):161–8.
6. Seyferth W., Jecht E., Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981;139(2): 335–40.
7. Lenk S., Fahlenkamp D., Glied V., Lindeke A. Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994;15 (Suppl): 34–7.
8. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960;34:742–55.
9. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol* 1949;61:604–7.
10. Goldstein M., Gilbert B.R., Dicker A.P. et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148(6):1808–11.
11. Jungwirth A., Gogus C., Hauser G. et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia* 2001;33(2):71–4.
12. Miersch W.D., Schoeneich G., Winter P., Buszello H. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol* 1995;76(5):636–8.
13. Tan S.M., Ng F.C., Ravintharan T. et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. *Br J Urol* 1995;75(4):523–8.
14. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology, 2015. Pp. 18–9.
15. Braz M.P., Martins F., Castagnaro A. et al. Trans-Scrotum “En Bloc” Varicocele Resection: A New Approach That Prevents Post Operative Hydrocele. *Pediatric Urology Fall Congress*. September 20–22, 2013. Las Vegas, Nevada. Available at: <http://fallcongress.spuonline.org/abstracts/2013/P39.cgi>.
16. Zampieri N., Zampieri G., Antonello L., Camoglio F.S. Trans-scrotal varicocelectomy in adolescents: Clinical and surgical outcomes. *J Pediatr Surg* 2014;49:583–5.
17. Iacono F., Ruffo A., Prezioso D. et al. Treatment of bilateral varicocele and other scrotal comorbidities using a single scrotal access: our experience on 34 patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:403603. DOI: 10.1155/2014/403603.

## Комментарий к статье А.А. Капто «Оперативный доступ по линии Веслинга при варикоцеле» на основе решения редколлегии журнала «Андрология и генитальная хирургия», вынесенного 24 октября 2016 г.

Варикоцеле — одна из проблем, вызывающих постоянный интерес исследователей в течение многих десятилетий. Этот интерес, как правило, возрастает в связи с появлением новых трактовок патогенеза заболевания и предложением новых методов его лечения и снижается, когда способы, в том числе новые, используются широко, а результаты лечения остаются на прежнем уровне. Любопытный факт: бывая в многочисленных служебных командировках, чаще в крупные федеральные центры, мы стали замечать нарастающее с 1991 г. изменение структуры хронических заболеваний. Если раньше самое большое число операций приходилось на илеоцекальную область, то в последние годы 1-е место занимает варикоцеле. Это связано не только с повышением научного интереса к проблеме. Об этом мы уже писали и на страницах данного журнала, журнала «Детская хирургия», в конспекте врача на страницах «Медицинской газеты». Однако по-прежнему, как и 20 лет назад, пациенты с этим заболеванием занимают значительное количество коек в любом отделении, где решаются вопросы плановой хирургии. Правда, показания к оперативному лечению этого распространенного заболевания стали более четкими. К ним прежде всего относят бесплодие, не связанное с другими причинами, прогрессирующую атрофию яичка и болевой синдром, не имеющий других оснований для возникновения, кроме как варикоцеле, а также косметические проблемы. В силу сказанного выше варикоцеле далеко не всегда подлежит оперативному лечению. Мошоночный доступ по линии Веслинга для оперативного лечения у взрослых существует, но описания использования такого доступа у детей в литературе мы не встретили. Сам доступ «пугает», как указывает сам автор, возможными тяжелыми осложнениями, которые не грозят жизни больного, но вполне способны привести к атрофии яичка.

То, что число рецидивов после подобного вмешательства не приводится в рекомендациях Европейского общества урологов (данными которых пользовался автор при оценке эффективности и процента осложнений различных вмешательств [1]), говорит, по-видимому, об отсутствии сколько-нибудь значительной статистики именно в силу редкого применения мошоночного доступа. Вместе с тем N.N. Zampieri (1984) наблюдал около 5 % водянок оболочек яичек [2].

В описании своей методики выполнения варикоцелэктомии автор не приводит всех деталей техники.

А возможно, именно с этим связано полное отсутствие рецидивов в весьма объемной группе больных. Как известно, в руках автора методики результаты всегда лучше, чем у последователей. Нам кажется, не имеет смысла противопоставлять предлагаемый метод операции широко используемым эффективным современным методикам (подпаховые доступы, лапароскопические и эндоваскулярные вмешательства). Весомые преимущества есть у каждого, при всем их разнообразии. Оценивая травматичность, частоту рецидивов, частоту и характер осложнений и, конечно, свои собственные возможности, оперирующий хирург может выбрать оптимальный способ. Вряд ли стоит далее распространяться о преимуществах или недостатках той или иной методики. Учитывая показания к оперативному лечению и патогенез варикозного расширения вен мошонки, больной перед операцией должен быть обследован, а хирург должен знать, с чем он имеет дело. Желательно выявить и признаки тазового венозного застоя и определить гемодинамический тип варикоцеле. Это поможет выбрать вид оперативного вмешательства.

По сравнению с применяемыми предлагаемый оперативный доступ кажется более травматичным и менее удобным. Особенно смущает осуществление всем пациентам пластики оболочек яичка по Винкельману в ходе вмешательства. Известно, что появление водянки оболочек яичка — это всегда результат нарушения техники операции. Вместе с тем кисты придатков и гидатиды Морганьи в большинстве случаев не требуют оперативного вмешательства. Мы также не можем рекомендовать варикоцелэктомию мошоночным доступом, да и вообще любое оперативное лечение варикоцеле у больных с пиоспермией. Вероятно, имеет смысл изначально пролечить воспалительные заболевания — простатит/везикулит, а оперативное лечение варикоцеле осуществить вторым этапом, памятуя и о возможности при определенных обстоятельствах усугубить застойные явления в малом тазу. В силу вышеизложенного нам показалось нерациональным рекомендовать применять предложенную методику в детском и подростковом возрасте. Еще раз хотим обратить внимание читателей на ограничение показаний к использованию мошоночного доступа — сочетанное заболевание органов мошонки, требующее оперативного вмешательства.

Проф. А.Б. Окулов, к.м.н. Д.Н. Годлевский

### Литература

1. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G. R. et al. Guidelines on Male Infertility, European Association of Urology, 2015.
2. Zampieri N., Zampieri G., Antonello L., Camoglio F.S. Trans-scrotal varicocelelectomy in adolescents: Clinical and surgical outcomes. JPediatrSurg 2014;49:583–5.

## Оптимальный выбор метода анестезии при оперативных вмешательствах на половом члене

Ю.А. Мягков<sup>1</sup>, С.Н. Казанцев<sup>2</sup>, А.А. Самойлов<sup>1</sup>, А.Ю. Мягкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Филиал № 2 ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России; Россия, 143420 Московская область, Красногорский район, п/о Архангельское, пос. Новый;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России; Россия, 121099 Москва, ул. Новый Арбат, 32;

<sup>3</sup>кафедра урологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

**Контакты:** Юрий Андреевич Мягков [andro-maygkov@mail.ru](mailto:andro-maygkov@mail.ru)

Спинальная анестезия как методика центральной нейроаксиальной блокады является оптимальным вариантом при операциях на половом члене по ряду причин: защита от интраоперационного стресса, ранней послеоперационной боли, простая техника исполнения вне зависимости от конституциональных и анатомических особенностей пациента, профилактика послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** спинальная анестезия, оперативные вмешательства на половом члене, профилактика послеоперационных осложнений

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-50-52

### Optimal anaesthesia techniques for penile surgeries

Yu. A. Myagkov<sup>1</sup>, S. N. Kazantzev<sup>2</sup>, A. A. Samoilov<sup>1</sup>, A. Yu. Myagkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Branch No 2 of A.A. Vishnevskiy 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; Settlement Novyy, PO Arkhangel'skoe, Krasnogorskiy District, Moscow Region 143420, Russia;

<sup>2</sup>Russian Scientific Centre of Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia; 32 Novyy Arbat St., Moscow 121099, Russia;

<sup>3</sup>Department of Urology, Moscow Institute of Postgraduate Medical Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Spinal anaesthesia as a method of central neuraxial blockade is the best choice for penile surgeries due to the following reasons: protection against intraoperative stress and early postoperative pain, simplicity of the procedure which does not depend on constitutional and anatomical features of a patient, prevention of postoperative complications.

**Key words:** spinal anaesthesia, penile surgeries, prevention of postoperative complications

Важным направлением современной уроандрологии является хирургическое лечение эректильной дисфункции, врожденных и приобретенных (болезнь Пейрони, последствия ранений полового члена мирного времени и локальных войн) деформаций полового члена. При выполнении оперативных вмешательств на половом члене существует ряд специфических моментов.

Данные хирургические вмешательства на половом члене проводятся на всем протяжении кавернозных тел от головки до места прикрепления к седалищным костям, что делает нецелесообразным применение проводниковой анестезии при этом вмешательстве, поскольку требуется блокада не только дорзальных, но и срамных нервов полового члена. Также отсутствуют

необходимость в продленной послеоперационной анальгезии вследствие незначительного послеоперационного болевого синдрома.

Мы убедились, что применение общей анестезии с наркотическими анальгетиками часто приводило к развитию достаточно выраженного послеоперационного болевого синдрома. В дальнейшем стало ясно, что наркотические анальгетики являются причиной послеоперационной гипералгезии, не говоря уже о постнаркозной депрессии сознания и дыхания. Возрастной критерий (большинство пациентов старше 40 лет) не позволял применять каудальную анестезию, поскольку крестцово-копчиковая связка, прикрывающая сакральную щель, в этом возрасте часто оссифицирована



и может стать причиной неудачных попыток блокады и осложнений (внутрикостное введение анестетика с быстрым попаданием его в кровь и развитием системной токсичности). Дополнительные трудности в использовании данной методики вызывает анатомическая вариабельность строения крестцового канала вплоть до его отсутствия.

Таким образом, из всего арсенала анестезиологических возможностей мы отдавали предпочтение только центральной нейроаксиальной блокаде — спинальной и эпидуральной методикам. Впрочем, эпидуральная блокада также не вполне устраивала по сложности исполнения, по использованию режущих толстых игл Туохи с достаточно высоким риском развития постпункционных осложнений.

*Спинальная методика центральной нейроаксиальной блокады* имеет ряд существенных преимуществ перед другими техниками анестезиологического обеспечения: осуществляет надежную защиту от интраоперационного стресса, имеет среднюю длительность действия (4–8 ч), оказывает профилактику ранней послеоперационной боли, является простой для исполнения техникой вне зависимости от конституциональных и анатомических особенностей пациента, позволяет без риска развития постпункционной головной боли проводить раннюю активизацию пациентов благодаря использованию современных безопасных тонких игл, что способствует не только профилактике кардиальных осложнений, но и послеоперационной задержки мочи, методика не сопровождается послеоперационной гиперальгезией, свойственной для наркотических анальгетиков.

За 16 лет в уроandroлогическом отделении филиала № 2 ФГБУ «Третьего ЦВКГ» Минобороны России, филиале № 4 ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России выполнено 195 фаллоэндопротезирований современными моделями пластических и надувных (2- и 3-компонентных) протезов, 37 оперативных вмешательств при васкулогенной форме эректильной дисфункции с перевязкой вен полового члена по методу Т. ЛУ, 57 операций при врожденных и приобретенных эректильных деформациях полового члена, 15 оперативных вмешательств по поводу болезни Пейрони, которые проводились под спинальной анестезией. Средний возраст пациентов составил 47,5 года. Продолжительность анестезии — 60–180 мин.

Спинальная анестезия осуществлялась по стандартизированной методике, которая включала предоперационную подготовку, премедикацию, прединфузию, собственно манипуляцию пункции субарахноидального пространства и введение в него местного анестетика без адреноаналогов, интраоперационный мониторинг, сопровождение в послеоперационном периоде.

Предоперационная подготовка представляла собой ограничение в питании (голод с 18:00 накануне, запрет

питья в день операции) и назначении анксиолитиков (транквилизаторов) на ночь.

Премедикация в день операции состояла в назначении парентерально (внутримышечно) антигистаминного препарата (хлоропирамин 20 мг), холинолитика (атропина сульфат 0,1 мг/10 кг) и бензодиазепамина (диазепам 10 мг) за 30 мин до прибытия в операционную. В операционной после установки периферического венозного катетера вводился активатор тканевого тромбопластина (этамзилат натрия 500 мг), нестероидные противовоспалительные средства (кетопрофен 100 мг либо кеторолак 30 мг) и антибиотик широкого спектра действия, обычно цефалоспоринового ряда (цефтриаксон 2,0 г, внутривенно).

Прединфузия заключалась в струйном (90–200 мл/мин) внутривенном введении кристаллоидов для восполнения дефицита жидкости в связи с ограничением питья в предоперационном периоде.

*Субарахноидальная пункция* выполнялась согласно канонам седельного блока иглами карандашного типа калибра 27G. Предпочтение при пункции отдавалось промежутку между остистыми отростками L4 — L5 поясничных позвонков. После проникновения в субарахноидальное пространство окно иглы ориентировали в каудальном направлении. Дозировка бупивакаина составила от 7,5 до 15 мг в зависимости от конституции и массы тела пациента.

Интраоперационный мониторинг соответствовал минимальному стандарту мониторинга в анестезиологии (электрокардиография в 3 отведениях с измерением частоты сердечных сокращений, анализом ритма и сегмента ST, пульсоксиметрия с измерением уровня сатурации крови и частоты пульса, неинвазивным измерением артериального давления, частота дыхания с помощью реографии либо капнометрии). Интраоперационно не было отмечено гемодинамических инцидентов на фоне проведения анестезии и оперативного вмешательства.

В раннем послеоперационном периоде после регресса моторного блока пациенты активизировались без наблюдения каких-либо постпункционных или послеоперационных осложнений. Послеоперационное купирование болевого синдрома осуществлялось нестероидными противовоспалительными средствами и не требовало применения наркотических анальгетиков.

На основании нашего опыта считаем спинальную анестезию оптимальным методом анестезиологического обеспечения при оперативных вмешательствах на половом члене в связи с тем, что она имеет ряд преимуществ перед другими методиками: осуществляет надежную защиту от интраоперационного стресса, имеет среднюю длительность действия, оказывает профилактику ранней послеоперационной боли, является простой в исполнении техника вне зависимости от конституциональных и анатомических особенностей пациента, позволяет проводить



раннюю активизацию пациентов, что является не только профилактикой сердечно-сосудистых осложнений, но и послеоперационной задержки мочи, методика не сопровождается послеоперационной гиперальгезией, свойственной для наркотических анальгетиков. Данная методика при подобных операциях позволяет осуществ-

лять подбор препаратов (качественный аспект), их количественный состав, что позволяет не только добиться желаемого эффекта, используя минимальные дозы препаратов селективного действия, но и уменьшить депрессивное влияние на центральную нервную систему, гемодинамику и дыхание.

## Новый метод удаления внутреннего мочеточникового стента под ультразвуковым контролем у женщин после дробления камней

Н.К. Гаджиев<sup>1</sup>, С.С. Бровкин<sup>1</sup>, В.Е. Григорьев<sup>1</sup>, В.А. Малхасян<sup>2</sup>, И.А. Семенякин<sup>2</sup>, А.В. Писарев<sup>3</sup>,  
Д.В. Мазуренко<sup>4</sup>, С.В. Попов<sup>5</sup>, Н.С. Тагиров<sup>6</sup>, А.Г. Кочетов<sup>7</sup>, В.Д. Король<sup>1</sup>, С.В. Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства чрезвычайных ситуаций России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2;

<sup>2</sup>кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>3</sup>отделение урологии университетской клиники ФБГУ «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 198103 Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154;

<sup>4</sup>Урологическая клиника Европейского медицинского центра; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

<sup>5</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

<sup>6</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы»; Россия, 195257 Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14;

<sup>7</sup>ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России; Россия, 143420 Московская область, Красногорский район, п/о Архангельское, пос. Новый

**Контакты:** Нариман Казиханович Гаджиев [nariman.gadjiev@gmail.com](mailto:nariman.gadjiev@gmail.com)

**Цель исследования** — разработать быстрый, удобный и в то же время безопасный метод удаления мочеточниковых стентов у женщин после дробления камней.

**Материалы и методы.** С февраля 2014 г. по март 2016 г. проведено ретроспективное мультицентровое исследование, включающее 122 пациентки после дробления камней: 46 — в контрольной группе (стент был удален стандартным способом — цистоскопом 22 Sn) и 76 — в экспериментальной группе (стент был удален с помощью «спиралевидного устройства» 15 Sn под ультразвуковым контролем). Критериями исключения явились: пролапс тазовых органов  $\geq$  II по шкале POPQ и осложненные стенты (со смещением или инкрустацией). Оценивали длительность удаления стентов, сумму баллов по визуальной аналоговой шкале боли, а также вероятность развития осложнений.

**Результаты.** У всех исследуемых пациентов стенты были успешно удалены. Осложнений в обеих группах не зарегистрировано. Продолжительность удаления стента в экспериментальной группе была выше, чем в контрольной, примерно на 4 с ( $p = 0,0056$ ). Различия были статистически значимыми, однако клинически не важными. Наиболее существенным оказалось различие в оценке по визуальной аналоговой шкале в пользу экспериментальной группы ( $p = 4 \times 10^{-5}$ ).

**Заключение.** Предложенный метод удаления стентов петлей под ультразвуковым контролем у женщин после дробления камней оказался более комфортным — с меньшим числом баллов по визуальной аналоговой шкале по сравнению с классическим удалением с помощью цистоскопа, не требующим дополнительных затрат, связанных с использованием эндоскопического оборудования, стерилизацией последнего, а также рабочего времени сестры, что делает его привлекательной опцией в амбулаторной практике в неосложненных случаях, а будучи лишенным ионизирующего излучения, может быть рекомендован для удаления стентов у беременных пациенток.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, мочеточниковый стент, ультразвуковой контроль

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-53-58

### A new ultrasound guided method for ureteral stent removal in women after lithotripsy

N.K. Gadzhiev<sup>1</sup>, S.S. Brovkin<sup>1</sup>, V.E. Grigoryev<sup>1</sup>, V.A. Malkhasyan<sup>2</sup>, I.A. Semenyakin<sup>2</sup>, A.V. Pisarev<sup>3</sup>, D.V. Mazurenko<sup>4</sup>,  
S.V. Popov<sup>5</sup>, N.S. Tagirov<sup>6</sup>, A.G. Kochetov<sup>7</sup>, V.D. Korol<sup>1</sup>, S.V. Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia; 4/2 Ak. Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>2</sup>Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20 Build. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>3</sup>Department of Urology, University clinic of Saint Petersburg State University; 154 emb. of Fontanka, Saint Petersburg 198103, Russia;

<sup>4</sup>Urological clinic of the European Medical Center; 35 Schepkina St., Moscow 129090, Russia;

<sup>5</sup>Clinical Hospital of Saint Luke; 46, Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>6</sup>City hospital of Saint Elizabeth; 14 Vavilovskaya St., Saint Petersburg 195257, Russia;

<sup>7</sup>A.A. Vishnevsky 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital; Ministry of Defense of Russia; Settlement Novyy, PO Arkhangel'skoe, Krasnogorskiy District, Moscow Region 143420, Russia

**Objective:** to develop a rapid, convenient and safe method for ureteral stent removal in women after lithotripsy.

**Materials and methods:** We conducted a retrospective multicentre study (time frame: February 2014 – March 2016) that included 122 female patients after lithotripsy: 46 of them were in the control group (where the stent was removed in a conventional way using cystoscope 22 Ch), 76 patients were in the experimental group (where the stent was removed using «spiral device» 15 Ch under ultrasound guidance). The exclusion criteria were the following: pelvic organ prolapse (stage 2 or greater according to POP-Q system), presence of stent complications (stent displacement or encrustation). We evaluated the duration of stents removal, pain intensity according to Visual Analog Scale for Pain, and the likelihood of complications.

**Results.** Stents were successfully removed in all patients. No complications were observed in both groups. Stent removal in the experimental group was approximately 4 sec longer than that in the control group ( $p = 0,0056$ ). The difference was statistically significant, but didn't have great clinical importance. Difference in pain intensity according to Visual Analog Scale for Pain was the most significant; patients in experimental group were found to have lower levels of pain ( $p = 4 \times 10^{-5}$ ).

**Conclusion.** Proposed ultrasound guided method for ureteral stent removal by a loop in women after lithotripsy appears to be more comfortable. It is characterized by lower pain intensity according to Visual Analog Scale for Pain comparing to conventional method with cystoscope; it does not imply any additional costs associated with usage of endoscopic equipment, its sterilization and working time of a nurse. Therefore, the method can be considered as a good option for outpatient practice in patients without complications; moreover it can be recommended for stent removal in pregnant women as soon as the technique does not require the use of ionising radiation.

**Key words:** kidney stones, ureteral stent, ultrasonic inspection

## Введение

После внедрения в клиническую практику мочеточниковых стентов в 1967 г. P.D. Zimskind и соавт., а позднее в 1978 и R.P. Finney, последние прочно стали основой лечения обструктивной уropатии [1, 2]. Тем не менее несвоевременное удаление либо замена мочеточникового стента могут быть связаны с такими осложнениями, как инфекция либо инкрустация [3], где частота инкрустаций увеличивается с длительностью стояния стента [4, 5]. Классический способ эндоскопического удаления стента с использованием ригидного или гибкого цистоскопа имеет подробное описание [6, 7] и связан с необходимостью использования дополнительных захватывающих устройств, затрат на стерилизацию последних, а также с дискомфортом от введения цистоскопа. Неоднократные попытки избежать использования цистоскопа сводились к использованию рентгеновского излучения, которое, в свою очередь, имеет негативный стохастический эффект [8], либо были сложными и потому не получили широкого распространения.

**Целью нашей работы** было разработать быстрый и в то же время надежный метод удаления мочеточникового стента после дробления камней у женщин, не требующий ни эндоскопического, ни рентгеновского контроля.

## Материалы и методы

Исследование выполнено как ретроспективное, мультицентровое, контролируемое. С февраля 2014 г. по март 2016 г. 122 пациентки после дробления камней были включены в исследование. Диаметр удаляемых стентов варьировал от 4,7 до 6,0 Сн (Cook Medical, Bloomington, IN и Urotech, GmbH). Показания для стентирования

приведены в табл. 1. Критериями исключения были: наличие пролапса тазовых органов POPQ  $\geq$  II, смещенные и/или инкрустированные стенты. Всем пациенткам проводили антибактериальную профилактику однократно в соответствии с локальной антибиотикограммой. Контрольная группа включала 46 пациенток, стент которым был удален классическим способом, цистоскопом 22 Сн с эндоскопическими щипцами. Экспериментальная группа состояла из 76 пациенток, стент которым был удален спиралевидным устройством — автоклавируемый прут из медицинской стали толщиной 1 мм, со спиралью на конце в 15 Сн в максимальном диаметре. Прототип инструмента был описан в деталях R. Alvarez-Vijande [9]. Ультразвуковой контроль выполняли на аппарате Siemens Acuson,  $\times 150$ , с конвексным датчиком 3,5–5,0 МГц. Пациентке предлагалось воздерживаться от мочеиспускания в течение 1,0–1,5 ч из учета нормального темпа диуреза в 1 мл/кг/ч, для того чтобы в пузыре было как минимум 90–100 мл. В литотомической позиции инструмент после смазывания лубрикантом Катеджель (лидокаиновый гель 2 %) вводился в мочевой пузырь. Ультразвуковой датчик располагался по средней линии над лоном в сагиттальной плоскости. Спираль на конце ин-

Таблица 1. Показания для стентирования

| Показания для стентирования                   | n = 122    |
|-----------------------------------------------|------------|
| Ретроградное дробление камней почек (RIRS)    | 32 стента  |
| Контактное дробление камней мочеточника (URS) | 24 стента  |
| Перкутанная нефролитотомия (PNL)              | 50 стентов |
| Дистанционная литотрипсия (SWL)               | 16 стентов |

струмента и пузырьный кончик мочеточникового стента выставлялись на экране монитора ультразвукового аппарата в одну линию. Движениями сверху вниз и немного на себя стент захватывался спиралью и доставался обычным вытягиванием. Техника и основные шаги представлены на рис. 1. Схематическое отображение манипуляции представлено на рис. 2. Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных. А именно: описательный и сравнительный статистические анализы. Для анализа мерных данных использовали программу PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло (<http://folk.uio.no/ohammer/past/>) [10]. Для статистического описания мерных данных (возраст, индекс массы тела, длительность) проверяли их согласие с нормальным распределением, оценивали средние значения, медианы и коэффициенты вариации с 95 % ДИ. Перед сравнением данных в 2 независимых выборках (контроль и эксперимент) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро–Уилка ( $W$ ), Андерсона–Дарлинга ( $A$ ) и Жарка–Бера ( $JB$ ). В случае 2 последних критериев использовали оценки значений  $p$  методом Монте-Карло. Для статистических сравнений использовали как параметрические, так и непараметрические критерии. Параметрические критерии:  $F$ -критерий Снедекора–Фишера и критерии Левина для проверки равенства

дисперсий,  $t$ -критерий Стьюдента при равенстве дисперсий и критерий Уэлча в случае статистически значимо различающихся дисперсий. Непараметрические критерии: Манна–Уитни ( $U$ ), Муда (на основе статистики  $\chi^2$ ), Колмогорова–Смирнова ( $KS$ ). Ориентировались на значения  $p$ , полученные методом Монте-Карло. В соответствии с современными рекомендациями сравнение данных основывали не только на значениях  $p$ , но и на 95 % ДИ для разности сравниваемых средних значений.

Для анализа счетных данных (локализация и визуальная аналоговая шкала (ВАШ)) также использовали программу StatXact-8. В частности, 95 % ДИ для данных по ВАШ оценивали как ДИ для параметров полиномиального распределения.

### Результаты

Всего после дробления камней удалено 122 стента. Характеристики пациенток и исследуемых параметров приведены в табл. 2. Все удаления стентов были успешными. Осложнений, таких как макрогематурия или инфекция нижних мочевых путей, ни у одной пациентки в исследовании встречено не было. Статистически умеренное различие обнаружено для распределения пациенток по возрасту: в опытной группе больные в среднем были на 11 лет старше. Различие статистически значимо, поскольку 95 % ДИ для их разности (от  $-2$  до  $-13$  лет) не покрывает безразличное значение 0 ( $p = 0,01$ ). По остальным характеристикам пациенток различий выявлено не было. Продолжительность удале-



А. Спиралевидное устройство, Бетадин, лидокаин гель и перчатки



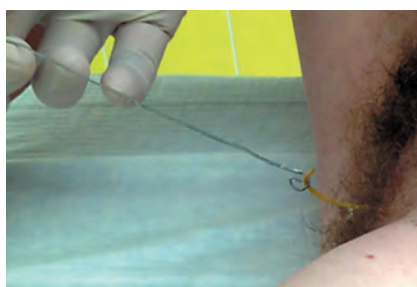
Б. Спиралевидное устройство



В. Ультразвуковое изображение: устройство и стент на одной линии



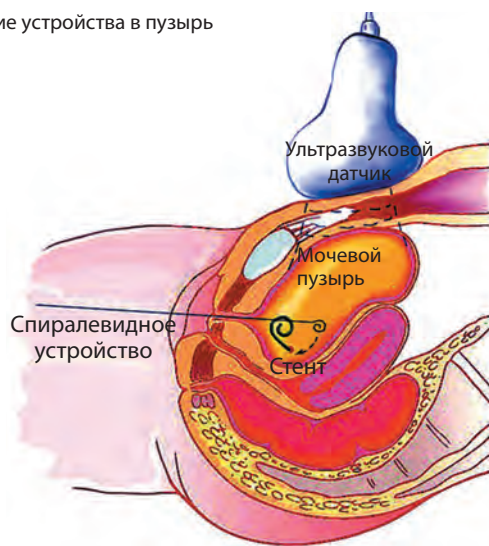
Г. Удаление стента



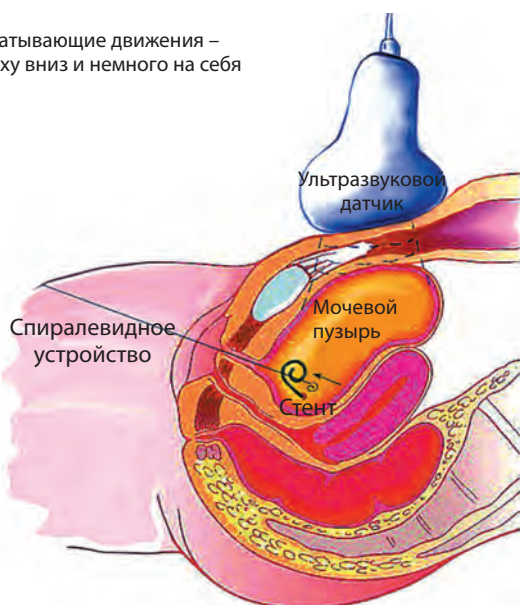
Д. Стент в спирали

Рис. 1. Оборудование и основные шаги удаления стента под ультразвуковым контролем

А. Введение устройства в пузырь



Б. Захватывающие движения – сверху вниз и немного на себя



В. Стент в спирали и вытягивается простым движением на себя

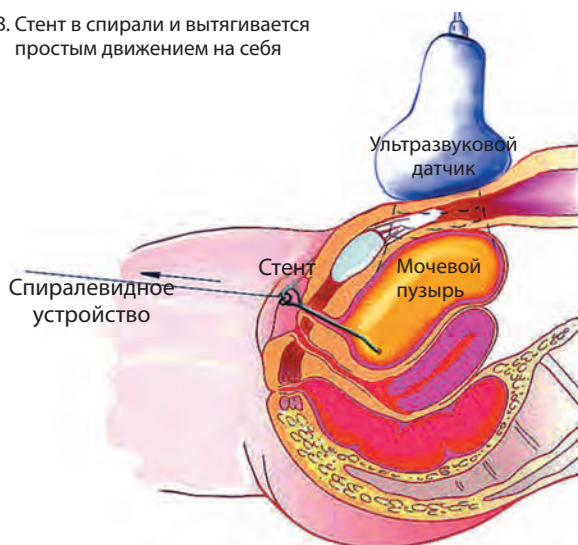


Рис. 2. Схематическое отображение манипуляции

ния стента в экспериментальной группе была выше, чем в контрольной, примерно на 4 с ( $p = 0,0056$ ), однако различие в несколько секунд вряд ли можно признать клинически важным. Наиболее существенным оказалось различие в оценке по ВАШ в пользу экспериментальной группы (табл. 3). Различие статистически высокозначимо ( $p = 4 \times 10^{-5}$ ).

### Обсуждение

После первого применения мочеточникового стента помимо классического варианта удаления у женщин было предложено немало альтернативных вариантов, таких как: удаление стента спиралевидным экстрактором под рентгеновским контролем [9], с использованием техники «крючка», не требующей ни рентгеновского, ни эндоскопического контроля, являющейся по сути слепым методом, потому и с эффективностью всего 83,9 % [11], техника «лаассо» с использованием рентгеновского контроля, и требующая достаточного опыта и сноровки [12], удаление с помощью магнитного «ретривера», изначально описанного J.N. Macaluso и соавт. в 1989 г., который может быть использован у женщин без рентгеновского и эндоскопического контроля [13], но стоимость магнитных стентов является немаловажным фактором [14]. Биodeградируемые стенты [15], к сожалению, ввиду слабой управляемости деградации не получили широкого распространения [16]. Стент с нитями [17] – привлекательная опция, но из-за высокой частоты инcidentalного выпадения также не являются оптимальным вариантом. Специальные стенты в комплекте с устройством для их удаления – хороший выход, но сложность и высокая цена – факторы, препятствующие их активному применению [18].

В нашем исследовании все стенты были удалены успешно, тогда как эффективность цистоскопического удаления в исследовании T. Kawahara и соавт. составила только 90 % [11]. Эта разница, вероятнее всего, может быть объяснена тем, что в наше исследование не включались пациентки со сместившимися и/или инкрустированными стентами.

Предложенный метод удаления стентов под ультразвуковым контролем легок в исполнении, хотя степень сложности манипуляции в нашем исследовании не изучалась. Удаление стентов в исследовании выполнялось 2 различными урологами примерно с одинаковым опытом в эндоурологии, без специального обучения в манипуляциях под ультразвуковым контролем, что еще раз свидетельствует о простоте манипуляции. Средняя продолжительность удаления стентов в экспериментальной группе составила 23,6 с, что в целом на 3,5 с дольше, чем в контрольной группе, и не представляется клинически значимым, при этом началом манипуляции считалось введение инструмента в мочевой пузырь (будь то спиралевидное устройство либо цистоскоп)

Таблица 2. Характеристика пациентов и исследуемых параметров

| Показатель                                               |                | Контрольная группа<br>(n = 46) | Экспериментальная группа (n = 76) | Среднее значение (95 % ДИ) | p      |
|----------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------|
| Возраст, медиана (диапазон), лет                         |                | 43 (21–79)                     | 54 (22–87)                        | –11 (–2,1–(–13,3))         | 0,010  |
| Индекс массы тела, медиана (диапазон), кг/м <sup>2</sup> |                | 25,7 (25–27)                   | 25,5 (26–29)                      | 0,2 (–1,1–1,7)             | 0,76   |
| Локализация                                              |                |                                |                                   |                            |        |
| Слева                                                    | Число          | 17                             | 31                                | 0,86 (0,40–1,8)            | 0,71   |
|                                                          | Доля (95 % ДИ) | 0,37 (0,25–0,52)               | 0,41 (0,30–0,52)                  |                            |        |
| Справа                                                   | Число          | 29                             | 45                                |                            |        |
|                                                          | Доля (95 % ДИ) | 0,63 (0,49–0,76)               | 0,59 (0,48–0,70)                  |                            |        |
| Время удаления стента, медиана (95 % ДИ), с              |                | 19,9 (17,1–22,6)               | 23,6 (21,7–25,5)                  | –3,7 (–0,6–(–7,0))         | 0,0056 |
| Визуальная аналоговая шкала, медиана (95 % ДИ), баллы    |                | 2,3 (2,0–2,6)                  | 1,5 (1,4–1,8)                     | 0,8 (0,5–1,1)              | 10–6   |
| Осложнения:<br>инфекция нижних мочевых путей             |                | нет                            | нет                               | –                          | –      |
| макрогематурия                                           |                | нет                            | нет                               | –                          | –      |

Примечание. 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

и окончанием – появление стента у наружного отверстия уретры. Оборудование, необходимое для удаления стента, включало: спиралевидное устройство 15 Сн и ультразвуковой аппарат, без которого сегодня сложно представить урологическое отделение. В нашем исследовании все удаления были успешными и не требовали дополнительных мер. Баллы по ВАШ в экспериментальной группе были значимо ниже. Возможно, этот факт был обусловлен разницей в диаметре спира-

ли – 15 Сн против использованного в исследовании цистоскопа 22 Сн, что в целом соответствовало данным литературы [11].

Тем не менее наше исследование не лишено недостатков: оно ретроспективно по своей сути, не имело рандомизированного контроля, что в целом могло повлиять на появление статистически значимой разницы по возрасту, не имело осложненных случаев, таких как сместившиеся либо инкрустированные стенты не включало пациенток с пролапсом тазовых органов, которые также могли повлиять на результат.

Таблица 3. Оценка пациентами своего состояния по визуальной аналоговой шкале

| Группа            | Баллы |    |    |   |   |   |       | p                    |
|-------------------|-------|----|----|---|---|---|-------|----------------------|
|                   | 1     | 2  | 3  | 4 | 5 | 6 | всего |                      |
| Контрольная       | 8     | 23 | 10 | 3 | 1 | 1 | 46    | 4 × 10 <sup>–5</sup> |
| Экспериментальная | 40    | 31 | 5  | 0 | 0 | 0 | 76    |                      |

### Заключение

Таким образом, предложенный метод удаления стентов под ультразвуковым контролем у пациенток после дробления камней показал себя быстрым, эффективным, безопасным, менее затратным и более комфортным по сравнению с классическим цистоскопическим вариантом удаления стента.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zimskind P.D., Fetter T.R., Wilkerson J.L. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. J Urol 1967;97:840–4.
2. Finney R.P. Experience with new double J ureteral catheter stent. J Urol 1978;167: 1135–8.
3. Chew B.H., Knudsen B.E., Denstedt J.D. The use of stents in contemporary urology. Curr Opin Urol 2004;14(2):111–5.
4. Borboroglu P.G., Kane C.J. Current management of severely encrusted ureteral stents with a large associated stone burden. J Urol 2000;164(3 Pt 1): 648–50.
5. Kawahara T., Ito H., Terao H. et al. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. J Endourol 2012;26(2):178–82. DOI: 10.1089/end.2011.0385.



6. Smith A.D. Retrieval of ureteral stents. *Urol Clin North Am* 1982;9:109–12.
7. Evans J.W. H., Ralph D.J. Removal of ureteric stents with a flexible cystoscope. *Br J Urol* 1991;67:109.
8. Leenhouts H.P., Chadwick K.H. The molecular basis of stochastic and nonstochastic effects. *Health Phys* 1989;57(Suppl 1):343–8.
9. Alvarez-Vijande R. Removal of ureteric stents in women without cystoscope. *Br J Urol* 1993;72:388–9.
10. Hammer Ø., Harper D.A. T., Ryan P.D. Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol Electron* 2001;4:9–18.
11. Kawahara T., Ito H., Terao H. et al. Ureteral stent retrieval using the crochet hook technique in females. *PLoS One* 2012;7(1):e29292. DOI: 10.1371/journal.pone.0029292.
12. Park S.W., Cha I.H., Hong S.J. et al. Fluoroscopy-guided transurethral removal and exchange of ureteral stents in female patients: technical notes. *J Vasc Interv Radiol* 2007 Feb;18(2):251–6.
13. Macaluso J.N. Jr, Deutsch J.S., Goodman J.R. et al. The use of the Magnetip double-J ureteral stent in urological practice. *J Urol* 1989;142(3):701–3.
14. Taylor W.N., McDougall I.T. Minimally invasive ureteral stent retrieval. *J Urol* 2002;168:2020–3.
15. Olweny E.O., Landman J., Andreoni C. et al. Evaluation of the use of a biodegradable ureteral stent after retrograde endopyelotomy in a porcine model. *J Urol* 2002;167(5):2198–202.
16. Lange D., Chew B., Elwood C. Biomaterials in urology-beyond drug eluting and degradable-a rational approach to ureteral stent design. Available at: [http://www.intechopen.com/source/pdfs/22937/InTech-Biomaterials\\_in\\_urology\\_beyond\\_drug\\_eluting\\_and\\_degradable\\_a\\_rational\\_approach\\_to\\_ureteral\\_stent\\_design.pdf](http://www.intechopen.com/source/pdfs/22937/InTech-Biomaterials_in_urology_beyond_drug_eluting_and_degradable_a_rational_approach_to_ureteral_stent_design.pdf).
17. Siegel A., Altadonna V., Ellis D. et al. Simplified method of indwelling ureteral stent removal. *Urology* 1986;28(5):429.
18. Wang J., Feng J., Hu W. et al. Preclinical Evaluation of a Newly Designed Ureteral Stent and Magnetic Retrieval Catheter for Minimally Invasive Stent Removal. *Urology* 2014;84(4):960–6. DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.024.

## Влияние терапии тестостероном (1 % трансдермальный гель) на качество жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование

А.З. Винаров, Л.А. Спивак, И.М. Рохликов, Р.П. Василевский, Л.В. Разова

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Андрей Зиновьевич Винаров avinarov@mail.ru

**Материалы и методы.** Данное исследование являлось открытым многоцентровым наблюдательным неинтервенционным у мужчин с дефицитом тестостерона, применявших ежедневно 1 % гель тестостерона (Андрогель®) в дозе 50 или 100 мг (с возможностью титрации) в условиях рутинной клинической практики. Первичной конечной точкой являлось качество жизни, связанное с состоянием здоровья, оцениваемое при заполнении опросника симптомов старения мужчин (Aging Males' Symptoms, AMS). Вторичными конечными точками были изменения общего балла шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) и его доменов, изменения показателей индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии, корреляция изменений в показателях качества жизни, определяемая с помощью опросника AMS, с лабораторными показателями уровней тестостерона и данными по шкале МИЭФ, демографические характеристики, а также исходные характеристики пациентов, анамнез диагностических и терапевтических процедур, причины прекращения лечения и любые нежелательные явления, возникшие в ходе лечения препаратом Андрогель®.

**Результаты.** Данные о 196 из 202 включенных в исследование пациентов были доступны для обработки после 6 мес наблюдения. Средние значения уровня общего тестостерона в начале исследования составили  $10,8 \pm 0,3$  (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,2–11,4) нмоль/л, после 6 мес терапии –  $21,1 \pm 0,4$  (95 % ДИ 20,4–21,9) нмоль/л. Значимые изменения были отмечены по шкале AMS, средний балл на 1-м визите составил  $47,4 \pm 1,0$  (95 % ДИ 45,5–49,4), а на 4-м –  $27,5 \pm 0,8$  (95 % ДИ 25,9–29,1); по шкале МИЭФ на 1-м визите –  $33,0 \pm 1,0$  (95 % ДИ 31,0–35,0), на 4-м –  $54,0 \pm 1,0$  (95 % ДИ 52,0–57,0). Дополнительные положительные эффекты отмечены в отношении ИМТ и окружности талии – уменьшение показателей на  $1,2 \text{ кг/м}^2$  и 5 см соответственно.

**Выводы.** В ходе исследования отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов дефицита тестостерона, улучшение показателей качества жизни и сексуальной функции. За 6 мес наблюдения клинически значимых нежелательных явлений не выявлено.

**Ключевые слова:** сексуальная функция, гипогонадизм, качество жизни, терапия тестостероном

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-59-67

### Influence of the testosterone therapy (1 % transdermal gel) on the life quality of men of androgen deficiency in terms of routine clinical practice: 6 months monitoring test

A.Z. Vinarov, L.A. Spivak, I.M. Rohlikov, R.P. Vasilevsky, L.V. Razova

I.M. Sechenov 1<sup>st</sup> Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia;  
build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Materials and methods.** The study hereunder was an open multicenter surveillance non-intervention study at men with testosterone deficiency, applying daily 1 % testosterone gel (Androge<sup>®</sup>) in the dosage of 50 or 100 mg (with possible titration) in terms of routine clinical practice. The initial end point was the life quality, referred to the health status, evaluated at the filling of the questionnaire on Aging Males' Symptoms (AMS). As secondary end points served changes of the total score of the International Erectile Function Index (IEFE) and its domains, changes of body weight index (BWI) and of the waist circumference, correlation of changes in life quality indices, determined with AMS questionnaire, with laboratory indices of the testosterone level and of the data by the IEFE scale, demographic features, as well as original characteristics of patients, anamnesis of diagnostic and therapeutic procedures, reason for the treatment termination and any adverse effects, arising in the course of treatment with Androge<sup>®</sup>.

**Results.** The data on 196 of 202 patients, included in studies, was available for processing after 6 months of monitoring. Average values of the total testosterone level in beginning of studies were  $10.8 \pm 0.3$  (95 % confidence interval (CI) 10.2–11.4) nmol/l after 6 months of therapy –  $21.1 \pm 0.4$  (95 % CI 20.4–21.9) nmol/l. Significant changes were marked on the AMS scale, the average point at the 1<sup>st</sup> visit



was  $47.4 \pm 1.0$  (95 % CI 45.5–49.4), and at the 4<sup>th</sup> –  $27.5 \pm 0.8$  (95 % CI 25.9–29.1); by IEF scale at the 1<sup>st</sup> visit –  $33.0 \pm 1.0$  (95 % CI 31.0–35.0), at the 4<sup>th</sup> –  $54.0 \pm 1.0$  (95 % CI 52.0–57.0). Additional positive effects were marked as to BWI and the waist circumference – decrease of indices by 1,2 kg/m<sup>2</sup> and 5 cm accordingly.

**Conclusion.** Studies have shown the authentic reduction of expressed symptoms of testosterone deficiency, improvement of the life quality indices and of the sexual function. During 6 months of monitoring no clinically significant adverse effects were revealed.

**Key words:** sexual function, hypogonadism, life quality testosterone therapy

## Введение

Дефицит тестостерона у мужчин – это подробно описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на сексуальную и репродуктивную функции, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины [1]. Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин является следствием снижения или отсутствия секреции тестостерона яичками. Он характеризуется рядом клинических проявлений [2]:

- снижение либидо;
- снижение количества утренних эрекций;
- эректильная дисфункция;
- подавленное (депрессивное) настроение;
- слабость и недостаток жизненных сил;
- когнитивные нарушения;
- инсулинорезистентность;
- ожирение;
- метаболический синдром;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 2-го типа;
- уменьшение мышечной массы;
- снижение минеральной плотности костей и остеопороз.

Доказано, что терапия тестостероном приводит к уменьшению выраженности многих клинических проявлений, обусловленных его дефицитом, и мужчины, страдающие гипогонадизмом, после назначения подобного лечения часто отмечают улучшение общего ощущения благополучия наряду с ростом жизненных сил [3]. В то же время в отсутствие лечения дефицит тестостерона может привести к таким последствиям, как нарушения сексуальной функции, соотношения жировой и мышечной ткани, кардиометаболического профиля, и нарушить процесс нормального старения мужского организма [4]. В настоящее время даже при наличии клинических проявлений гипогонадизм зачастую остается недиагностированным и лечение по его поводу не назначается. Согласно расчетным оценкам, менее 2 % мужчин с гипогонадизмом в возрасте старше 50 лет получают соответствующую терапию [5].

Вплоть до недавнего времени имеющиеся лекарственные формы тестостерона не позволяли воспроизвести физиологический профиль секреции данного гормона в мужском организме; как правило, для имевшихся способов доставки был характерен ряд недостатков, к которым можно отнести чередование периодов супра- и субфизиологических концентраций тестостерона

сыворотки (максимальных и минимальных уровней) при назначении инъекционных эфирных форм, высокую частоту местных реакций в области введения препарата при использовании трансдермальных пластырей, а также риск дислокации и инфекционных осложнений при использовании имплантационных форм [6].

Данное исследование было спланировано для оценки эффектов тестостерона (1 % трансдермальный гель) на симптомы дефицита тестостерона и качество жизни мужчин, оцениваемое с помощью опросника AMS (Aging Males' Symptoms) [7].

Ряд исследований показал увеличение числа мужчин с дефицитом тестостерона в более старшем возрасте по сравнению с молодой популяцией. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжительность жизни мужчин в России составляет 66,8 года и увеличится к 2020 г. до 71,2 года. Поскольку дефицит тестостерона увеличивается с возрастом, а популяция пожилых мужчин будет увеличиваться в ближайшие годы, представляется, что специалистам здравоохранения все чаще будут встречаться пациенты с андрогенодефицитом, требующим коррекции (лечения).

Как отмечалось выше, дефицит тестостерона сопровождается множеством изменений в организме мужчины, а также существенно ухудшает качество жизни. Терапия тестостероном показана при состояниях, ассоциированных с его дефицитом, или в случае отсутствия выработки эндогенного тестостерона (первичный или вторичный гипогонадотропный гипогонадизм) [8–10]. Терапия тестостероном улучшает сексуальную функцию, уменьшает жировую массу, увеличивает тощую массу тела и силу мышц, положительно влияет на минеральную плотность костей [11–17], а также увеличивает выживаемость [18] мужчин с гипогонадизмом. В дополнение к этим эффектам терапия тестостероном улучшает показатели психоэмоционального статуса пациента [12, 14, 17, 19].

Андрогель® 1 % представляет собой прозрачный бесцветный гидроалкогольный гель с 1 % содержанием тестостерона, производства Besins-Healthcare. Андрогель® 1 % обеспечивает непрерывную трансдермальную доставку тестостерона на протяжении 24 ч после однократного нанесения на интактные чистые сухие кожные покровы в области плеч, верхней части рук и/или живота. Данный препарат одобрен для терапии дефицита тестостерона [20].

Первичной целью исследования стала оценка эффективности терапии тестостероном на симптомы гипогонадизма, а также качество жизни пациентов, оцениваемое по шкале AMS. Исследование было проведено как наблюдательное, в условиях рутинной клинической практики среди урологов и эндокринологов г. Москвы. Также оценивались изменения сексуальной функции (опросник Международного индекса эректильной функции, МИЭФ-15), окружности талии и массы тела. Собиралась информация по безопасности и переносимости препарата.

### Материалы и методы

Врачи-урологи и эндокринологи г. Москвы, принявшие участие в проекте, собирали и регистрировали информацию о пациентах с вновь диагностированным дефицитом тестостерона, которым ранее не проводилась терапия тестостероном и которым был назначен 1 % гель тестостерона.

В исследовании приняли участие урологи и эндокринологи амбулаторного звена как частных, так и муниципальных учреждений здравоохранения. Каждый врач должен был включить не менее 3 пациентов в наблюдение. Одной из задач наблюдательной программы была оценка отличия реальной практики терапии тестостероном от практики, принятой при проведении контролируемых клинических исследований.

В период с мая 2015 г. по июль 2016 г. в программу были включены 202 пациента в 50 амбулаторных центрах г. Москвы. Данная программа являлась открытой, без группы сравнения, и все изменения оценивались по сравнению с базовыми показателями. Ежедневные дозировки препарата Андрогель®, которые применялись пациентами, составляли 50 и 100 мг (1 или 2 пакетика 1 % геля тестостерона).

### Критерии включения/исключения

В исследование включали пациентов в соответствии со следующими критериями:

- возраст старше 18 лет;
- установленный диагноз дефицита тестостерона (гипогонадизма) в соответствии с действующими рекомендациями/стандартами;
- срок применения препарата Андрогель® менее 1 мес до подписания информированного согласия;
- подписанная форма информированного согласия.

Критериями исключения пациентов в исследование были любые противопоказания, перечисленные в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Андрогель®.

### Этические аспекты

Данное исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований в соответствии с требованиями

надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларации и локальными регуляторными требованиями. Все пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия.

### Терапия

Препарат Андрогель® (1 % гель тестостерона в пакетиках) назначали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Гель наносился на сухую, чистую кожу плеч, надплечий и/или живота. Для подбора оптимальной дозировки препарата проводили регулярную оценку концентраций сывороточного тестостерона — через 1, 3 и 6 мес после начала терапии. Если дозы 50 мг было недостаточно для поддержания уровня сывороточного тестостерона выше 12,1 нмоль/л, проводили титрацию дозы до 100 мг. Если уровень сывороточного тестостерона на дозировке в 100 мг превышал нормальные значения, то проводили уменьшение дозы до 50 мг. В случае, когда при дозировке 50 мг уровень тестостерона был выше нормальных значений, препарат отменяли. Уровень тестостерона измеряли на каждом визите пациента.

### Методы оценки исходов терапии

Оценку эффективности проводили в соответствии с процедурами и стандартами, принятыми в каждом медицинском центре, она включала следующие этапы:

- визит включения в исследование с оценкой базовых показателей;
- визит через 1 мес после начала терапии;
- визит через 3 мес после начала терапии;
- заключительный визит через 6 мес после начала терапии.

«Окно» визитов составляло  $\pm 4$  дня от планируемых дат.

В исследовании было использовано 4 метода оценки эффективности. Первичный критерий эффективности оценивали по опроснику AMS. Вторичные критерии эффективности оценивали по опроснику МИЭФ-15, индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии. Шкалы использовали для регистрации субъективной оценки проводимой терапии пациентами. Также анализировали данные изменений по различным доменам опросников через 6 мес лечения по сравнению с базовыми показателями.

### Опросник AMS

Опросник возрастных симптомов мужчин AMS — простой и удобный инструмент, позволяющий выявить признаки андрогенного дефицита и оценить степень их выраженности. Данный опросник может использоваться пациентом для того, чтобы еще до визита к врачу обнаружить у себя возможные симптомы, характеризующие психологические, соматические и сексуальные проблемы, обусловленные недостатком тестостерона,

а специалистом — чтобы провести максимальную активизацию жалоб больного и оценить выраженность андрогенного дефицита, а также в целях мониторинга проводимой терапии [7]. Пациенты оценивали выраженность симптомов от отсутствия (0 баллов) до чрезвычайной выраженности (5 баллов) по 17 вопросам, разделенным на 3 домена: психологический (5 вопросов), соматический (7 вопросов) и сексуальный (5 вопросов). Общий балл по шкале AMS минимально может составлять 17 баллов, максимально — 85 баллов.

### Опросник МИЭФ-15

Опросник МИЭФ-15 признан «золотым стандартом» при оценке эректильной функции в клинических исследованиях. Этот утвержденный ВОЗ документ подразделяется на 5 основных составляющих [21]:

1. Эректильная функция (вопросы 1–5, 15).
2. Функция оргазма (вопросы 9, 10).
3. Сексуальное желание (вопросы 11, 12).
4. Удовлетворенность половым актом (вопросы 6–8).
5. Общая сексуальная удовлетворенность (вопросы 13, 14).

Опросник МИЭФ-15 содержит вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на сексуальной жизни в течение последних 4 нед.

Общий балл по шкале МИЭФ-15 не может превышать 75.

### ИМТ и окружность талии

ИМТ измеряли в килограммах на квадратный метр, окружность талии — в сантиметрах.

### Оценка безопасности

Оценку профиля переносимости и безопасности препарата Андрогель® проводили на 1, 3 и 6 мес после начала терапии. Нежелательные реакции регистрировались по степени выраженности как легкие, средней тяжести и тяжелые.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS 23 (IBM). Для замещения пропущенных данных использовали метод переноса данных последнего наблюдения. Были рассчитаны изменения базовых показателей через 1, 3 и 6 мес терапии как в абсолютных, так и в процентных значениях с использованием парного *t*-теста и расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ).

### Результаты

Всего в исследование были включены 202 пациента в 50 амбулаторных центрах г. Москвы. Данные по всем параметрам оценки эффективности и безопасности доступны для 181 (89,6 %) больного, ранее выбывание из исследования зарегистрировано для 4 (2 %) пациентов, данные 17 (8,4 %) пациентов не доступны

(из-за выбывания из-под наблюдения). Данные для оценки первичной конечной точки, оценки по шкале AMS, доступны для 196 пациентов (97 %). Все лабораторные результаты показателей сывороточного тестостерона пересчитывались в нмоль/л. Демографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Демографические характеристики пациентов на момент включения в исследование

| Средний показатель                               | Значение      | 95 % доверительный интервал |
|--------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Возраст, лет                                     | 49,88 ± 0,87  | 48,17–51,60                 |
| Рост, см                                         | 177,20 ± 0,49 | 176,23–178,17               |
| Масса тела, кг                                   | 91,50 ± 1,11  | 89,3–93,7                   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>             | 29,10 ± 0,30  | 28,51–29,70                 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.  | 132 ± 0,86    | 131–134                     |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. | 83 ± 0,7      | 82–85                       |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин             | 75 ± 0,59     | 74–76                       |
| Окружность талии, см                             | 105 ± 1,04    | 103–107                     |

### Тестостерон

Анализ уровня тестостерона проводили методом иммуноферментного анализа. Для разграничения нормального и сниженного уровней сывороточного тестостерона было принято значение 12,1 нмоль/л в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов [22]. В каждом клиническом амбулаторном центре проводили оценку гонадного статуса пациента в соответствии с международными рекомендациями для подтверждения диагноза гипогонадизма.

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные уровня общего тестостерона на визите 1 были доступны для 153 (75,7 %) пациентов, в то время как на визите 4 — для 187 (92,6 %). Средний уровень тестостерона пациентов на визите 1 составил 10,8 ± 0,3 (95 % ДИ 10,2–11,4) нмоль/л, а на визите 4 — 21,1 ± 0,4 (95 % ДИ 20,4–21,9) нмоль/л. Уровни общего тестостерона статистически достоверно повышались от визита к визиту (табл. 2). Средний уровень тестостерона статистически достоверно повышался в течение исследования между всеми визитами (с визита 1 до визита 4) (рис. 1).

На визите 4 у 5 (2 %) пациентов были зарегистрированы уровни сывороточного тестостерона ниже 12,1 нмоль/л. В ходе исследования превышения референсных значений уровня общего сывороточного тестостерона зафиксировано не было.

**Таблица 2.** Достоверность изменения уровней общего тестостерона от визита к визиту и от визита 1 к визиту 4

| Сравнение                    | Визит 1    | Визит 2   | Визит 3    | Визит 4 |
|------------------------------|------------|-----------|------------|---------|
| p-value (визит 1 vs визит 2) | < 0,0001*  |           |            |         |
| p-value (визит 2 vs визит 3) |            | < 0,0001* |            |         |
| p-value (визит 3 vs визит 4) |            |           | < 0,0001** |         |
| p-value (визит 1 vs визит 4) | < 0,0001** |           |            |         |

\*Критерий сравнения для связанных выборок Уилкоксона.

\*\*Парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок.

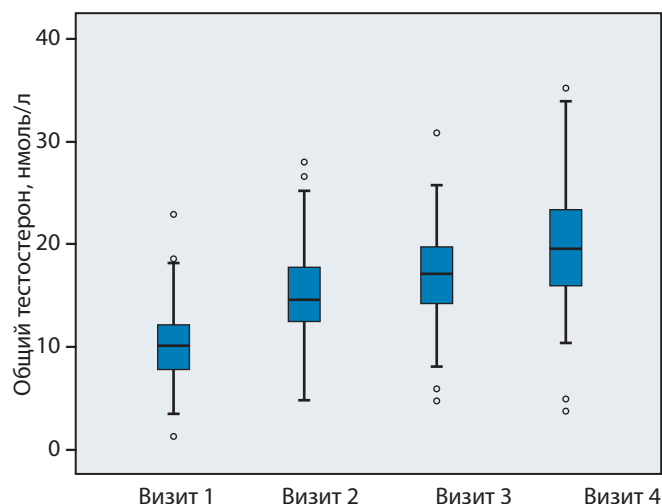


**Рис. 1.** Динамика изменений показателей общего тестостерона в ходе 6 мес терапии

**Таблица 3.** Суточная доза исследуемого препарата (визиты 1–3)

| Показатель                     | Визиты       |              |              |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                | 1            | 2            | 3            |
| Общее количество значений      | 202 (100 %)  | 202 (100 %)  | 202 (100 %)  |
| Число валидных значений        | 199 (98,5 %) | 199 (98,5 %) | 199 (98,5 %) |
| Число пропущенных значений     | 3 (1,5 %)    | 3 (1,5 %)    | 3 (1,5 %)    |
| Число пациентов с дозой 50 мг  | 151 (74,8 %) | 141 (69,8 %) | 140 (69,3 %) |
| Число пациентов с дозой 100 мг | 48 (23,8 %)  | 58 (28,7 %)  | 59 (29,2 %)  |
| p-value                        | 0,003        |              |              |
|                                |              | 0,564        |              |
|                                | 0,004        |              |              |

Распределение пациентов, которым были назначены различные дозы препарата в ходе исследования, представлены в табл. 3. Число пациентов, применявших препарат в суточной дозе 50 мг, статистически достоверно уменьшилось на визите 2 по сравнению с визитом 1, а в дозе 100 мг — пропорционально увеличилось.

### Общий балл по шкале AMS

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные общего балла по шкале AMS на визите 1 были доступны для 199 (98,5 %), а на визите 4 — для 196 (97 %). Средний балл по шкале AMS на визите 1 составил  $47,4 \pm 1,0$  (95 % ДИ 45,5–49,4), а на визите 4 —  $27,5 \pm 0,8$  (95 % ДИ 25,9–29,1), среднее абсолютное изменение составило 19,9 балла.

Изменения общего балла по шкале AMS от визита 1 до визита 4 представлены на рис. 2. Средний балл AMS статистически достоверно понижался в течение исследования между всеми визитами (с визита 1 до визита 4) (табл. 4).

**Таблица 4.** Достоверность изменения общего бала по шкале AMS от визита к визиту и от визита 1 к визиту 4

| Сравнение                    | Визит 1   | Визит 2   | Визит 3   | Визит 4 |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| p-value (визит 1 vs визит 2) | < 0,0001* |           |           |         |
| p-value (визит 2 vs визит 3) |           | < 0,0001* |           |         |
| p-value (визит 3 vs визит 4) |           |           | < 0,0001* |         |
| p-value (визит 1 vs визит 4) | < 0,0001* |           |           |         |

\*Критерий сравнения для связанных выборок Уилкоксона.

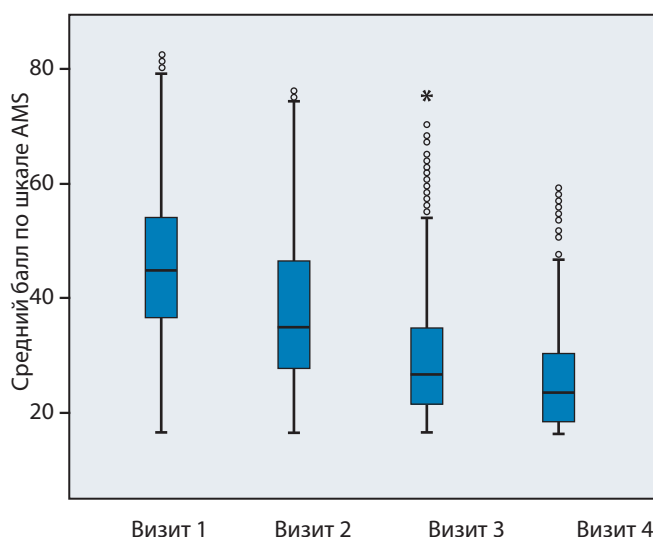


**Рис. 2.** Динамика изменения среднего балла по шкале AMS

### Изменения общего балла по шкале МИЭФ-15

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные общего балла по шкале МИЭФ-15 на визите 1 были доступны для 200 (99 %) пациентов, в то время как на визите 4 — для 194 (96 %). Средний балл по шкале МИЭФ-15 на визите 1 составил  $33 \pm 1$  (95 % ДИ 31–35), а на визите 4 —  $54 \pm 1$  (95 % ДИ 52–57). Средний балл по шкале МИЭФ-15 статистически достоверно повышался в течение исследования между всеми визитами (с визита 1 до визита 4) (табл. 5). Изменения общего балла по шкале AMS от визита 1 до визита 4 представлены на рис. 3.

Таблица 5. Достоверность изменения общего бала по шкале МИЭФ-15 от визита к визиту и от визита 1 к визиту 4

| Сравнение                    | Визит 1   | Визит 2   | Визит 3   | Визит 4 |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| p-value (визит 1 vs визит 2) | < 0,0001* |           |           |         |
| p-value (визит 2 vs визит 3) |           | < 0,0001* |           |         |
| p-value (визит 3 vs визит 4) |           |           | < 0,0001* |         |
| p-value (визит 1 vs визит 4) | < 0,0001* |           |           |         |

\*Критерий сравнения для связанных выборок Уилкоксона.

Динамика изменений среднего балла по различным доменам шкалы МИЭФ-15 представлена в табл. 6 и на рис. 4.

Наиболее значимые изменения по шкале МИЭФ-15 были отмечены для домена «Общая удовлетворенность» (+187 %), в то же время по остальным доменам отмечена также значительная положительная динамика: +167 %, +159 %, +157 % и +147 % по доменам «Удовлетворенность половым актом», «Половое влечение», «Эректильная функция» и «Оргазм» соответственно.

### Изменения ИМТ

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные ИМТ на визите 1 были доступны для 154 (76,2 %)

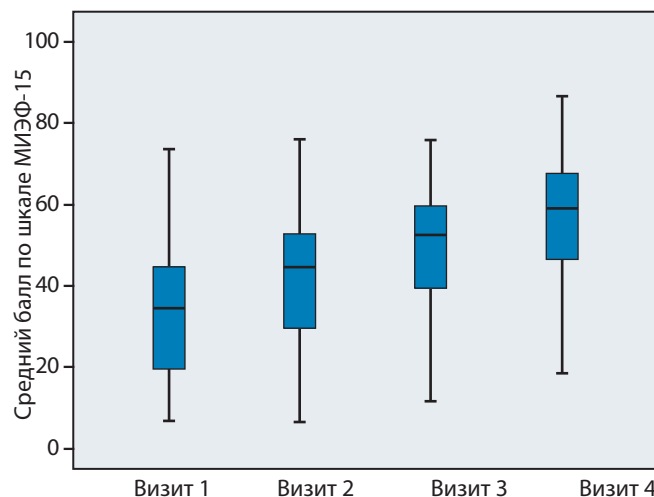


Рис. 3. Динамика изменения среднего балла по шкале МИЭФ-15

пациентов, а на визите 4 — для 151 (74,8 %). Средний ИМТ пациентов на визите 1 составил  $29,10 \pm 0,30$  (95 % ДИ 28,51–29,70)  $\text{кг}/\text{м}^2$  и через 6 мес снижался до  $27,94 \pm 0,33$  (95 % ДИ 27,29–28,59)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Различия средних значений ИМТ от визита 1 к визиту 4 были статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ).

### Изменения окружности талии

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные по окружности талии на визите 1 были доступны для 154 (76,2 %), а на визите 4 — для 149 (73,8 %). Средняя окружность талии пациентов на визите 1 составила  $105 \pm 1,04$  (95 % ДИ 103–107) см, а через 6 мес терапии на визите 4 —  $100 \pm 0,94$  (95 % ДИ 98–102) см. Уменьшение окружности талии от визита 1 до визита 4 было статистически достоверным ( $p < 0,0001$ ).

### Безопасность

Средняя продолжительность терапии тестостероном составила 185 дней. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления. У 1 (0,5 %) пациента из 199, доступных для анализа безопасности, наблюдались клинически значимые изменения биохимических показателей крови, однако они были связаны с сопутствующей патологией.

Таблица 6. Динамика изменений среднего балла по различным доменам шкалы МИЭФ-15 от визита 1 к визиту 4

| Параметр                                | Визит 1        |                             | Визит 4        |                             |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
|                                         | Значение       | 95 % доверительный интервал | Значение       | 95 % доверительный интервал |
| Общий балл                              | $33 \pm 1$     | 31–35                       | $54 \pm 1$     | 52–57                       |
| Домен «Эректильная функция»             | $15,4 \pm 0,5$ | 14,5–16,4                   | $24,2 \pm 0,3$ | 23,6–24,8                   |
| Домен «Удовлетворенность половым актом» | $5,5 \pm 0,3$  | 5,0–6,0                     | $9,2 \pm 0,4$  | 8,4–10,0                    |
| Домен «Оргазм»                          | $4,7 \pm 0,2$  | 4,2–5,2                     | $6,9 \pm 0,3$  | 6,3–7,4                     |
| Домен «Половое влечение»                | $4,9 \pm 0,1$  | 4,7–5,2                     | $7,8 \pm 0,1$  | 7,5–8,0                     |
| Домен «Общая удовлетворенность»         | $4,28 \pm 0,1$ | 4,0–4,6                     | $8,0 \pm 0,1$  | 7,8–8,2                     |

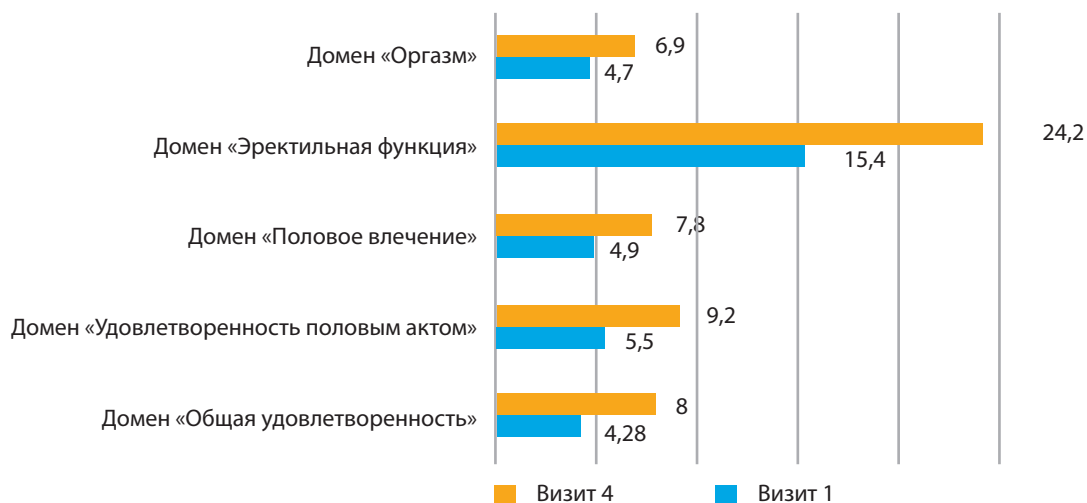


Рис. 4. Динамика изменений среднего балла по различным доменам шкалы МИЭФ-15 от визита 1 к визиту 4

Показатели гематокрита, уровня простатического специфического антигена и данные трансректального ультразвукового исследования оставались в пределах нормальных значений в течение 6 мес терапии у всех пациентов, включенных в анализ безопасности.

После окончания данного исследования терапию препаратом Андрогель® продолжил 171 (84,6 %) пациент, прекратили прием 27 (13,4 %) больных, данные 4 (2,0 %) недоступны.

### Обсуждение

Анамнез пациентов, включенных в исследование, соответствует ранее полученным данным по распространенности дефицита тестостерона среди мужчин с артериальной гипертензией, избыточной массой тела (ИМТ) и увеличенной окружностью талии. Так, частота дефицита тестостерона у пациентов с метаболическим синдромом может превышать 50 % среди взрослого населения [23]. Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, оно в большей степени отражает реальную практику диагностики и ведения пациентов с андрогенодефицитом. Так, среди врачей даже в рамках одного города отмечена некоторая гетерогенность в клинических подходах к диагностике и ведению пациентов. Например, базовые уровни тестостерона перед началом терапии были оценены только у 75,7 % больных, в то же время в ходе лечения мониторинг уровня тестостерона достигал 92,6 %. Определение лютеинизирующего гормона и пролактина на визите 1 проводили у 35,6 и 24,3 % пациентов соответственно. Окружность талии, как наиболее индикаторный показатель избыточной массы тела, измеряли на скрининговом визите только у 76,2 % мужчин.

Ответ на терапию тестостероном независимо от используемой дозировки был получен у 98 % включенных в исследование пациентов, имевших хотя бы 1 зафиксированное повышение уровня тестостерона до

нормальных значений (выше 12,1 нмоль/л) после начала терапии 1 % трансдермальным гелем тестостерона.

Основной целью данного исследования была оценка с помощью опросника AMS качества жизни мужчин с дефицитом тестостерона на фоне терапии препаратом Андрогель®. Значительное снижение общего балла по шкале AMS через 6 мес лечения свидетельствует о необходимости коррекции дефицита тестостерона для нивелирования симптомов гипогонадизма и улучшения качества жизни мужчин. Полученные результаты согласуются с данными более ранних исследований 1 % трансдермального геля тестостерона [24]. Так, на фоне терапии тестостероном было отмечено почти 40 % улучшение показателей по опроснику AMS, в то время как на основании ранее проведенных исследований было сделано заключение, что улучшение общего балла опросника AMS минимум на 22 % следует считать клинически значимым [25].

В данном исследовании статистически значимые изменения сексуальной функции по опроснику МИЭФ-15 были зафиксированы уже после 1 мес терапии. Положительная динамика отмечена по всем доменам опросника, однако эти данные несколько отличны от предыдущих исследований. Так, в нашем исследовании значительные изменения были зарегистрированы, прежде всего, по доменам «Общая удовлетворенность» (+187 %), «Удовлетворенность половым актом» (+167 %) и «Половое влечение» (+159 %), в то время как в более ранних работах демонстрировались улучшения по домену «Эректильная функция» — более чем на 200 % [16, 26–28]. По нашему мнению, это связано с тем, что в предыдущих исследованиях пациенты использовали параллельно с терапией тестостероном ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), что не было зафиксировано в данной наблюдательной программе. Это обстоятельство еще раз подтверждает гипотезу о том, что совместное использование терапии препаратами тестостерона

в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 дает существенные преимущества в лечении эректильной дисфункции по сравнению с монотерапией [29].

Улучшение такого показателя, как ИМТ, и уменьшение окружности талии на фоне применения терапии трансдермальными препаратами тестостерона было также продемонстрировано в предыдущих исследованиях [17, 28, 30]. В настоящей работе статистически значимые, хотя и незначительные изменения показателей ИМТ и окружности талии наблюдались после 6 мес терапии 1 % трансдермальным гелем тестостерона. Нами было отмечено, что эффект плацебо менее выражен при использовании инструментальных методов исследования, чем психометрических (опросники AMS и МИЭФ-15). В данной когорте пациентов среднее значение ИМТ составило 29,1 кг/м<sup>2</sup>, а окружность талии — 105 см, что свидетельствует об избыточной массе тела. Данное обстоятельство еще раз подтверждает предположение о том, что в проблеме дефицита тестостерона в популяции в целом избыточная масса тела имеет большее значение, нежели его снижение с возрастом [31–33].

Профиль безопасности 1 % трансдермального геля тестостерона в данном исследовании полностью соответствовал существующим на сегодняшний день данным [16, 34, 35]. Ни один пациент не прекратил участие в исследовании по причине возникновения нежелательных явлений. Каких-либо реакций, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было. Случаев возникновения серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не было.

#### Ограничения исследования

Поскольку данное исследование является наблюдательным, то в нем не предусмотрена контрольная группа пациентов, которые бы не принимали 1 % гель тестостерона. В работе регистрировались только показатели для оценки первичных и вторичных конечных точек — AMS, МИЭФ-15, ИМТ и окружность талии. Лабораторные показатели зачастую отсутствовали. Поэтому

в ряде случаев некоторые данные оценить было невозможно. Различные подходы к диагностике и мониторингу пациентов разными врачами также являются ограничением данного исследования. Несмотря на то что лабораторные значения уровня общего тестостерона приводились к единому измерению, разные методы анализа и различные референсные значения локальных лабораторий не позволяют однозначно судить об уровнях тестостерона в когорте в целом в рамках протокола. То же самое относится и к мониторируемым параметрам безопасности, таким как уровень простатического специфического антигена, гематокрит или гемоглобин. Дополнительным лимитирующим фактором данного исследования является отсутствие механизма оценки приверженности пациентов лечению. Тем не менее, несмотря на все выше перечисленные ограничения, полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных наблюдательных, а также плацебоконтролируемых исследований.

#### Выводы

Данная работа является первым широкомасштабным исследованием применения 1 % трансдермального геля тестостерона в условиях рутинной практики в г. Москве. После 6 мес терапии у подавляющего числа пациентов достигнуты целевые уровни тестостерона в сыворотке крови. Клинически значимое и статистически достоверное улучшение симптомов гипогонадизма — качество жизни, сексуальная функция, нормализация массы тела — было выявлено после 6 мес терапии тестостероном в виде 1 % трансдермального геля. В ходе программы был продемонстрирован хороший профиль безопасности и переносимости препарата Андрогель®.

*Авторы выражают благодарность Н. В. Павленко, К. В. Иванову, С. М. Летагину, А. М. Смерницкому, М. А. Щербакову, Д. Ю. Стерхову, А. А. Цыбулину, Н. Ю. Елизарову, Е. В. Соловьевой за помощь в проведении исследования.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M. et al. Mayo Clin Proc 2016;91(7):881–96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007.
- Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male 2015, Ahead of Print: Pp. 1–11.
- Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. Aging Male 2011;14(1):10–5. DOI: 10.3109/13685538.2010.511325.
- Traish A.M., Miner M.M., Morgentaler A., Zitzmann M. Testosterone deficiency. Am J Med 2011;124(7):578–87. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.12.027.
- Bhasin S., Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(2):251–70. DOI: 10.1016/j.beem.2010.12.002.
- Giagulli V.A., Triggiani V., Corona G. et al. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. Curr Pharm Des 2011;17(15):1500–11.
- Thwaites J.H. Practical aspects of drug treatment in elderly patients with mobility problems. Drugs Aging 1999;14(2):105–14.
- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(6):2536–59. DOI: 10.1210/jc.2009-2354.

9. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27(2):135–7.
10. Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8(6):440–56.
11. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of longacting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male* 2012;15(2):96–102. DOI: 10.3109/13685538.2011.631230.
12. Ho C.C., Tong S.F., Low W.Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 2012;110:260–5.
13. Khera M., Bhattacharya R.K., Blick G. et al. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men: real-world data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med* 2011;8:3204–13.
14. Miner M.M., Bhattacharya R.K., Blick G. et al. 12-Month observation of testosterone replacement effectiveness in a general population of men. *Postgrad Med* 2013;125:8–18.
15. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P. et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966–72.
16. Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2085–98.
17. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A., et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–53.
18. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050–8.
19. Wang C., Alexander G., Berman N. et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3578–83.
20. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
21. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226–44.
22. URL: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism>.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. Проблемы Эндокринологии. 2015;61(5):60–71. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Recommendations on the diagnostics and treatment of hypogonadism (testosterone deficiency) at men. Project. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology. 2015;61(5):60–71. (In Russ.)].
24. Pexman-Fieth C., Behre H.M., Morales A. et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1 % gel. *Aging Male* 2014;17(1):1–11.
25. Heinemann L.A., Moore C., Dinger J.C., Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:23–9.
26. Chiang H.S., Hwang T.I., Hsui Y.S. et al. Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function. *Int J Impot Res* 2007;19:411–7.
27. McNicholas T.A., Dean J.D., Mulder H. et al. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003;91:69–74.
28. Steidle C., Schwartz S., Jacoby K. et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2673–81.
29. Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658–63.
30. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J. et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639–50.
31. Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:445–55.
32. Gates M.A., Mekary R.A., Chiu G.R. et al. Sex steroid hormone levels and body composition in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2442–50.
33. Saboor Aftab S.A., Kumar S., Barber T.M. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:330–47.
34. Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4500–10.
35. Wang C., Berman N., Longstreth J.A. et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:964–9.

## Заместительная корпоропластика полового члена трансплантатом слизистой оболочки щеки – инцизия и графтинг (хирургическая техника)

С.В. Котов, А.Г. Юсуфов

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;  
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»;  
Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Сергей Владиславович Котов urokotov@mail.ru

Одним из методов хирургического лечения болезни Пейрони являются удлиняющие операции. Суть вмешательства заключается в рассечении (разрезах) бляшки белочной оболочки с последующим замещением дефекта. Авторы в качестве графта применили аутологичную ткань – слизистую оболочку щеки. Слизистая оболочка щеки в настоящий момент, как показывает наш собственный опыт, является наиболее соответствующей формулировке «идеальный графт». Авторы располагают опытом лечения 28 пациентов по данной методике. Пациенты и их партнерши оценили отдаленные результаты как удовлетворительные; у всех удалось достичь выпрямления полового члена без укорочения его длины.

**Ключевые слова:** бляшка белочной оболочки, искривление полового члена, болезнь Пейрони, корпоропластика, трансплантат слизистой оболочки щеки

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-68-71

### Penilecorporoplasty using buccal mucosa graft: incision and grafting (surgical technique)

S. V. Kotov, A. G. Yusufov

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;  
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;  
N. I. Pirogov First City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department;  
8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

One method of surgical treatment of Peyronie's disease are lengthening surgery. The operation is the incision plaque tunica albuginea and the subsequent replacement of the defect. For replacement of defect using different materials. The authors used as graft autologous tissue – the buccal mucosa. The buccal graft mucosa at the moment shows how personal experience is the most suitable for the formulation of an “ideal graft”. The authors have experience in treating 28 patients of this procedure. Analysis of long-term observation results showed satisfactory results patients and their female partners; all patients achieved penis straightening, without shortening its length.

**Key words:** plaque tunica, curvature of the penis, Peyronie's disease, corporoplasty, buccal mucosal graft

Болезнь Пейрони (БП) является психической и физической проблемой, проявляющейся неконтролируемым фиброзом белочной оболочки полового члена, приводящим к его деформации (изгиб, сужение, укорочение), появлением болей при эрекции, нарушением коитальной и пенетрирующей способностей полового члена. Хирургическое лечение БП по-прежнему остается актуальной проблемой. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта» в хирургическом подходе. Однако главной целью хирургического лечения является выпрямление полового члена и восстановление проникающей способности для совершения

полового акта. Критериями, влияющими на выбор хирургической тактики, являются степень, локализация кривизны, тип деформации, длина полового члена и предоперационный эректильный статус, опыт хирурга и предпочтения пациента [1]. Стандартно применяемые хирургические вмешательства для лечения БП:

- «укорачивающие»;
- «удлиняющие»;
- протезирование.

Вашему вниманию представляется описание «удлиняющей» операции, применяемой при угле искривления более 60°, сохранной эректильной функции,

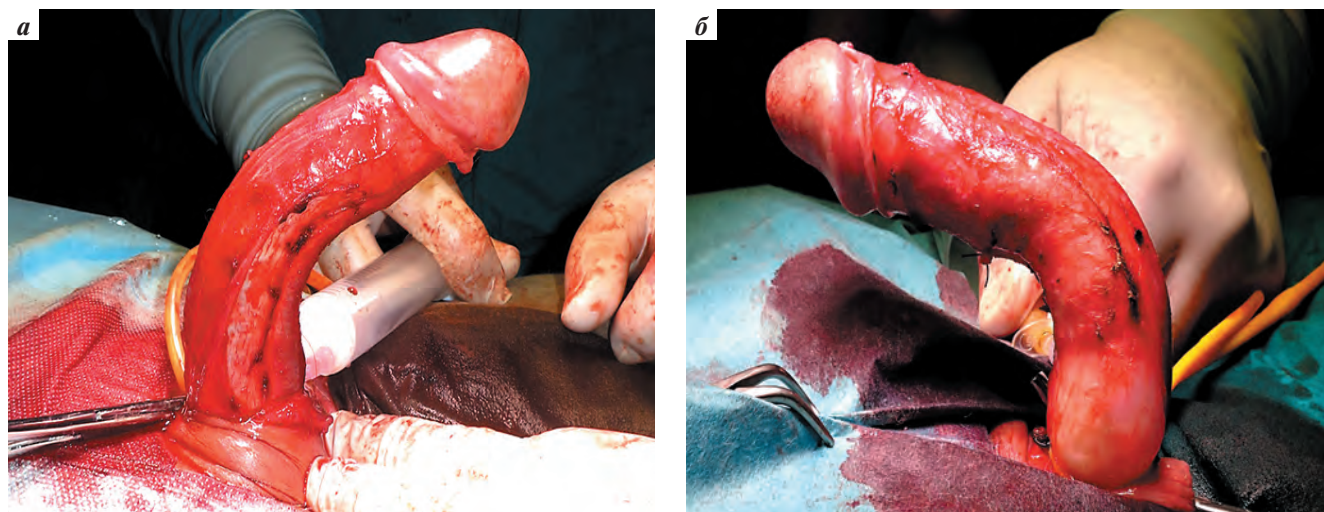


Рис. 1. Вентральное искривление полового члена, вид сбоку (а); дорсальное искривление полового члена (б)

наличии тяжелых форм искривления («песочные часы», «бутылкообразное» и т. д.). Сущность операции заключается в рассечении бляшки и замещении дефекта белочной оболочки графтом [2]. В качестве графта использована слизистая оболочка щеки.

Хирургическое вмешательство выполняется под эндотрахеальной анестезией. После циркумцизии и деглоциации (скальпирования) полового члена приступают к мобилизации сосудисто-нервного пучка от белочной оболочки. На основание полового члена накладывается турникет. Дистальнее наложенного турникета в боковую поверхность одного из кавернозных тел полового члена вводится игла. С помощью шприца Жане вводится от 100 до 150 мл стерильного физиологического раствора до достижения полной (жесткой) эрекции (рис. 1).

Во всех случаях хирургических вмешательств использовался боковой способ мобилизации сосудисто-

нервного пучка, вне зависимости от вентрального или дорсального искривления. Это позволяет мобилизовать на достаточном участке белочную оболочку, зону поражения бляшки, адекватно выполнить тракцию полового члена для определения площади и размеров дефекта. В случаях вентрального искривления проводилась мобилизация уретры (рис. 2). После индуцирования эрекции, мобилизации сосудисто-нервного пучка и уретры (при вентральном искривлении) необходимо определить форму сужения, угол искривления, длину полового члена, тем самым планируя линию разреза (инцизии) бляшки, с углами отклонения на боковых концах. Моделирование линий разреза соответствует принципу Р.Н. Egydio [3]. Принцип геометрического моделирования имеет значение при сложных формах искривления полового члена. Главной идеей этой методики является адекватное рассечение бляшки с заведомо необходимым углом рассечения по типу

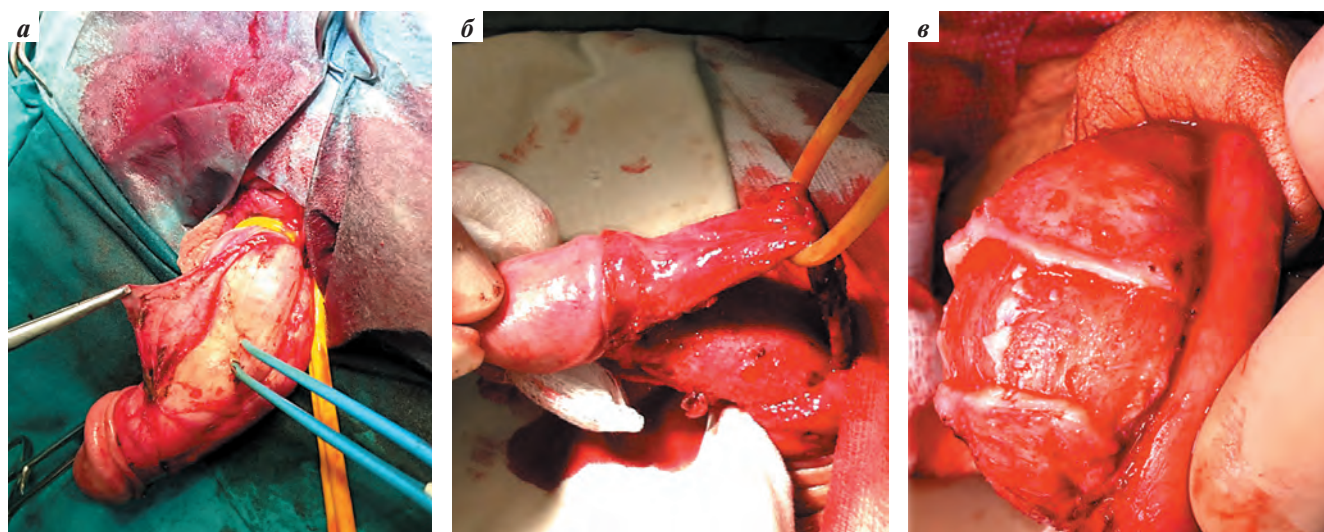


Рис. 2. Мобилизация сосудисто-нервного пучка (а, б), отведение уретры после мобилизации и инцизии бляшки (вентральное искривление) (в)

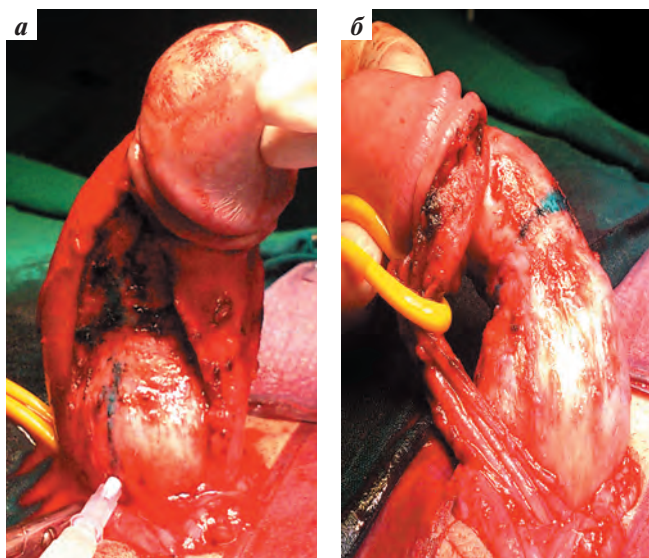


Рис. 3. Бутылкообразное сужение дистальной трети ствола полового члена: а — вид сбоку; б — вид с дорсальной поверхности; сосудисто-нервный пучок на держалке

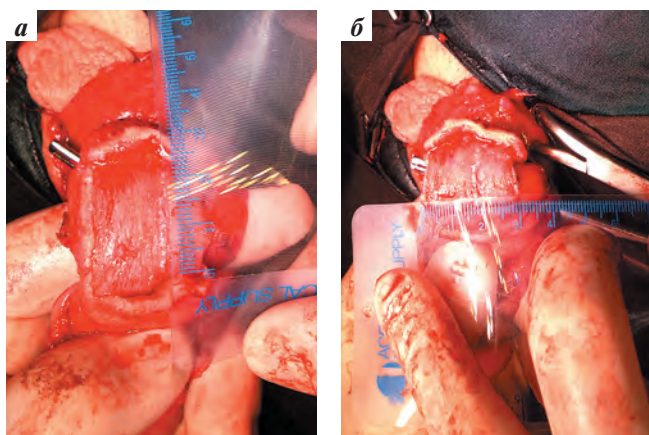


Рис. 4. Определение ширины (поперечник) (а) и длины (продольная ось) (б) ствола полового члена

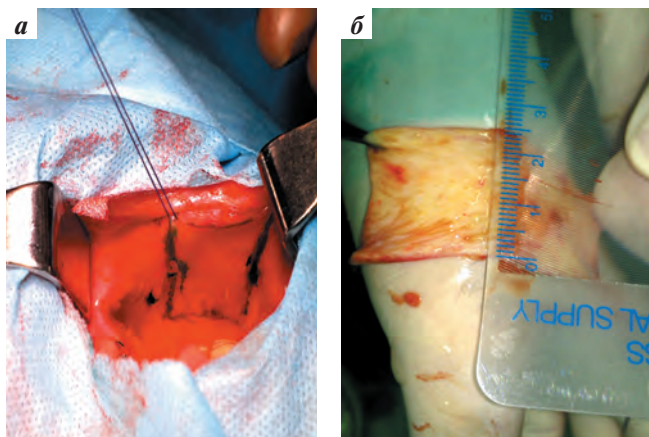


Рис. 5. Выделение трансплантата: точкой отмечен проток околоушной железы (а), прямоугольником — границы графта; буккальный графт (б)

«мерседеса» по боковым поверхностям кавернозных тел. С учетом того, что основную часть деформаций составляют дорсальные искривления, основанием треугольника разреза является спонгиозное тело. При наличии бокового компонента к дорсальному или вентральному искривлению угол рассечения на пораженной (вогнутой) стороне становится большим к выпуклой стороне, от точки сужения (рис. 3). Далее рассекают бляшку, проводят тракцию члена и замеряют дефект белочной оболочки (рис. 4).

Следующий этап — получение графта. Проводится обработка операционного поля соответствующей половины лица, избегая попадания в носовую полость и глаз, ротоглотку. Ротовая полость растягивается крючками Фарабефа, затем к корню языка устанавливается большая салфетка, отграничивающая область забора. Внутреннюю поверхность щеки обрабатывают раствором антисептика, одновременно определяя локализацию отверстия протока околоушной железы (уровень верхнего 2-го премоляра). Границы забора трансплантата должны соответствовать размеру дефекта (рис. 5). Дистальным краем забора является 1,0–1,5 см до небных дужек. На наружные (проксимальные) углы трансплантата накладываются швы-держалки. После определения разметок и наложения швов-держалок проводится гидропрепаровка трансплантата раствором адреналина в разведении 1:100 000. Далее скальпелем проводят разрезы по намеченным границам гидропрепарированного трансплантата и приступают к последующему отделению от подлежащего мышечного слоя. После получения графта (трансплантата) приступают к его подготовке. Подготовка заключается в тщательном его очищении от жировой и мышечной ткани до собственной пластинки.

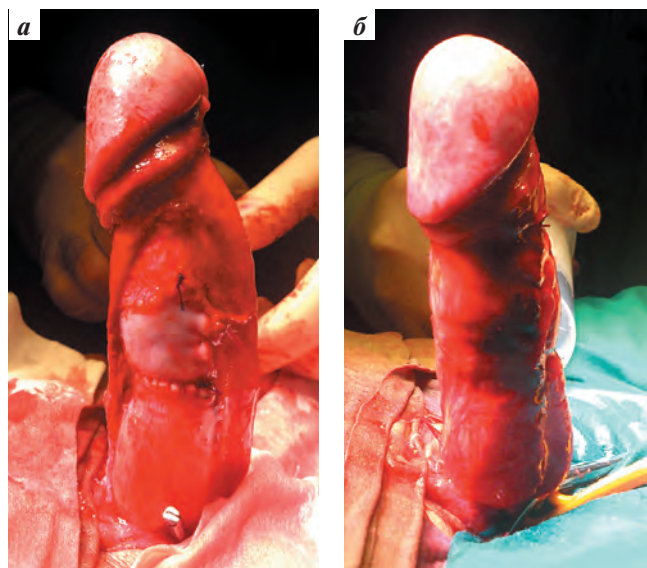


Рис. 6. Окончательный вид: после замещения дефекта белочной оболочки (а); после восстановления сосудисто-нервного пучка (б)



Среднестатистическое время забора составляет 20–40 мин. Помощь 2-й бригады хирургов для забора графта (трансплантата) сокращает время операции в целом.

Третий этап — непосредственно графтинг (заместительная корпоропластика), целью которого является имплантация и фиксация трансплантата слизистой оболочки щеки. Как правило, фиксация графта не вызывает особых технических сложностей. Использование непрерывного шва нитью PDS 5/0 по периметру прямоугольника обеспечивает адекватное герметичное расположение графта. После фиксации графта повторно прибегают к искусственной эрекции для определения герметичности и оценки степени выпрямления

полового члена. При имеющейся остаточной девиации можно наложить пликационные швы на противоположной от искривления стороне.

Итоговым этапом является восстановление всех слоев полового члена с тщательным гемостазом и наложением тугой фиксирующей повязки. Экстубация больного проводится на операционном столе. Марлевый тампон из ротовой полости удаляется в первые 2 ч после операции, на 2–3 ч на щеку накладывается холодная «грелка».

Данная методика является, на наш взгляд, наиболее обоснованной как с точки зрения выбора «идеального» графта, косметологических результатов, так и с экономической точки зрения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kadioglu A., Akman T., Sanli O. et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. Eur Urol 2006;50: 235–48.

2. Carson C.C., Levine L.A. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. BJU Int 2014;113(5):704–13.

3. Egydio P. H., Lucon A.M. ArapS. A single

relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. BJU Int 2004; 94(7):1147–57.

## Варикозная болезнь органов таза мужчины

О.Б. Жуков<sup>1</sup>, А.А. Капто<sup>2</sup>, Д.С. Михайленко<sup>1</sup>, В.В. Евдокимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4;

<sup>2</sup>Медицинская академия «Генезис»; Россия, 117513 Москва, Ленинский проспект, 131

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

Синдром венозного полнокровия малого таза в целом и предстательной железы в частности у мужчин является малоизученным заболеванием. В доступной нам литературе классификации варикозного расширения вен малого таза у мужчин мы не встретили. В настоящей работе мы провели анализ собственных данных о диагностике и лечении венозного полнокровия малого таза и предстательной железы у пациентов с варикоцеле. Также нами предложена классификация варикозной болезни органов таза мужчины.

**Ключевые слова:** варикоцеле, варикозная болезнь малого таза у мужчин, варикоз предстательной железы

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-72-77

### Varicose veins of the pelvis men

O.B. Zhukov<sup>1</sup>, A.A. Kapto<sup>2</sup>, D.S. Mikhaylenko<sup>1</sup>, V.V. Evdokimov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Medical Academy "Genesis"; 131 Leninskiy Prospekt, Moscow 117513, Russia

Syndrome of pelvic venous congestion in men and of prostate particularly in contrast to women disease is poorly known. Classification of varicose pelvic veins in men does not exist. In this paper we analyzed their own data on the diagnosis and treatment of venous congestion in the pelvic and prostate in patients with varicocele. Classification of prostate varicose are also offered by us.

**Key words:** varicocele, pelvic varices in men, prostate varicose

### Введение

Значительный вклад в синдром хронической тазовой боли у мужчин вносит варикозная трансформация вен таза. Это труднодиагностируемое заболевание, которое может прятаться под маской хронического простатита, двустороннего рецидивирующего варикоцеле, торпидной к лечению веноокклюзивной эректильной дисфункции, наружного или внутреннего геморроя, варикозного расширения вен нижних конечностей и различных вариантов сочетания этих нозологических форм. Клинико-диагностическая недооценка истинного состояния этих больных, отсутствие возможностей системного взгляда на причины заболевания могут привести к сложностям медицинской курабельности, раннему рецидивированию заболевания и снижению качества жизни.

Венозное сплетение предстательной железы (plexus venosus prostaticus, Santorini labyrinth) впервые описал G.D. Santorini (1681–1737) в 1724 г. Оно собирает кровь от предстательной железы, дна мочевого пузыря и семенных пузырьков и вливается во внутреннюю подвздошную вену [1].

Г.З. Инасаридзе (1939, 1940) выделил 2 типа строения мочеполювого венозного сплетения: сетевидный и концентрированный (магистральный) [2, 3]. Н.В. Куренной (1964) описывает 3 типа строения мочеполювого венозного сплетения: сетевидный, концентрированный (магистральный) и переходный [4]. О.С. Райнигер (1973) определил распространенность разных типов строения мочеполювого венозного сплетения при внутренней тазовой флебографии у 60 больных с аденомой предстательной железы: магистральный – 53,3 %, сетевидный – 33,3 %, переходный – 13,3 % случаев [5]. А.А. Капто и О.Б. Жуков (2016) установили, что синдром варикозной болезни органов малого таза встречается при различных заболеваниях: дисплазии соединительной ткани, портальной гипертензии, артериовенозных конфликтах (синдром орехокола, синдром орехокола задний, синдром Мея–Тернера), опухолевых заболеваниях (венозная обструкция, артериовенозные фистулы) [6].

Связь варикоцеле с венозным полнокровием предстательной железы была доказана в работах Y. Ogawa и H. Sakamoto (2008) [7], Y. Gat и соавт. (2008, 2009) [8, 9],

А.И. Неймарка и соавт. (2013) [10], Н.Г. Осипова и соавт. (2014) [11], А.А. Капто (2016) [12].

А.А. Капто (2016) определил, что анатомическая сосудистая связь между органами мошонки и органами малого таза осуществляется 2 путями: через внутреннюю подвздошную вену или через вену семявыносящего протока. С нашей точки зрения, это предполагает возможность формирования скрото-пелъвикальных венозных анастомозов при варикоцеле: 1) описанный нами ранее рено-пелъвикальный (между левой почечной веней через левую яичковую вену и венозный анастомотический узел яичка и придатка по вене семявыносящего протока в предстательную железу) [13], 2) илео-пелъвикальный (между левой общей подвздошной веней через вену мышцы, поднимающей яичко, и венозный анастомотический узел яичка и придатка по вене семявыносящего протока в предстательную железу) [14].

В настоящей работе мы сделали попытку определить критерии варикозной болезни малого таза у мужчин и предложить классификацию этого заболевания.

#### Материалы и методы

С сентября 2011 г. по сентябрь 2016 г. было обследовано 568 больных с варикоцеле. Возраст пациентов варьировал в пределах от 18 до 83 лет и в среднем составлял  $35,3 \pm 14,2$  года. Обследование включало опрос, физикальный осмотр, анкетирование по шкале Международного индекса эректильной функции 5-го пересмотра (МИЭФ-5), анализ эякулята, исследование уровня половых гормонов, ультразвуковое доплеровское исследование органов мошонки и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы, магнитно-резонансную томографию (МРТ) нижней полой вены и сосудов малого таза в случаях рецидивного варикоцеле. У 88 больных по данным ранее проведенной фармакодуплерографии выявлены признаки венозной недостаточности полового члена. Возраст пациентов с подозрением на эректильную дисфункцию колебался от 18 до 56 лет (в среднем  $36,2 \pm 9,6$  года). Этим больным выполняли исследование на мультиспиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion 128. После интракавернозной инъекции раствора простагландина  $E_1$  10–20 мкг проводили фармакодуплерографию сосудов полового члена. При достижении максимального фармакологического ответа интракавернозно вводили контрастные препараты везипак 320 или йопамиро (5 мл + 15 мл 0,9 % физиологического раствора). При введении 1/2 объема запускали программу сканирования и продолжали введение оставшейся 1/2 объема. Последующее сканирование выполняли через 50 с после кавернозографии. Исследование осуществляли согласно протоколу Pelvis HCT Native (120 KV; 60 mA; Rot. Time 0,5). Использование данной концентрации контрастного

вещества позволяет не только оптимально контрастировать кавернозные тела, избегая эффекта «пере-контрастирования», но и уменьшить травматизацию эпителия кавернозной ткани высокоосмотическим раствором. Во всех наблюдениях выполняли 3D-реконструкцию полученных изображений.

#### Результаты

Варикоцеле было левосторонним у 361 (63,6 %), правосторонним — у 9 (1,5 %) и двусторонним — у 198 (34,9 %) пациентов. По данным ультразвукового исследования мошонки кисты придатка яичка встречались у 308 (54,4 %) больных. Сочетанную патологию органов мошонки при варикоцеле регистрировали более чем в 70 % случаев: двустороннее варикоцеле, киста придатка яичка, сперматоцеле, гидроцеле, спаечный процесс в области придатка и яичка, гидатида Морганьи больших размеров, конкремент внутренней оболочки яичка, липома семенного канатика. Во всех случаях отмечалось расширение вен парапростатического сплетения на стороне выявленного варикоцеле. Диаметр венозного сплетения предстательной железы положительно коррелировал с диаметром вен правого и левого гроздьевидных сплетений. Средний диаметр, пик и скорость антеградного кровотока в венозном сплетении предстательной железы были выше у мужчин с двусторонним варикоцеле, ниже — у больных с односторонним варикоцеле. В 45 % случаев отмечались выраженные локальные изменения в предстательной железе в виде фокусов гипоехогенности, фиброза и кальциноза на стороне варикоцеле. Сексуальные нарушения проявлялись снижением либидо в 20 %, недостаточной эрекцией — в 48 % при двустороннем варикоцеле и в 27 % при одностороннем, нарушением эякуляции — в 26 % и нарушением оргазма — в 16 % случаев. При анализе эякулята патозооспермия была обнаружена в 62 % случаев и была более выражена при двустороннем варикоцеле, а повышенное содержание лейкоцитов (более 1 млн в 1 мл) — в 72 % случаев. Через 6 мес после операции без какого-либо дополнительного лечения происходили следующие изменения: 1) уменьшение диаметра вен парапростатического венозного сплетения на стороне проведенной варикоцелэктомии в 1,5–2,5 раза; 2) исчезновение пиоспермии в 65 % случаев; 3) восстановление сперматогенеза в 31 % случаев, особенно более значительное после варикоцелэктомии слева (обнаружено достоверное увеличение концентрации сперматозоидов, нормальных форм половых клеток и повышение подвижности). В послеоперационном периоде было отмечено развитие правостороннего варикоцеле после левосторонней варикоцелэктомии у 4 пациентов. При проведении МРТ нижней полой вены и сосудов малого таза у всех 4 пациентов был выявлен синдром Мея—Тернера (компрессия левой общей подвздошной вены

правой общей подвздошной артерией). Ипсилатеральных рецидивов варикоцеле отмечено не было.

В результате статистической обработки полученных данных мы определили, что наличие видимых вен в области дорзального венозного комплекса уже может являться критерием варикозной болезни малого таза у мужчин. Учитывая, что ТРУЗИ предстательной железы является рутинным методом обследования (в отличие от флебографии, компьютерной томографии и МРТ), и исходя из того, что классификация варикоза предстательной железы должна иметь высокую практическую значимость, мы приняли решение в ее основу положить результаты ультразвукового исследования. В качестве рабочей классификации варикозного расширения вен предстательной железы была принята следующая (табл. 1).

Таблица 1. Рабочая классификация трансформации вен таза у пациентов с варикоцеле

| Стадия | Стадия варикоза | Максимальный диаметр вен, мм | Скорость кровотока, см/с | Скорость кровотока при пробе Вальсальвы, см/с |
|--------|-----------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|
| I      | Видимый         | < 4                          | < 3                      | < 5                                           |
| II     | Значимый        | 5–10                         | 3–5                      | 5–15                                          |
| III    | Выраженный      | > 10                         | > 5                      | > 15                                          |

В качестве примера приводим клиническое наблюдение больного Ф., 28 лет (рис. 1–6). Жалобы на постоянные боли над лоном, бесплодие (мужской фактор), эректильная дисфункция, патологический венозный дренаж проксимального типа магистрального характера. В анамнезе около 1 года назад перенес варикоцелэктомию с 2 сторон.

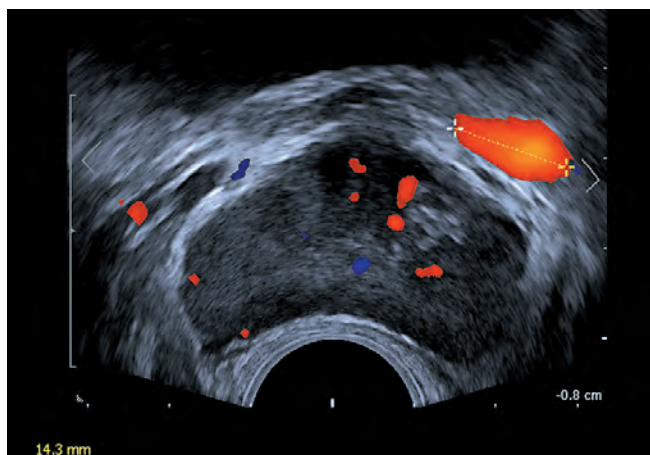


Рис. 1. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы пациента Ф. с двусторонним варикоцеле. Диаметр вены слева 14,3 мм, скорость кровотока 5,9 см/с. Выраженный варикоз предстательной железы (III стадия)

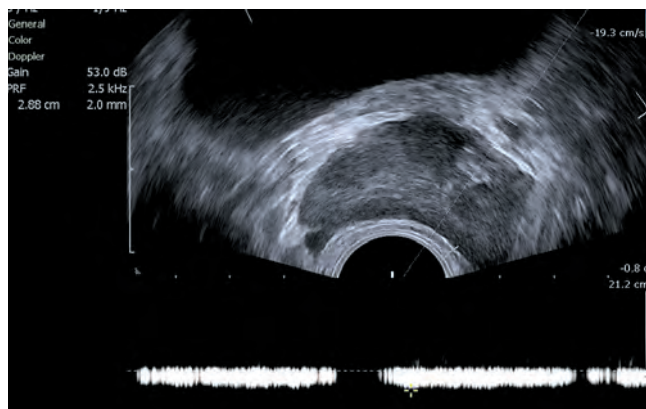


Рис. 2. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы пациента Ф. Скорость кровотока 4,35 см/с. Значимое расширение вен (II стадия)

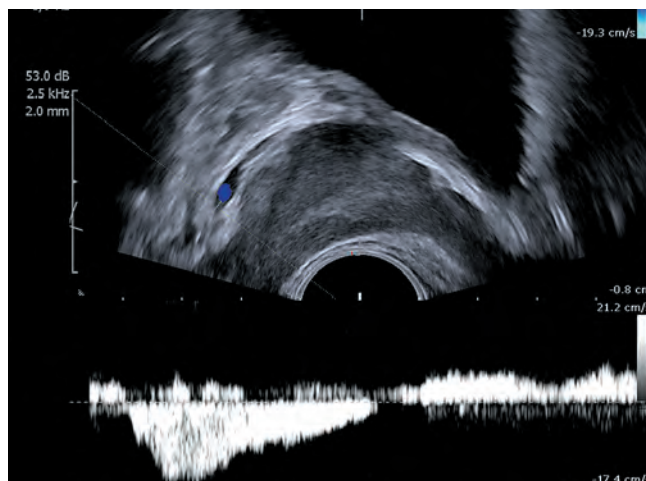


Рис. 3. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы пациента с двусторонним варикоцеле. Скорость кровотока при пробе Вальсальвы 19,3 см/с. Выраженный варикоз предстательной железы (III стадия)



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма органов таза с контрастированием у пациента Ф. — расширение вен парапростатического венозного сплетения

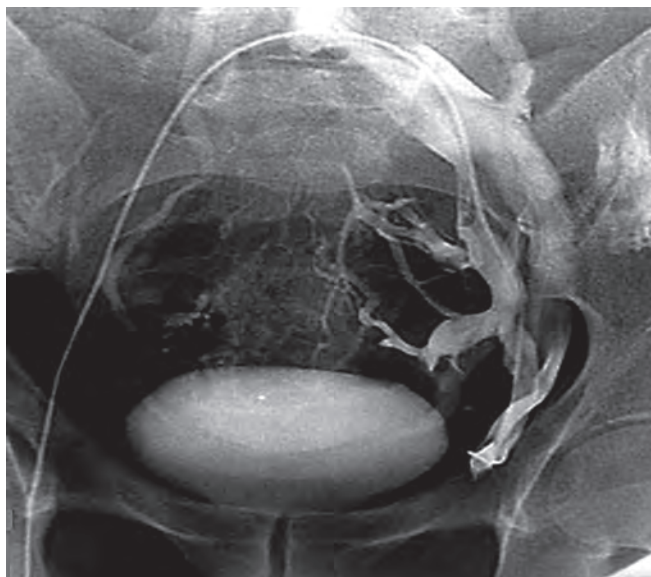


Рис. 5. Прямая флебография пациента Ф.: варикозная трансформация вен, обусловленная синдромом Мэя–Тернера

Из 88 больных варикоцеле с подозрением на венозные нарушения эрекции патологический венозный сброс подтвержден у 72 (81,8 %), патологические шунты между спонгиозным и кавернозными телами полового члена — у 26 (29,5 %), склерозирование кавернозных тел полового члена — у 19 (21,5 %), болезнь Пейрони — у 1 (1,14 %), патологическое строение кавернозного бассейна полового члена — у 13 (14,8 %). Сочетанные патологические состояния зарегистрированы у 57 (64,8 %) больных. Наибольшая доля встречающихся патологических состояний кавернозного бассейна — венозный сброс в подвздошные вены малого таза (55,7 %), второй по распространенности — в эпигастральные вены (18,18 %) (табл. 2).

Таблица 2. Выявленные коллекторы патологического венозного сброса крови из кавернозного бассейна полового члена при эректильной дисфункции

| Патологические состояния кавернозного бассейна полового члена            | Число пациентов |       |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|
|                                                                          | n               | %     |
| Подвздошные вены малого таза                                             | 49              | 55,70 |
| Эпигастральные вены                                                      | 16              | 18,18 |
| Выраженный кавернозный фиброз                                            | 12              | 13,61 |
| Смешанный вариант утечки: подвздошные + эпигастральные венозные бассейны | 11              | 12,51 |
| Всего                                                                    | 88              | 100   |

В ходе исследования мы выделяли несколько типов патологического сброса крови из кавернозных тел: дистальный — по системе глубокой дорзальной вены,



Рис. 6. Кавернозография: патологический венозный дренаж проксимального направления (по глубоким пенильным венам) у пациента Ф.

проксимальный — по глубоким пенильным венам и смешанный. Был проведен анализ диагностической значимости кавернозографии: чувствительность и специфичность составили 96 и 98 % соответственно. Результаты определения стадии варикозного расширения вен предстательной железы у пациентов с варикоцеле представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распространенность стадий варикоза предстательной железы у пациентов с варикоцеле

| Стадия | Левостороннее, n = 361 | Правостороннее, n = 9 | Двустороннее, n = 198 |        | Всего, n = 578 |
|--------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----------------|
|        |                        |                       | слева                 | справа |                |
| I      | 64                     | —                     | 14                    | 14     | 92             |
| II     | 172                    | 9                     | 54                    | 54     | 272            |
| III    | 125                    | —                     | 130                   | 130    | 385            |

При веноооклюзивных нарушениях эрекции в виде патологического венозного дренажа кавернозных тел полового члена проксимального направления и магистрального типа у 26 больных нами предпринималась рентгенэндоваскулярная эмболизация данных вен спиралями Гиантурко IMWCE-38-3-4, IMWCE-35-3-5 при пункционном доступе через дорзальную вену полового члена, в 3 случаях при ретроградной флебографии проведена склеротерапия лауромакроголом 400.

### Обсуждение

В настоящее время существуют критерии варикозной болезни малого таза, установленные по результатам



проведения ультразвукового исследования, флебографии, компьютерной томографии или МРТ. Эти критерии имеют 2 особенности: они значительно отличаются в оценке диаметра расширенных вен и описывают варикозную болезнь малого таза у женщин. Критерии для сонографической диагностики варикоза у женщин включают визуализацию расширенных вен яичников более 4 мм в диаметре, дилатационную извилистость дугообразных вен в миометрии, которые связаны с варикозно расширенными тазовыми венами с обеих сторон, медленный ток крови ( $< 3$  см/с) и ретроградный венозный кровоток, особенно в левой яичниковой вене [15, 16]. В гинекологической практике при проведении трансвагинального цветного доплеровского ультразвукового исследования диагноз варикоза тазовых вен ставится в случае выявления расширения вен в диаметре  $\geq 7$  мм, их извилистости и наличии двустороннего рефлюкса при пробе Вальсальвы в область придатков [17, 18]. Критерии недостаточности вен малого таза по данным венографии включают расширение в диаметре  $> 5$  мм вен в яичниках, матке и маточно-яичниковых аркадных вен, свободный рефлюкс в яичниковых венах с клапанной несостоятельностью, контралатеральный рефлюкс контрастного вещества через среднюю линию и застой контрастного вещества в тазовых венах [19–23]. Диагностические критерии недостаточности вен малого таза по данным флебографии включают наличие извилистых тазовых вен диаметром  $> 5$ –6 мм с медленным рефлюксом ( $\approx 3$  см/с), дилатацию дугообразных вен в миометрии, сообщающихся с варикозно расширенными тазовыми венами, а также поликистозные изменения в яичниках [24]. Диагностические критерии варикоза тазовых вен (возможно усиление при положении стоя или при выполнении пробы Вальсальвы) заключаются в следующем: извилистые тазовые вены  $> 6$  мм в диаметре, кровоток 3 см/с, дилатация дугообразных вен в миометрии, а также поликистозные изменения яичников [25]. При проведении флебографии с контрастированием вен малого таза через среднюю линию варикозно расширенных вен бедра критерии, указывающие на варикоз тазовых вен: диаметр яичниковой вены  $> 10$  мм, венозный застой в матке, застой в сплетениях яичников [26]. При проведении компьютерной томографии или МРТ критерии, указывающие на варикоз тазовых вен: 4 ипсилатеральные околоматочные вены различного калибра диаметром  $> 4$  мм и яичниковые вены диаметром  $> 8$  мм [27].

А.Е. Волков в 2000 г. предложил эхографическую классификацию варикозного расширения вен малого таза у женщин в зависимости от диаметра дилатированных сосудов: I степень — 0,5–0,6 см, II — 0,7–0,9 см, III — 1,0 см и более [28, 29]. Критериями варикозной болезни малого таза у мужчин А.Ю. Цуканов и Р.В. Ляшев (2014) считают: расширение вен парапростатического сплетения  $> 5$  мм и/или наличие рефлюкса кровотока при пробе Вальсальвы при дуплексном ангиосканировании с использованием ректального датчика [30]. Предложенные нами критерии варикозной болезни малого таза у мужчин и классификация этого заболевания позволяют несколько шире посмотреть на данную нозологию. Формируется новое высокотехнологичное направление медицины — ангиоуроандрология. Это направление будет требовать междисциплинарного синергизма команды специалистов для решения задач современными способами. К ним будут предъявляться повышенные требования в области опыта применения лучевых трехмерных визуализирующих методик. Эти врачи должны будут обладать высоким научным и практическим потенциалом, они должны быть хорошо знакомы с принципами работы чрескатетерной хирургии и разбираться в уровне надежности и безопасности представленных на рынке эмболизирующих материалов. Одним из наиболее востребованных векторов прогресса в этом направлении будут процессы интеграции лучевых технологий в виде комплексных или гибридных методов визуализации (фьюжн), что приведет к развитию инновационных фокальных операций.

### Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выявление расширенных вен парапростатического сплетения по данным ТРУЗИ коррелирует с диаметром вен гроздьевидного сплетения, указывая на наличие варикоцеле и связанного с ним венозного полнокровия предстательной железы. При этом варикоз предстательной железы всегда выявляется на стороне варикоцеле и является ипсилатеральным при одностороннем варикоцеле и билатеральным — при двустороннем. Это позволяет определить варикоцеле как причину тазовых нарушений у мужчины, связанных с венозным полнокровием. Кровоток в венах парапростатического сплетения более выражен при двустороннем варикоцеле.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santorini G.D. *Observationes anatomicae*. Venice: GiovanniBattistaRecurti, 1724; X: 193–194.
2. Инасаридзе Г.З. Экспериментальные данные перевязки основных вен мочевого пузыря и клинические наблюдения аналогичных изменений у больных при патологии в системе мочеполювого венозного сплетения. Т. укр. съезда урологов, Киев, 1939. — С. 78–79, 212–230.
3. Инасаридзе Г.З. Крайние типы изменчивости мочеполювого венозного сплетения и их клиническое значение. Дисс. д-ра мед. наук. М. 1940.
4. Куренной Н.В. Детали макроскопического строения мочеполювого венозного сплетения и их возможное значение / Н.В. Куренной // Сб. вопросы урологии. — Киев, 1964. — С. 28–53. Куренной Н.В. Клиническое значение мочеполювого венозного сплетения. Киев: Здоров'я, 1968. — 115 с.
5. Райнигер О.С. Роль анатомического строения мочеполювого сплетения в патогенезе кровотечений после аденомэктомии // Тезисы докладов IV Пленума Всероссий. об-ва урологов. — М., — 1973, — С. 67–68.
6. Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). Андрологияи генитальная хирургия. 2016. Том 17, № 2, с. 10–19.
7. Sakamoto H., Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. J Urol 2008; 180 (4): 1427–1431.
8. 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.
9. 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.
10. 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, № 2, 2013, стр. 56–60.
11. 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. стр. 30–36.
12. Капто А.А. Феномен варикола простаты у пациентов с варикоцеле. Сборник тезисов 11-го Конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России. 25–28 мая 2016, Сочи, Дагомыс. Стр. 15–16.
13. Капто А.А. Роль варикола в развитии простатита. Материалы 3 Всероссийской конференции «Мужское здоровье». Москва. 2006. <http://au-health.ru/listview.php?nid=579&part=53>.
14. Капто А.А. Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция). Экспериментальная и клиническая урология. № 2, 2016, стр. 70–79.
15. Beard R. W., Highman J. H., Pearce S., Reginald P. W. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. Lancet 1984; 2:946–949.
16. Ignacio E.A., Dua R., Sarin S., Harper A.S., Yim D., Mathur V., et al. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. Seminars In Interventional Radiology 2008; 25 (4): 361–368.
17. Leal Monedero J., Ezpeleta S.Z., Castro F.C., Senosiain L.D. C. Recidiva varicosa de etiologia pélvica. In: Thomaz JB, Belczack CEQ. Tratado de flebologia e linfologia. Rio de Janeiro: Livraria Rubio; 2006. p. 301–22.
18. Barros F.S., Perez J.M. G., Zandonade E., Salles-Cunha S.X., Monedero J.L., Hilel A.B. S., Barbosa de Menezes A.A., Barros D.S. Evaluation of pelvic varicose veins using color Doppler ultrasound: comparison of results obtained with ultrasound of the lower limbs, transvaginal ultrasound, and phlebography. J Vasc Bras 2010, Vol. 9, № 2. p. 15–20.
19. Black C.M., Thorpe K., Nielsen R. Diagnosis and Endovascular Management of PVI. Pelvic venous insufficiency remains an underdiagnosed but treatable cause of chronic pelvic pain. Endovascular today. 2009. P. 67–71.
20. Kim H.S., Malhotra A.D., Rowe P.C., et al. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results. J Vasc Intervent Radiol. 2006;17 (2, pt 1):289–297.
21. Kennedy A., Hemingway A. Radiology of ovarian varices. Br J Hosp Med. 1990;44:38–43.
22. Park S.J., Lim J.W., Ko Y.T., et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. AJR Am J Roentgenol. 2004;182:683–688.
23. Beard R.W., Highman J.H., Pearce S., et al. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. Lancet. 1984;2:946–949.
24. Inal M., Karadeniz Bilgili M.Y., Sahin S. Nutcracker Syndrome Accompanying Pelvic Congestion Syndrome; Color Doppler Sonography and Multislice CT Findings: A Case Report. Iran J Radiol. 2014;11 (2):e11075.
25. Ganeshan A., Upuni S., Hon L., et al. Chronic pelvic pain due to pelvic congestion syndrome: the role of diagnostic and interventional radiology. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007;30:1105–1111.
26. Kennedy A., Hemingway A. Radiology of ovarian varices. Br J Hosp Med. 1990;44:38–43.
27. Coakley F.V., Varghese S.L., Hricak H. CT and MRI of pelvic varices in women. J Comput Assist Tomogr. 1999;23:429–434.
28. Волкова Е., Рымашевский Н. В., Михельсон А. Ф., Окоорокова А., Карнушин Е. И., Казарян М. С. Местозография и диагностика причин синдрома тазовых болей. Ультразвук диагностика акуш гинекол и педиатр 2000; 8: 1: 62–66.
29. Волков А.Е. Эхоэмиотика вен малого таза // Эхография. 2000. N 1. С. 55–59.
30. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). Урология, 2014, № 4, стр. 37–42.

