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

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АНДРОЛОГОВ РОССИИ
ПААР



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИБРИДНАЯ ВЕРСИЯ

Издается с 2000 г.

№ 1 `18
ТОМ 19

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Дорогие коллеги!

Первый номер журнала, который вы держите в руках, это и «старая», и «новая» «Андрология и генитальная хирургия».

Обновленный журнал АГХ теперь издается как гибридная версия. Это означает, что помимо традиционного содержания – публикуемых статей – читатели журнала могут получить доступ к информационным ресурсам мировой андрологии.

Для этой цели создана новая рубрика – «Мировая андрология в Интернете». Мы живем в мире цифровых технологий, которые дают возможность быстрого доступа к гигантскому информационному потоку. Но быстро сориентироваться в доступной информации, выбрать важные и необходимые публикации бывает затруднительно. Поэтому мы совместно с лучшим российским урологическим порталом **www.uroweb.ru** начинаем регулярно делать тематические подборки ссылок на ключевые публикации мировой андрологии. Нашим читателям это позволит быстро и эффективно ознакомиться с научными новостями в мировом информационном пространстве.

Необходимые ссылки зашифрованы в виде QR-кодов (QR – Quick Response). QR-код – двухмерный штрих-код (бар-код), предоставляющий информацию для быстрого распознавания с помощью камеры на мобильном телефоне. Необходимо только установить мобильное приложение, и вы сразу получаете доступ к современным достижениям мировой андрологии, рекомендуемым журналом АГХ.

В журнале обновились редакционная коллегия и редакционный совет. Согласно требованиям ВАК, все члены редколлегии журнала, который входит в перечень ВАК, регулярно должны заполнять анкету, в которой учитываются научная активность, количество и качество публикаций и т. д. В нашем журнале осуществляется внутренний контроль активности членов редколлегии, т. е. регулярности посещения заседаний редколлегии, количества публикаций в нашем журнале, участия в рецензировании публикуемых материалов.

Современный принцип научной периодики – объективизация оценки научной активности ученого. Ранее было достаточно обычного списка публикаций. Однако опыт показал: чтобы быть эффективным ученым, недостаточно публикаций. Реальная значимость и ценность статьи определяется количеством цитирований, ссылок на нее, зная которое можно вычислить индекс Хирша. А для научного журнала важнейшими показателями, определяющими его рейтинг, являются импакт-фактор и включение в базу данных Scopus.

Индекс Хирша – количественная характеристика продуктивности ученого, научной организации, страны. Индекс основан на количестве публикаций и количестве цитирований этих публикаций и вычисляется по специальной формуле.

Импакт-фактор – количественный показатель востребованности научного журнала. Он рассчитывается Institute for Scientific Information (ISI), который ныне называется Thomson Scientific и публикует отчет Journal Citation Report. В России расчет импакт-факторов производит база данных «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ) электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

Scopus (синоним официального названия – SciVerse Scopus) – библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей. Индексирует 21 тыс. научных изданий. Владельцем Scopus является издательская корпорация Elsevier. Scopus интегрирован с поисковой системой Scirus.

Показатели журнала «Андрология и генитальная хирургия»

- Пятилетний импакт-фактор – 0,224.
- Десятилетний индекс Хирша – 9.
- Место в рейтинге журналов SCIENCE INDEX – 2119 (общее количество – 21 тыс.).
- Место в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» – 328.

Для сравнения: первые 3 места занимают:

1. Вестник Российской академии медицинских наук (импакт-фактор 11,960).
2. Биохимия (импакт-фактор 6,820).
3. Российский кардиологический журнал (импакт-фактор 3,966).

На данный момент для продвижения журнала:

- создан полноценный сайт с бесплатным архивом за 5 лет;
- разработано бесплатное мобильное приложение с архивом за 5 лет (зарегистрировано уже более 1000 скачиваний);
- открыта возможность подачи статьи через «электронную редакцию»;
- журнал включен в международные базы и архивы;
- разработаны новые правила для авторов в соответствии с требованиями Scopus и PubMed (указание конфликта интересов, авторского вклада, ORCID и т. д.).

Особая заслуга в продвижении нашего журнала принадлежит Издательскому дому «АБВ-пресс».

В настоящее время журнал соответствует всем критериям для включения в базу данных Scopus, и 1 сентября 2018 г. заявка будет подана на рассмотрение.

Уверен, что в следующем году журнал уже будет включен в Scopus, а мы так же твердо будем продвигать наш журнал на первые позиции в рейтингах медицинских журналов.

Петр Андреевич ЩЕПЛЕВ,
главный редактор журнала, президент Профессиональной ассоциации андрологов России

С 2014 ГОДА ЖУРНАЛ «АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ» ВКЛЮЧЕН В НАУЧНУЮ ЭЛЕКТРОННУЮ БИБЛИОТЕКУ И РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ), ИМЕЕТ ИМПАКТ-ФАКТОР.

ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК И РЕКОМЕНДОВАН ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК.

С 2015 ГОДА ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В CROSSREF, НАУЧНЫЕ СТАТЬИ ИНДЕКСИРУЮТСЯ С ПОМОЩЬЮ ЦИФРОВОГО ИДЕНТИФИКАТОРА DOI.

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щеплев Петр Андреевич, *д.м.н., профессор, президент Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) (Москва, Россия)*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Винаров Андрей Зиновьевич, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Рапопорт Леонид Михайлович, *д.м.н., профессор кафедры урологии, директор урологической клиники ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Наумов Никита Петрович, *ученый секретарь ПААР (Орехово-Зуево, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

Безруков Евгений Алексеевич, *д.м.н., профессор кафедры, заведующий первым урологическим отделением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

Братчиков Олег Иванович, *д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия)*

ТОМ 19 № 1 2018

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

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

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор **Е.Г. Бабаскина**
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 (926) 620-98-19, 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. 2018. Том 19. № 1. 1–84

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 91731

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»
Тираж 4000 экз.
www.agx.abvpress.ru

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)*

Костин Андрей Александрович, *д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Назаров Тоирхон Хакназарович, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Новиков Андрей Иванович, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)*

Хворов Владимир Вячеславович, *к.м.н, доцент кафедры урологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий урологическим отделением ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», главный уролог 5-го медицинского округа Московской области (Мытищи, Россия)*

Цариченко Дмитрий Георгиевич, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

Секция генитальной хирургии

Адамян Рубен Татевосович, *д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)*

Секция андрологической эндокринологии

Гончаров Николай Петрович, *д.м.н., профессор, отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Древаль 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» (Москва, Россия)*

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, *д.м.н., профессор, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (Москва, Россия)*

Секция детской урологии-андрологии

Казанская Ирина Валерьевна, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

Коварский Семен Львович, *д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ответственный за курс детской хирургии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий центром амбулаторной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

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

Секция сексуальной медицины

Кибрик Николай Давидович, *д.м.н., профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)*

Сегал Александр Самуилович, *профессор клиники урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Секция генитальной дерматологии

Гомберг Михаил Александрович, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

Секция доказательной медицины

Власов Василий Викторович, *д.м.н., профессор кафедры управления и экономики здравоохранения, центра политики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», главный внештатный специалист Минздрава России по доказательной медицине (Москва, Россия)*

Секция нейроандрологии

Жуков Олег Борисович, *член-корреспондент РАЕН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Ромих Виктория Валерьевна, *к.м.н., заведующая лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Секция мужской репродукции

Божедомов Владимир Александрович, *д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)*

Брагина Елизавета Ефимовна, *д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО МГУ (Москва, Россия)*

Евдокимов Валерий Васильевич, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Курило Любовь Федоровна, *д.б.н., профессор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринев Андрей Викторович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия)*

Жиборев Борис Николаевич, *д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)*

Каприн Андрей Дмитриевич, *д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)*

Гомула Анджей, *профессор Варшавского медицинского университета (Варшава, Польша)*

Монторси Франческо, *профессор, руководитель урологической клиники Университета Вита-Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)*

Ральф Дэвид Джон, *профессор Андрологического центра Святого Петра (Лондон, Великобритания)*

Уолтцер Вейн С., *профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)*

Фришер Зелик И., *профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)*

Шейнкин Ефим Р., *профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, 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, President of the Professional Association of Andrologists of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

Vinarov Andrey Z., *MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)*

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

Naumov Nikita P., *Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia (Orekhovo-Zuevo, Russia)*

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

Bezrukov Evgeniy A., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 1st Department of Urology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)*

Bratchikov Oleg I., *MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Urology Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia)*

VOL. 19 Nº 1 2018

FOUNDED IN 2000

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

Articles should be sent
androur@yandex.ru

Editor **E.G. Babaskina**
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

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ПИ 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.

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

Andrology and genital surgery.
2018. Vol. 19. No 1. 1–84

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the Mediacolor LLC

4000 copies

www.agx.abvpress.ru

Kadyrov Ziyoratsho A., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)*

Kostin Andrey A., *MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Nazarov Toirkhon Kh., *MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Novikov Andrey I., *MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Urologic Oncology Department of the Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic) (Saint Petersburg, Russia)*

Khvorov Vladimir V., *MD, PhD, DSc, Docent of Urology Department of the Medical Institute of Postgraduate Medical Education, Head of Urology Department of the Mytishchy City Clinical Hospital, Chief Urologist of the 5th Medical District of the Moscow Region (Mytishchi, Russia)*

Tsarichenko Dmitry G., *MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)*

Section of genital surgery

Adamian Ruben T., *MD, Professor, Head of the Department of the Reconstructive and Plastic Surgery of the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (Moscow, Russia)*

Section of endocrinology

Goncharov Nikolay P., *MD, PhD, DSc, Professor, Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Dreval Alexandr V., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Clinical Endocrinology Department of the Faculty of Doctors Improvement, Head of Therapeutic Endocrinology Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)*

Kurbatov Dmitry G., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Section of pediatric urology-andrology

Kazanskaya Irina V., *MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Pediatric Surgery Research Institute of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Kovarsky Semeon L., *MD, PhD, DSc, Professor of Pediatric Surgery Department, responsible for the Pediatric Surgery Course of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Outpatient Surgery Center of the N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)*

Okulov Aleksey B., *MD, PhD, DSc, Head of Pediatric Surgery Department of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Professor of Medical Reproduction and Surgery Department of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Section of sexual medicine

Kibrik Nikolay D., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Sexology and Therapy of Sexual Dysfunction of the Psychiatry Moscow Research Institute –branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Segal Alexandr S., *MD, PhD, DSc, Professor of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Section of genital dermatology

Gomberg Michail A., *MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)*

Section of evidence-based medicine

Vlasov Vasily V., *MD, PhD, DSc, Professor of Department of Management and Economics of Healthcare – Center for Healthcare Policy of the National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia)*

Section of neuroandrology

Zhukov Oleg B., *MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Romikh Victoria V., *MD, PhD, DSc, Head of Laboratory of Urological Dynamics and Functional Disorders of Pelvic Organs of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Section of male reproduction

Bozhedomov Vladimir A., *MD, PhD, DSc, Professor of Urology and Andrology Department of the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of the V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Clinic No. 1 of Administration Affairs of the President of Russia (Moscow, Russia)*

Bragina Elizaveta E., *MD, PhD, DSc, Leading Researcher of Medical Genetic Research Center, Senior Researcher of the A.N. Belozersky Physico-Chemical Biology Research Institute of the Moscow State University (Moscow, Russia)*

Evdokimov Valery V., *MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of Andrology Department of the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Kurilo Lubov F., *MD, PhD, DSc, Professor of the Medical Genetic Research Center (Moscow, Russia)*

EDITORIAL CONCIL

Grinev Andrey V., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Department of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Smolensk, Russia)*

Zhiborev Boris N., *MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Course at the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)*

Kaprin Andrey D., *MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncologic Urology of the RUDN University (Moscow, Russia)*

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

Montorsi F., *Professor, Head of Urology Clinic of the Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)*

Ralph D.J., *Professor of the Saint Peter's Andrology Center (London, United Kingdom)*

Waltzer W.C., *Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)*

Frischer Z.I., *Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)*

Sheynkin Y.R., *Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)*

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

В.В. Ипатенков, Н.П. Наумов, П.А. Щеплев, Д.И. Наумова
Стриктура уретры как болезнь мочеиспускательного канала и перспективные методы реконструктивной хирургии уретры (тканевая инженерия, биоматериалы). Часть 1 . . . . . **12**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

О.Л. Коломиец, М.А. Лелекова, А.А. Кашинцова, Л.Ф. Курило, Е.Е. Брагина, В.Б. Черных, М.Ю. Габлия, И.В. Виноградов, И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, В.Е. Спангенберг
Выявление нарушений мейоза и сперматогенеза методами световой, электронной и флуоресцентной микроскопии **22**

Э.Х. Байчоров, И.А. Панченко, Р.И. Панченко, А.И. Шипилов
Влияние хирургического лечения варикоцеле на показатели сперматогенеза в подростковом возрасте **34**

В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский
Психоэмоциональное состояние юношей, имеющих индивидуально-типологические особенности ритма мочеиспускания, и юношей с клинически значимыми проявлениями дисфункции мочевого пузыря **39**

Т.Х. Назаров, И.В. Рычков
Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы **44**

О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова, С.О. Артищев
Симптомы со стороны нижних мочевых путей, вызванные аденомой предстательной железы: результаты лечения в зависимости от андрогенного статуса **49**

А.В. Кондрашина, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, Г.Е. Крупинов
Сравнение эффективности различных схем лечения с применением абиратерона ацетата и доцетаксела у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы **57**

Д.Г. Почерников, А.И. Стрельников, Н.Т. Постовойтенко, Д.И. Болдин
Прогнозирование эффективности применения хорионического гонадотропина человека для лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин **61**

Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, Г.Е. Крупинов, Д.Г. Цариченко, Г.А. Мартиросян, С.К. Авакян
Биомаркеры рака предстательной железы: настоящее и будущее **66**

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

П.А. Щеплев, В.В. Хворов
Высокотехнологичная медицинская помощь как фактор развития урологии Московской области **75**

ВЕСТНИК АССОЦИАЦИИ

М.В. Ломоносов
О сохранении и размножении российского народа (Часть 2) **79**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ **84**

CONTENTS

REVIEW

V.V. Ipatenkov, N.P. Naumov, P.A. Scheplev, D.I. Naumova
Stricture of the urethra as a disease of the urinary canal and promising methods of urethral reconstructive surgery (tissue engineering, biomaterials). Part 1 ..... **12**

ORIGINAL REPORT

O.L. Kolomiets, M.A. Lelekova, A.A. Kashintsova, L.F. Kurilo, E.E. Bragina, V.B. Chernykh, M.Yu. Gabliya, I.V. Vinogradov, I.I. Vityazeva, S.V. Bogolyubov, V.E. Spangenberg
Detection of human meiotic and spermatogenetic anomalies using light, electron and fluorescence microscopy **22**

E.Kh. Baichorov, I.A. Panchenko, R.I. Panchenko, A.I. Shipilov
Summary influence of surgical treatment of varicocele on the indicators of spermatogenesis in adolescent age **34**

V.B. Berdichevskiy, B.A. Berdichevskiy
Psycho-emotional state of young men with individual-typological features of the rhythm of urination, and young men with clinically significant manifestations of bladder dysfunction **39**

T.Kh. Nazarov, I.V. Rychkov
Substitution androgen therapy after radical treatment of prostate cancer **44**

O.I. Bratchikov, I.A. Tyuzikov, E.A. Shumakova, S.O. Artishchev
Lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: results of treatment depending on androgen status **49**

A.V. Kondrashina, L.M. Rapoport, E.A. Bezrukov, R.B. Sukhanov, G.E. Krupinov
A comparison of the effectiveness of different treatment regimens with the use of abiraterone acetate and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer **57**

D.G. Pochernikov, A.I. Strel'nikov, N.T. Postovoytenko, D.I. Boldin
Predicting the effectiveness of human chorionic gonadotropin in the treatment of infertility and hypogonadism in men **61**

L.M. Rapoport, E.A. Bezrukov, R.B. Sukhanov, G.E. Krupinov, D.G. Tsarichenko, G.A. Martirosyan, S.K. Avakyan
Biomarkers for diagnosing of prostate cancer: the present and the future **66**

BULLETIN OF THE JOURNAL

P.A. Scheplev, V.V. Hvorov
High-tech medical care as a factor in the development of urology in the Moscow region **75**

BULLETIN OF THE ASSOCIATION

M.V. Lomonosov
On the preservation and reproduction of Russian people multiplication (Part 2) **79**

INFORMATION FOR AUTHORS **84**


www.uroweb.ru
www.andronet.ru
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АНДРОЛОГОВ РОССИИ
ПААР
МИРОВАЯ
АНДРОЛОГИЯ
В ИНТЕРНЕТЕ

МИРОВАЯ УРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ

Влияние физиологического стресса на половые гормоны и качество спермы у мужчин в бесплодном браке
https://uroweb.ru/magazines/issue/968

Влияние фрагментации ДНК сперматозоидов на клинические исходы для ЭКО у женщин с различным овариальным резервом
https://uroweb.ru/magazines/issue/956

Уровень спонтанных беременностей в паре у мужчин, подвергшихся микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии
https://uroweb.ru/magazines/issue/956

Влияние напитков с кофеином на концентрацию половых стероидных гормонов у мужчин
https://uroweb.ru/promo/shpharma-testosteron

Госпитализация после биопсии простаты
https://uroweb.ru/magazines/issue/1051

Амбулаторная фотовапоризация простаты – опыт 100 манипуляций
https://uroweb.ru/magazines/issue/1051

Хирургическое лечение кальциноза мошонки
https://uroweb.ru/magazines/issue/1052

Протезирование полового члена и тип используемых протезов во Франции с 2006 по 2013 г.
https://uroweb.ru/magazines/issue/1054

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СОБЫТИЙ ПО АНДРОЛОГИИ 2018

9–12 мая – 14-й Конгресс Европейской ассоциации сексологов, Португалия.
http://web.aimgroupinternational.com/2018/efs/

10–11 мая – Конгресс урологов Сибири, Кемерово, Россия
Uroweb.ru ⟶ Мероприятия

18–21 мая – Конгресс Американской ассоциации урологов, Сан-Франциско, США.
http://www.aua2018.org/

23–26 июня – Конгресс Канадской ассоциации урологов, Галифакс, Канада
http://cuameeting.org/en

1–2 июня – III Конгресс урологов ОАО РЖД, Москва, Россия
Uroweb.ru ⟶ Мероприятия

14–16 июня – Конгресс урологов Украины, Киев, Украина
Uroweb.ru ⟶ Мероприятия

21–26 июня – VI Международный симпозиум по репродуктивной и сексуальной медицине «Встреча на Миассе», Челябинск, Тольятти, Самара, Россия
Uroweb.ru ⟶ Мероприятия

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Индекс Хирша

Импакт-фактор

Scopus

Стриктура уретры как болезнь мочеиспускательного канала и перспективные методы реконструктивной хирургии уретры (тканевая инженерия, биоматериалы). Часть 1

В.В. Ипатенков[1], Н.П. Наумов[2], П.А. Щеплев[3], Д.И. Наумова[4]

[1]ГБУЗ «Городская поликлиника № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», филиал № 1; Россия, 125057 Москва, Чапаевский пер., 4;
[2]Городская поликлиника № 3 ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская центральная городская больница»; Россия, 142605 Московская область, Орехово-Зуево, ул. Красноармейская, 13а;
[3]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;
[4]Городская поликлиника № 2 ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская центральная городская больница»; Россия, 142613 Московская область, Орехово-Зуево, ул. Парковская, 57

***Контакты:** Никита Петрович Наумов Naumov_niki@mail.ru*

Литературный обзор посвящен важнейшей медико-социальной проблеме – лечению стриктур уретры. Сообщение представляет собой исторический экскурс в проблему. Авторы описывают развитие научных представлений о стриктуре уретры как отдельном заболевании мочеиспускательного канала: подходы к определению данной патологии, достоинства и недостатки различных ее классификаций, роль различных факторов в патогенезе и их влияние на эффективность лечения.

***Ключевые слова:** стриктура уретры, спонгиофиброз, мочеиспускательный канал, бужирование, паллиативные операции*

***Для цитирования:** Ипатенков В.В., Наумов Н.П., Щеплев П.А., Наумова Д.И. Стриктура уретры как болезнь мочеиспускательного канала и перспективные методы реконструктивной хирургии уретры (тканевая инженерия, биоматериалы). Часть 1. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):12–21.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-12-21

Stricture of the urethra as a disease of the urinary canal and promising methods of urethral reconstructive surgery (tissue engineering, biomaterials). Part 1

V.V. Ipatenkov[1], N.P. Naumov[2], P.A. Scheplev[3], D.I. Naumova[4]

[1]City Clinic No. 62, Moscow Healthcare Department, branch No. 1; 4 Chapaevskiy Al., Moscow 125057, Russia;
[2]City Clinic No. 3, Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13a Krasnoarmeyskaya St., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region 142605, Russia;
[3]Federal Scientific and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;
[4]City Clinic No. 2, Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 57 Parkovskaya St., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region 142613, Russia

The literary review is devoted to the very important medical and social problem – treatment of urethral strictures. The message is a historical excursion into the problem. Authors describe the development of scientific ideas about urethral stricture as a separate disease of the urinary canal: approaches to the definition of this pathology, the advantages and disadvantages of its various classifications, the role of various factors in the pathogenesis and their influence on the treatment effectiveness.

***Key words:** stricture of the urethra, spongiofibrosis, urinary canal, bushing, palliative surgery*

***For citation:** Ipatenkov V.V., Naumov N.P., Scheplev P.A., Naumova D.I. Stricture of the urethra as a disease of the urinary canal and promising methods of urethral reconstructive surgery (tissue engineering, biomaterials). Part 1. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):12–21.*

Обзорная статья

Введение

Согласно наиболее распространенному и общему определению стриктуры уретры, она представляет собой рубцовое сужение мочеиспускательного канала, которое является следствием воспалительного или травматического повреждения стенки уретры [1–4].

Однако данное определение нуждается в уточнении некоторых деталей: следует ли относить термин «стриктура уретры» к мочеиспускательному каналу в целом или только к его части; повреждения какого происхождения (приобретенного и/или врожденного) можно относить к стриктурам. Далее в нашем сообщении приведены различные определения и классификации, которые в той или иной степени удобны для раскрытия патогенеза этого заболевания.

Определение понятия «стриктура уретры»

Д.Ш. Петров в 1862 г. дал одно из первых определений этого понятия. Под стриктурой мочеиспускательного канала он понимал местное болезненное страдание его стенок, которое уменьшает его просвет и препятствует выведению мочи. Р.М. Фронштейн в 1934 г. определял стриктуру уретры как уменьшение нормального просвета мочеиспускательного канала органического характера. А.Б. Ага в 1951 г. писал, что стриктурой мочеиспускательного канала называется стойкое уменьшение его просвета на большем или меньшем протяжении вследствие рубцового перерождения самой уретры, окружающих ее тканей или, что встречается реже, вследствие аномалии развития.

По мнению G.H. Jordan и S.M. Schlossberg, термин «стриктура уретры» относится только к заболеваниям передней уретры, т. е. процессу рубцевания, захватывающему губчатую эректильную ткань пещеристого тела (corpus spongiosum) [5]. Губчатая эректильная ткань пещеристого тела лежит под эпителием уретры, и в некоторых случаях процесс рубцевания проходит через ткани пещеристого тела и прилегающие ткани [6–8]. Стриктуры задней уретры, т. е. облитерирующий процесс задней уретры, который является результатом процессов фиброза и растяжения в этой области после травмы или радикальной простатэктомии, напротив, не включаются G.H. Jordan и A.R. Mundy в объем понятия «стриктуры уретры» [9–14] (рис. 1).

По мнению Л.А. Кудрявцева, нельзя назвать стриктурой врожденное сужение наружного или внутреннего отверстия уретры, в образовании которого отсутствуют элементы рубцовой ткани, а также сужение просвета уретры, обусловленное аденомой предстательной железы, увеличением семенного бугорка, временным отеком уретры, исчезнувшим по прошествии короткого времени без последствий. Автор считает, что понятие «стриктура уретры» следует сузить и применять только в отношении приобретенных травматических рубцовых сужений мочеиспускательного канала, а во всех других случаях использовать термин «сужение» [3].

Врожденные сужения канала в основном имеют нерубцовое происхождение. Сужения наружного или внутреннего отверстия уретры, сужения при гипоспадии или эписпадии, которые иногда наблюдаются у детей с пороками развития уретры, сужения просвета вследствие аденомы предстательной железы – все они отличаются по генезу и требуют применения совершенно разных методов оперативного вмешательства [16].

Травматические стриктуры вызваны воздействием агрессивных факторов, а затем рубцеванием собственно

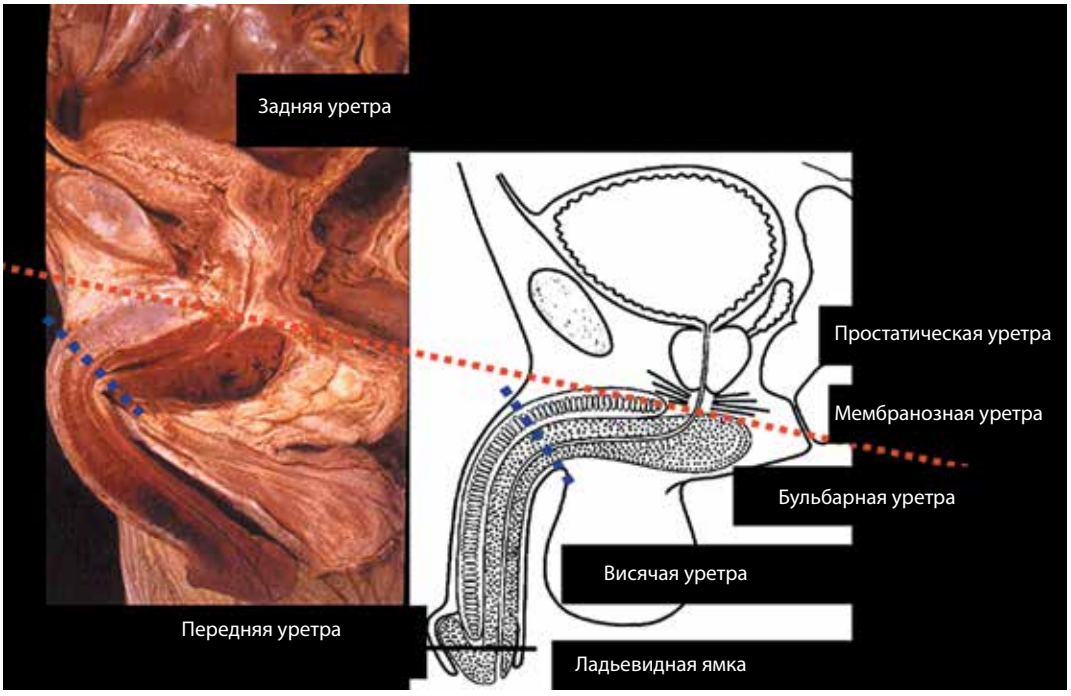


Рис. 1. *Передняя и задняя уретра (адаптировано из [15])*

Fig. 1. *Anterior and posterior urethra (adapted from [15])*

Таблица 1. *Классификация стриктур уретры по В.И. Русакову [4]*

Table 1. *The classification of strictures of the urethra at the V.I. Rusakov [4]*

Основание деления The foundation of the division	Виды стриктур The types of strictures
По этиологии According to the etiology	1. Гонорейные. Gonorrheal. 2. Травматические. Traumatic. 3. Врожденные. Congenital. 4. Специфические (туберкулез, сифилис, рак, саркома и др.) Specific (tuberculosis, syphilis, cancer, sarcoma, etc.)
По клиническому течению According to the clinical course	1. Первичные, рецидивирующие. Primary, recurrent. 2. Легкие, средние, тяжелые формы Mild, moderate, severe forms
По степени сужения уретры According to the degree of narrowing of the urethra	1. Стриктуры, проходимые для бужей. Strictures passable for bougies. 2. Стриктуры, проходимые для мочи. Strictures passable for urine. 3. Облитерации Obliterations
По локализации According to the localization	1. Задняя уретра: интрамуральный отдел, простатический отдел, перепончатый отдел, смешанная локализация. Posterior urethra: intramural division, prostatic division, membranous division, combined localization. 2. Средняя уретра: промежностный отдел, мошоночный отдел. Moderate urethra: perineal division, scrotal division. 3. Передняя уретра: висячий отдел, ладьевидная ямка, наружное отверстие. Anterior urethra: suspension division, the navicular fossa, external urethral orifice. 4. Обширные стриктуры: частичное или тотальное поражение 1 отдела, частичное или тотальное поражение 2 отделов, тотальное поражение всей уретры. Extensive strictures: partial or total lesion of 1 division, partial or total lesion of 2 divisions, total lesion of the entire urethra. 5. Множественные Multiple
По осложнениям According to the complications	Цистит, пиелонефрит, уросепсис, камни почек, мочеточников, мочевого пузыря, свищи, ложные ходы, нарушение половой функции и т. д. Cystitis, pyelonephritis, urosepsis; stones of the kidneys, ureters, urinary bladder; fistula, false passages, sexual dysfunction, etc.

уретральной стенки и парауретральной клетчатки. Нередко процесс рубцевания происходит на фоне мочевой инфильтрации [2, 3].

Итак, обобщив вышесказанное, мы будем понимать под стриктурой уретры стойкое органическое сужение просвета мочеиспускательного канала, в основе которого лежит рубцовый процесс любого происхождения (травматического, воспалительного, ятрогенного и пр.) [3].

Классификации стриктур уретры

А.Г. Подрез делил все стриктуры на 4 группы:

– воспалительные,
– каллезные,
– рубцовые, которые могут быть чисто рубцовыми и атрофическими,
– свободные соединительнотканные образования, к которым относятся перепонки, полипы, перегородки и т. д.

Кроме того, А.Г. Подрез различал стриктуры в зависимости от формы строения: ограниченные, диффузные, кольцевидные, клапанные, серповидные и т. д.

К.М. Сапженко дифференцировал врожденные стриктуры (сужения, заращения, гипо-, эписпадии) и приобретенные (травматические и воспалительные).

Развернутую классификацию по разным основаниям разработал В.И. Русаков (табл. 1) [4].

Однако данная классификация отличается громоздкостью и вносит путаницу в общую характеристику стриктур уретры. В классификации В.И. Русакова имеется этиологическое деление стриктур уретры, где автор различает гонорейные, травматические, врожденные стриктуры, но и гонорейные, и травматические стриктуры – это приобретенные, в отличие от врожденных, т. е. разные по причине возникновения стриктуры определены в одну группу. В разделе «локализация» имеются анатомические неточности. Автор относит к «задней уретре» интрамуральный, простатический,

Таблица 2. *Классификация стриктур передней уретры в зависимости от этиологии заболевания по G. Barbagli и E. Palminteri (адаптировано из [24])*

Table 2. *The classification of strictures of the anterior urethra, depending on the etiology of the disease according to G. Barbagli and E. Palminteri (adapted from [24])*

Этиология стриктуры Etiology of stricture	Характеристика Characteristic
Врожденные пороки развития слизистой оболочки Congenital anomalies of the mucosal membrane	локализуются в бульбарной уретре, а губчатое тело интактно usually in the bulbar urethra, with the corpus spongiosum not involved
Посттравматические бляшки вследствие повреждений или вмешательств на уретре Traumatic scarring after blunt perineal trauma	локализуются в бульбарной уретре, а губчатое тело вовлекается в образовавшуюся бляшку in the bulbar urethra, with the spongiosum tissue involved in the scar
Неудачные попытки коррекции гипоспадии Hypospadias failures	могут вовлекать наружное отверстие уретры, что часто сопровождается образованием дивертикулов, камней, волос, фистул, а также косметическими дефектами или резидуальным искривлением полового члена may involve the external urinary meatus or the entire pendulous urethra, and are frequently associated with diverticula, stones, hair, fistula, cosmetic defects and residual penile curvature
Воспалительные заболевания губчатого тела Inflammatory disease of the corpus spongiosum	сочетаются с атрофическим склерозом (*lichen sclerosus)* или облитерирующим ксеротическим баланопоститом (*balanitis xerotica obliterans*). В случае атрофического склероза стриктура может локализоваться только в области наружного отверстия уретры и ладьевидной ямки или занимать всю висячую часть уретры caused by lichen sclerosus or balanitis xerotica obliterans. The strictures from lichen sclerosus may involve only the external urinary meatus and the fossa navicularis, or the entire pendulous urethra
Ишемия Ischaemia	часто наблюдается у пациентов после эндоскопических урологических вмешательств, а также после операций на сердце и сосудах или в реанимации после длительной катетеризации мочевого пузыря common in patients after urological endoscopic procedures, after cardiovascular surgery or in patients in the resuscitation room with an indwelling catheter in place

перепончатый отделы. Л.А. Кудрявцев справедливо указывает, что это сугубо анатомическое деление. В то же время к средней уретре В.И. Русаков отнес промежностный и мошоночный отделы. Значит, следующему, луковичному отделу он присваивает сразу два названия. Под промежностным отделом, очевидно, здесь нужно понимать все те отделы уретры, которые расположены в промежности, поэтому так называемый мошоночный отдел также должен быть включен в промежностный [3].

Целесообразнее локализацию стриктуры увязывать с анатомическим делением уретры на отделы, предложенным И.Х. Дзирне (см. рис. 1). Можно указать, что стриктура локализуется, например, в луковичной или мембранозной части уретры, и незачем описывать промежностные или мошоночные отделы. Для удобства простатический и мембранозный отделы можно условно объединить и назвать «задним отделом мочеиспускательного канала», в отличие от «переднего» отдела, к которому можно отнести пенильный и луковичный – более доступные для оперативного вмешательства.

По мнению G. Barbagli [17–24], основным критерием при выборе хирургической тактики для лечения стриктур пенильной уретры является их этиология. Учитывая это, G. Barbagli и E. Palminteri предложили классификацию стриктур уретры в зависимости от этиологии заболевания, а также привели клиническую классификацию дефектов уретры различного генеза (табл. 2, 3) [24].

Н.А. Лопаткин подразделяет стриктуры уретры по протяженности на короткие, протяженные и множественные [1].

Можно предположить, что путаница в классификациях обусловлена смешением анатомического деления уретры и проекцией каждого отдела на промежность. По нашему мнению, классификация стриктур уретры должна быть простой и удобной для практического использования.

В среднем травмы, в том числе огнестрельные, составляют около 70 % от общего количества стриктур уретры, воспалительные процессы – 15 %, врожденные аномалии – 2 %, ятрогенные стриктуры – 13 % [1, 2]. L. Boccon-Gibod и соавт. ятрогенные стриктуры наблюдали в 40–44 % случаев. J. Fushse и соавт. сообщили о стриктурах после трансуретральной резекции в 10 % случаев, чаще в пенильном отделе уретры.

Тревогу вызывает рост числа больных, у которых рубцовое сужение или облитерация мочеиспускательного канала связаны с аденомэктомией или врачебными манипуляциями [25]. В.Ф. Хоменко и соавт. указали, что у 5,3 % больных после аденомэктомии возникают стриктуры мочеиспускательного канала. В исследовании Н.Е. Савченко и соавт. у 10 из 147 больных со стриктурами мочеиспускательного канала причиной была операция по поводу гипоспадии.

Таблица 3. *Клиническая классификация стриктур передней уретры по G. Barbagli и E. Palminteri (адаптировано из [24])*

Table 3. *Clinical classification of strictures of anterior urethra according to G. Barbagli and E. Palminteri (adapted from [24])*

Стриктура уретры Stricture of the urethra	1. Простая. Simple. 2. Короткая. Short. 3. Нелеченая Untreated
Заболевание уретры, сопровождающееся стриктурами The urethra disease, accompanied by strictures	1. Двойная. Double. 2. Протяженная. Extensive. 3. После операции After operation
Комбинированное заболевание уретры со стриктурами Combined disease of the urethra with strictures	1. В сочетании с неблагоприятными условиями: In combination with unfavorable conditions: – фистула, fistula, – стент, stent, – дивертикул, diverticulum, – камень, stone, – абсцесс, abscess, – волос. hair. 2. После простатэктомии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы After prostatectomy with benign prostatic hyperplasia
Общее заболевание половых органов с вовлечением уретры A common disease of the genital organs with the involvement of the urethra	1. Гипоспадия. Hypospadias. 2. *Lichen sclerosus*

В последние десятилетия список причин пополнился повреждениями при трансуретральной электрорезекции, выполняемой по поводу болезней шейки мочевого пузыря и аденомы предстательной железы. По данным литературы, частота стриктур мочеиспускательного канала после трансуретральной электрорезекции достигает 10–20 % [25–27].

Патогенез стриктур уретры

Первые попытки объяснить механизм обструкции уретры относятся к XVI в. В 1520 г. произошла серьезная эпидемия гонореи, и начиная с этого времени стриктура уретры стала привлекать все большее внимание врачей. Тогда считалось, что обструкция уретры обусловлена избыточным ростом ткани, а не сужением просвета уретры, хотя для лечения использовались различные дилататоры, в том числе гибкие из слоновой кости и др. Такой взгляд на патогенез стриктур уретры сохранился вплоть до XVII в. [28].

Амбруаз Паре (1510–1590) для борьбы с избыточным ростом ткани, вызывающим обструкцию, применял серебряный инструмент с острым верхним концом, который проводили вдоль обструкции многократно, чтобы удалить избыточную ткань.

J. Hunter (1728–1793) считал причиной обструкции уретры постоянное непроизвольное мышечное сокращение. Он отмечал спастические сокращения мышц уретры в стриктуре и считал ее причиной задержки мочи. Он подвергал сомнению то, что стриктура во всех случаях является следствием венерических болезней или методов их лечения, и в качестве доказательства указывал на то, что такие же стенозы наблюдаются во всем организме (пищевод, кишечник, прямая кишка, заднепроходное отверстие, препуциальный мешок, слезные протоки). Он объяснял сужение всех указанных органов неправильными действиями мышечных волокон, вызывающими постоянные спастические сокращения.

A. Wade придерживался мнения, что, хотя стриктура и является последствием гонореи, все-таки здесь не обходится без наследственной предрасположенности к ее формированию.

В прежние времена недифтерийный круп был заболеванием очень распространенным и более вирулентным по сравнению с современным. Может быть, поэтому Карл Рокитанский считал недифтерийный круп причиной стриктур, особенно у детей. Hancokk описал несколько примеров в подтверждение этой идеи и указал, что они являются более распространенными, чем это предполагалось ранее. Он упоминает о 3 случаях, в которых задняя часть крупозного налета распускалась под напором мочи во время мочеиспускания и, приподнимаясь, приобретала форму полулунного клапана, обращенного свободными концами в сторону мочевого пузыря. Такой круп или подобный экссудат может действительно служить объяснением так называемых врожденных стриктур, обычно представляющих собой вид клапана или ложной диафрагмы.

П.И. Тихов отмечает, что в основе любой стриктуры лежит разрастание соединительной ткани, которое в дальнейшем приобретает рубцовый характер, приводящий к сужению просвета уретры. Некоторые авторы (Б.Н. Холцов, И.И. Ефимов) придают особое значение предрасположенности местных тканей к образованию стриктур и келоидных рубцов.

F. Mac и G. Loughnane пишут, что стриктуры бывают 2 основных видов – постоянные и преходящие. Преходящая стриктура может быть спазматической либо воспалительной. Постоянная стриктура тоже может усугубляться отеком или спазмом, но она, в отличие от преходящей, существует постоянно и не разрешается самостоятельно.

Стриктуре наиболее подвержены 3 участка уретры; основным из них является бульбозная часть, расположенная наиболее близко к мембранозной уретре; затем пенильная часть, расположенная примерно в 9–10 см от наружного отверстия уретры; и, наконец, область головки полового члена. В бульбозном отделе уретры наблюдаются 70 % стриктур. Не описаны случаи воспалительной стриктуры простатической части уретры, хотя хронический задний уретрит и простатит имеют много общего с затяжной или плохо леченной гонореей. Также трудно объяснить, почему одна часть уретры более подвержена стриктурам, чем другая ее часть [29–31].

Всегда существует соблазн попытаться обнаружить общее в патологических процессах, происходящих во время формирования различных типов стриктур, независимо от их этиологии (травматической или воспалительной). Но несомненно одно: для них характерны 2 фазы одной болезни, называемой стриктурой; при 1-й фазе в процесс вовлекается только слизистая оболочка уретры, при 2-й фазе, более серьезной, вовлекается спонгиозное тело.

Изучая патогенез рубцовых сужений на протяжении многих лет, В.И. Русаков отмечает, что ведущую роль в образовании как травматических, так и воспалительных стриктур играет мочевая инфильтрация тканей и неизбежное присоединение инфекции. Повреждение (воспаление или травма) служит толчком к развитию этого сложнейшего патологического процесса. Разумеется, особенности повреждения имеют определенное значение, иногда важное (например, огнестрельное ранение промежностной части мочеиспускательного канала), но главным патогенетическим фактором в формировании стриктуры и ее осложнений является вредное влияние мочи на ткани и раневой процесс. Орошая рану мочеиспускательного канала и пропитывая парауретральные ткани, она вызывает острый воспалительный процесс, характеризующийся развитием некротических изменений в тканях и заканчивающийся обширным рубцеванием. В результате возникают стойкие рубцовые сужения мочеиспускательного канала и изменения во всех мочевых путях, выраженность которых находится в прямой зависимости от интенсивности мочевой инфильтрации [2–5, 16, 30, 32, 33] (рис. 2, 3).

Поражение слизистой оболочки является обычным даже после проведения, казалось бы, очень «нежных» инструментальных исследований [34]. Уретроскопия, выполненная после использования другого инструмента, неизменно показывает маленькие участки приподнятости слизистой оболочки, фибринные пленки и мелкие кровоточащие места [34–38]. В.И. Русаков неоднократно наблюдал образование гипертрофических рубцов у больных даже после небольших травм. Он подчеркивает, что у таких больных велика вероятность развития стриктуры и ее рецидива после операции [16].



Рис. 2. *Патогенез травматических и воспалительных стриктур мочеиспускательного канала [16]*

Fig. 2. *Pathogenesis of traumatic and inflammatory strictures of the urinary canal [16]*

Развитие рубцовой ткани в стенке уретры распространяется в окружающие ткани. Глубина распространения зависит от характера перенесенной ранее травмы уретры или воспаления. При простых повреждениях и отсутствии полного разрыва мочеиспускательного канала в случаях, когда концы разорванной уретры находились на одной оси с небольшим промежутком в области соединения, образуется короткая зона нежного рубца. Восстановление эпителия происходит и на рубцовой ткани перепончатого отдела уретры. После сложных повреждений с полным перерывом разорванные концы уретры облитерируются с диастазом большой протяженности [1].

В патогенезе стриктур мочеиспускательного канала играют роль и нервно-рефлекторные расстройства. При мочевой инфильтрации прежде всего страдает

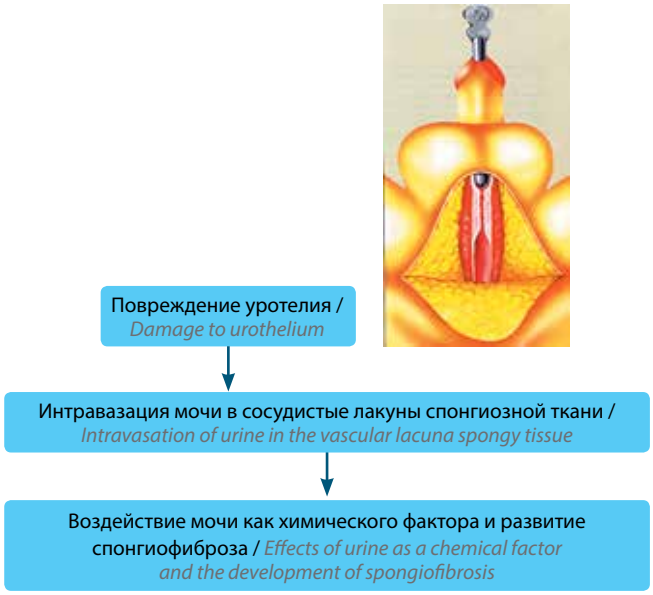


Рис. 3. *Патогенез спонгиофиброза (схема предложена П.А. Щеплевым в 2001 г.)*

Fig. 3. *The pathogenesis of spongiofibrosis (the scheme is suggested by P.A. Scheplev in 2001)*

нервная ткань, как наиболее дифференцированная, в результате чего создается фон для развития гнойно-некротических изменений. А.А. Русанов писал о нарушении трофики тканей при мочевой инфильтрации не только в зоне поражения, но и на отдаленных участках [34]. Трофика страдает не только при свежей мочевой инфильтрации, но и у больных со стриктурами, ранее перенесших мочевую инфильтрацию, о чем свидетельствуют многие наши наблюдения. Б.Н. Хольцов, И.И. Ефимов и другие ученые отмечали предрасположенность местных тканей к образованию стриктур и келоидных рубцов. Мы неоднократно наблюдали образование гипертрофических рубцов у больных даже после небольших травм. У таких больных возрастает риск развития стриктуры и ее рецидива после операции. В связи с этим возникает задача предотвратить развитие гипертрофических рубцов у всех больных, особенно после оперативных вмешательств на мочеиспускательном канале.

Большинство исследователей указывает на то, что вследствие способности рубцов постепенно сжиматься и вызывать сужение просвета мочеиспускательного канала стриктуры с течением времени прогрессируют. Консервативные мероприятия (бужирование) неэффективны, так как каллезные рубцы не рассасываются. Наоборот, из-за постоянной травматизации рубцов, их надрывов и усиления воспалительной реакции тканей после бужирования создаются дополнительные условия для нарастания рубцовых масс. То же происходит и при паллиативных операциях, заключающихся в рассечении или разрыве рубцов, что неизменно сопровождается дополнительным повреждением канала и еще большим распространением рубцового процесса [3, 4, 8, 11, 14, 16, 18–20, 24, 29–31].

Все эти обстоятельства, обусловленные в основном неверной тактикой при лечении разрывов и стриктур, создают условия для возникновения осложненных стриктур мочеиспускательного канала (рис. 5, 6).

Основываясь на результатах собственных исследований, В.И. Русаков пришел к выводу о небольших различиях в существе патогистологических изменений при травматических и воспалительных стриктурах. Различия в морфологическом строении стриктур начинают сглаживаться уже на ранних стадиях заболевания в связи с некоторой общностью патогенеза. Действительно, при воспалительных стриктурах имеют место травматические воздействия (бужирование, спринцевание, прижигание и т. д.), микроизъязвления, а при травматических повреждениях непременно присоединяется воспалительный процесс в результате попадания инфекции при ранении или активации сапрофитной флоры под влиянием мочевой инфильтрации. Таким образом, в патогенезе гонорейных стриктур очевидна роль механических факторов, так же как при травматических – роль инфекции, неизбежно сопровождающей каждое ранение мочеиспускательного канала и накладывающей определенный отпечаток на развитие заболевания. При обоих видах стриктур главным фактором является мочевая инфильтрация.

Результаты патогистологических исследований, выполненных совместно с Э.С. Гульянцем и В.П. Тараканом, подтвердили, что в условиях хронического воспаления происходит метаплазия переходного эпителия в многослойный плоский с эпидермизацией и ороговением. Установлено также, что метаплазия с резко выраженным ороговением отмечается в предстриктурном отделе мочеиспускательного канала.

Много общих черт наблюдается у воспалительных и травматических сужений. Травматические сужения, как и воспалительные, могут быть множественными, а воспалительные, как и травматические, могут вызывать облитерацию мочеиспускательного канала, особенно после форсированного бужирования или нерациональных

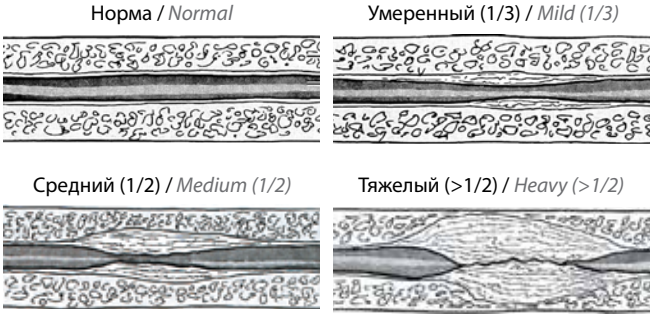


Рис. 4. *Классификация спонгиофиброза (разработана П.А. Щеплевым в 2001 г.)*

Fig. 4. *Classification of spongiofibrosis (developed by P.A. Scheplev in 2001)*



Рис. 5. *Восходящая уретрограмма: неудачная попытка коррекции гипоспадии*

Fig. 5. *Ascending urethrogram: failed attempt to correct hypospadias*

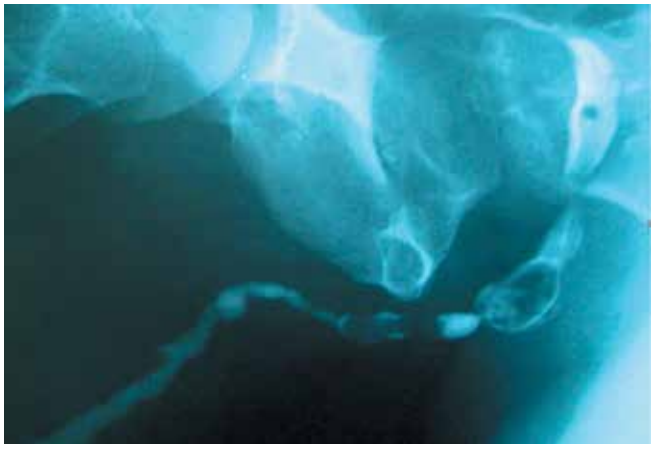


Рис. 6. *Восходящая уретрограмма: протяженная стриктура мочеиспускательного канала после неоднократных оперативных вмешательств*

Fig. 6. *Ascending urethrogram: extended stricture of the urinary canal after repeated surgical interventions*

оперативных вмешательств. Мы неоднократно наблюдали полную облитерацию мочеиспускательного канала при гонорейных стриктурах, особенно при облитерирующем ксеротическом баланопостите (рис. 7, 8).

Из изложенного выше можно сделать вывод о необходимости радикального иссечения всех патологически измененных тканей и малой обоснованности паллиативных операций, не предусматривающих полного удаления рубцов. Большое количество клинических наблюдений показывает, что при многих воспалительных и травматических стриктурах пенильной части рубцы локализуются только в толще мочеиспускательного канала и губчатого тела. При обширных



Рис. 7. *Стриктура уретры при облитерирующем ксеротическом баланопостите: а – схема патогенеза (предложена П.А. Щеплевым в 2001 г.); б – фото*

Fig. 7. *Stricture of the urethra in the balanitis xerotica obliterans: a – scheme of pathogenesis (suggested by P.A. Scheplev in 2001); б – photo*



Рис. 8. *Микционная уретроцистография пациента с облитерирующим ксеротическим баланопоститом [22]*

Fig. 8. *Voiding urethrocystography in patient with the balanitis xerotica obliterans [22]*

стриктурах очень редко встречается облитерация; просвет мочеиспускательного канала частично сохраняется. После продольного рассечения суженного отдела образуется полоска уретральной стенки, вполне пригодная для пластики как составная часть мочеиспускательного канала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. В 3 т. Т. 3. М.: Медицина, 1998. 672 с. [Lopatkin N.A. Urology guide. In 3 vol. Vol. 3. Moscow: Meditsina, 1998. 672 p. (In Russ.)].
2. Шевцов И.П., Глухарев А.Г. Повреждения органов мочеполовой системы. Л., 1972. С. 101–159. [Shevtsov I.P., Glukharev A.G. Injuries to the genitourinary system. Leningrad, 1972. Pp. 101–159. (In Russ.)].
3. Кудрявцев Л.А. Оперативные методы лечения последствий травм уретры. Самара, 1992. 224 с. [Kudryavtsev L.A. Operative methods of treatment of consequences of the urethra injuries. Samara, 1992. 224 p. (In Russ.)].
4. Русаков В.И. Хирургия мочеиспускательного канала. М.: Медицина, 1991. [Rusakov V.I. Surgery of the urinary canal. Moscow: Meditsina, 1991. (In Russ.)].
5. Jordan G.H., Schlossberg S.M., McCraw J.B. Tissue transfer techniques for genitourinary reconstructive surgery. In: AUA Update Series. Lessons 9, 10, 11, 12. Vol. 7. 1988.
6. Jordan G.H., Schelhammer P.F. Urethral surgery and stricture disease. In: Droller M.J. (ed.) Surgical Management of Urologic Disease: An Anatomic Approach. St. Louis, 1999. Pp. 815.
7. Jordan G.H., Schlossberg S.M. Complications of interventional techniques for urethral stricture disease: Direct visual internal urethrotomy, stents and laser intervention. In: Carson C.C. III (ed.) Topics in Clinical Urology: Complications of Interventional Techniques. New York, 1996. Pp. 86–94.
8. Jordan G.H. Principles of plastic surgery. In: Droller M.J. (ed.) Surgical Management of Urologic Disease: An Anatomic Approach. St. Louis, 1991. Pp. 218.
9. Mundy A.R., Stephenson T.P. Pedicled preputial patch urethroplasty. Br J Urol 1988;61(1):48–52. PMID: 3342301.
10. Mundy A.R. A comparison of urethral reconstruction techniques. Presented at Genitourinary Reconstructive Surgeons Meeting. London, 1994.
11. Mundy A.R. The long-term results of skin inlay urethroplasty. Br J Urol 1995;75(1):59–61. PMID: 7850298.
12. Mundy A.R. The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra. Br J Urol 1991;68(3):273–6. PMID: 1913069.
13. Andrich D.E., Mundy A.R. Surgical treatment of urethral stricture disease. Contemp Urol 2001;13(12):32–44.
14. Andrich D.E., Mundy A.R. Urethral strictures and their surgical treatment. BJU Int 2000;86(5):571–80. PMID: 10971298.
15. Palminteri E. Hand-out of slides: Urethral investigations into choosing the right operation for urethral stricture. ESU Course 7. 2004.
16. Русаков В.И. Стриктуры и облитерации уретры. Ростов н/Д, 1987. 272 с. [Rusakov V.I. Strictures and obliteration of the urethra. Rostov-on-Don, 1987. 272 p. (In Russ.)].
17. Barbagli G. Atlante di chirurgia dell'uretra. Firenze: Edizioni Polistampa, 1996.
18. Barbagli G., Lazzeri M., Palminteri E., Turini D. Lichen sclerosus of male genitalia involving anterior urethra. Lancet 1999; 354(9176):429. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)75851-7. PMID: 10437905.
19. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M., Turini D. Lichen sclerosus of the male genitalia. Contemp Urol 2001;13(3):47–58.
20. Barbagli G., Palminteri E., Rizzo M. Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa in adult bulbourethral strictures. J Urol 1998;160(4):1307–9. PMID: 9751341.
21. Barbagli G., Palminteri E., Balò S. et al. Dorsal onlay graft urethroplasty. Contemp Urol 2002;14(5):18–32.
22. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M., Guazzoni G. One-stage circumferential buccal mucosa graft urethroplasty for bulbous urethral stricture repair. Urology 2003;61(2):452–5. PMID: 12597968.
23. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M., Bracka A. Penile and bulbar urethroplasty using dorsal onlay techniques. Atlas Urol Clin 2003;11:29–41.
24. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M., Guazzoni G. Anterior urethral strictures. BJU Int 2003;92(5):497–505. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04379.x.
25. Мартов А.Г., Саидов И.Р., Гущин Б.Л. Осложнения эндоскопической реканализации уретры. Урология и нефрология 1999;(3):36–8. [Martov A.G., Saidov I.R., Gushchin B.L. Complications of endoscopic recanalization of the urethra. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1999;(3):36–8. (In Russ.)].
26. Серебренников С.М. Причины неудач оперативного лечения стриктур уретры. Вестник хирургии 1987;(6):109–12. [Serebrennikov S.M. The reasons for the failure of surgical treatment of the urethral strictures. Vestnik khirurgii = Bulletin of Surgery 1987;(6):109–12. (In Russ.)].
27. Степанов В.Н., Теодорович О.В., Борисенко Г.Г. Эндоскопическая лазерная хирургия стриктур уретры. Андрология и генитальная хирургия 2000; (1):87–8. [Stepanov V.N., Teodorovich O.V., Borisenko G.G. Endoscopic laser surgery of urethral strictures. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2000;(1):87–8. (In Russ.)].
28. Русаков В.И. Стриктуры уретры. М., 1962. [Rusakov V.I. Strictures of the urethra. Moscow, 1962. (In Russ.)].
29. Трапезникова М.Ф., Морозов А.П., Дутов В.В., Анкудинов А.Г. Лечение стриктур мочеиспускательного канала у мужчин. Урология и нефрология 1987;(1): 34–7. [Trapeznikova M.F., Morozov A.P., Dutov V.V., Ankudinov A.G. Treatment of strictures of the urinary canal in men. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1987;(1):34–7. (In Russ.)].
30. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Уренков С.Б., Морозов А.П. Лечение облитераций задней уретры у мужчин. Урология и нефрология 1997;(6):34–8. [Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Urenkov S.B., Morozov A.P. Treatment of obliteration of the posterior urethra in men. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1997;(6):34–8. (In Russ.)].
31. Каримбаев К.К. Лечение сложных и осложненных стриктур уретры: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. [Karimbaev K.K. Treatment of complex and complicated urethral strictures: diss. ... of the cand. of med. sciences. Moscow, 2000. (In Russ.)].
32. Степанов В.Н., Каримбаев К.К. Клинические и гистологические изменения при сложных и осложненных стриктурах уретры. Андрология и генитальная хирургия 2000;(1):88. [Stepanov V.N., Karimbaev K.K. Clinical and histological changes in complex and complicated urethral strictures. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2000;(1):88. (In Russ.)].
33. Степанов В.Н., Каримбаев К.К. Двухэтапная уретропластика как метод выбора при сложных и осложненных стриктурах. Андрология и генитальная хирургия 2000;(1):89. [Stepanov V.N., Karimbaev K.K. Two-stage urethroplasty as a method of choice for complex and complicated strictures. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2000;(1):89. (In Russ.)].
34. Русанов А.А. Разрывы уретры. М.: Медгиз, 1953. [Rusanov A.A. Urethral ruptures. Moscow: Medgiz, 1953. (In Russ.)].
35. Blandy J.P., Singh M., Tressider G.C. Urethroplasty by scrotal flap for long urethral strictures. Br J Urol 1968;40(3):261–7. PMID: 4872409.
36. Blandy J.P., Singh M. The technique and results of one stage island patch urethroplasty. BJU Int 1975;47(1):83–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1975.tb03922.x.
37. Blandy J.P., Wadhwa S., Singh M. et al. Urethroplasty in context. Br J Urol 1976;48:697–701.
38. Blandy J.P. Urethral stricture. Postgrad Med J 1980;56:383.

Вклад авторов
В.В. Ипатенков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.П. Наумов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
П.А. Щеплев: разработка дизайна исследования;
Д.И. Наумова: получение данных для анализа.
Authors' contributions
V.V. Ipatenkov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
N.P. Naumov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
P.A. Scheplev: developing the research design;
D.I. Naumova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов
В.В. Ипатенков: https://orcid.org/0000-0002-9367-6047
Н.П. Наумов: https://orcid.org/0000-0003-1854-368X
П.А. Щеплев: https://orcid.org/0000-0002-6082-1703
Д.И. Наумова: https://orcid.org/0000-0001-6569-243X
ORCID of authors
V.V. Ipatenkov: https://orcid.org/0000-0002-9367-6047
N.P. Naumov: https://orcid.org/0000-0003-1854-368X
P.A. Scheplev: https://orcid.org/0000-0002-6082-1703
D.I. Naumova: https://orcid.org/0000-0001-6569-243X

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Выявление нарушений мейоза и сперматогенеза методами световой, электронной и флуоресцентной микроскопии

О.Л. Коломиец[1], М.А. Лелекова[1], А.А. Кашинцова[1], Л.Ф. Курило[2], Е.Е. Брагина[2], В.Б. Черных[2], М.Ю. Габлия[3], И.В. Виноградов[3], И.И. Витязева[4], С.В. Боголюбов[4], В.Е. Спангенберг[1]

[1]ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН; Россия, 119991 Москва, ГСП-1, ул. Губкина, 3;
[2]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[3]кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, к. 3;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: *Оксана Леонидовна Коломиец olkolomiets@mail.ru*

Введение. *Бесплодие диагностируется у 10–15 % пар, желающих иметь детей. Приблизительно в половине случаев это обусловлено снижением фертильности мужчин. Нарушение сперматогенеза нередко вызвано сбоями в течении ключевых событий профазы I мейоза – синапсиса, репарации, рекомбинации и десинапсиса гомологичных хромосом. Все эти события связаны с уникальной структурой мейотического ядра – синаптонемным комплексом. Поведение латеральных элементов синаптонемного комплекса служат парадигмой поведения хромосом в профазе мейоза и индикатором нарушений синапсиса хромосом.*

Цель исследования *– оценка возможностей использования методов анализа распластанных ядер сперматоцитов для установления причин нарушения сперматогенеза и для оценки генетических и репродуктивных рисков использования тестикулярных сперматозоидов в программах экстракорпорального оплодотворения, использующих технологию интрацитоплазматической инъекции сперматозоида.*

Материалы и методы. *Исследование выполнено на биоптатах яичек, полученных от инфертильных пациентов методом открытой мультифокальной тестикулярной биопсии. Суспензии клеток микробиоптатов яичек исследовали под световым микроскопом. Структуру синаптонемного комплекса в распластанных ядрах сперматоцитов изучали методом электронной микроскопии. Целевые мейотические белки (SCP3, RAD51, MLH1, γH2AX) в таких ядрах локализовали методом флуоресцентной микроскопии.*

Результаты. *Описаны возможности светомикроскопического анализа суспензий тестикулярных клеток для оценки состояния сперматогенеза. Детально представлены особенности структурной организации полового (XY) бивалента, лежащие в основе определения стадий профазы I мейоза в сперматоцитах человека. Описаны признаки «ареста» мейоза, нарушения архитектоники мейотических ядер, синапсиса и рекомбинации хромосом, процессов хиазмообразования и транскрипционной инактивации хроматина в сперматоцитах человека в профазе I мейоза.*

Заключение. *Представленные результаты демонстрируют целесообразность использования методов электронно-микроскопического и иммуноцитохимического анализа распластанных ядер сперматоцитов в практике работы репродуктивных центров. Использование этих методов важно для понимания механизмов формирования бесплодия, выявления генетических и репродуктивных рисков использования тестикулярных сперматозоидов в программах экстракорпорального оплодотворения.*

Ключевые слова: *сперматогенез, мейоз, сперматоциты, синаптонемный комплекс, «арест» мейоза, бесплодие*

Для цитирования: *Коломиец О.Л., Лелекова М.А., Кашинцова А.А. и др. Выявление нарушений мейоза и сперматогенеза методами световой, электронной и флуоресцентной микроскопии. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):22–33.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-22-33

Detection of human meiotic and spermatogenetic anomalies using light, electron and fluorescence microscopy

O.L. Kolomiets[1], M.A. Lelekova[1], A.A. Kashintsova[1], L.F. Kurilo[2], E.E. Bragina[2], V.B. Chernykh[2], M.Yu. Gabliya[3], I.V. Vinogradov[3], I.I. Vityazeva[4], S.V. Bogolyubov[4], V.E. Spangenberg[1]

[1]N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., GSP-1, Moscow 119991, Russia;
[2]Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;
[3]Department of Clinical Andrology, Faculty of Professional Development of Medical Workers of RUDN University; 10 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[4]National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia

Introduction. *Infertility is diagnosed in 10–15 % of couples wishing to have children. In about half cases, the cause is a disorders of male fertility. Defects of spermatogenesis are often caused by the damages of key events of prophase I meiosis – synapsis, repair, recombination*

and desynapsis of homologous chromosomes. All these events are connected with the unique structure of the meiotic nucleus – the synaptonemal complex.

Behavior of the lateral elements of the synaptonemal complex serve as a paradigm of chromosome behavior in the meiosis prophase and an indicator of disorders of the chromosome synapsis.

***Objective** is the evaluation of the possibilities analysis of the spread spermatocyte nuclei for establishing the causes and mechanisms of spermatogenesis disturbance and identification of the genetic and reproductive risks of using testicular spermatozoa for in vitro fertilization programs using intracytoplasmic sperm injection.*

***Materials and methods.** The material of the study were the biopsies of testes obtained from infertile patients by method of open multifocal testicular biopsy.*

The suspensions of testicular cells were examined by light microscopy. The structure of the synaptonemal complexes in spread nuclei of primary spermatocytes was studied by electron microscopy. The target meiotic proteins in such nuclei (SCP3, RAD51, MLH1, γH2AX) were localized by the fluorescence microscopy.

***Results.** There were described possibilities of light microscopic analysis of the testicular cells suspensions for the evaluation of spermatogenesis. The features of the structural organization of the sex (XY) bivalent were presented which underlie the determination of the stages of meiotic prophase in human spermatocytes. The signs of the meiotic arrest, the disturbance of the architectonics of meiotic nuclei, synapsis, recombination and chromatin silencing in human spermatocytes at the meiotic prophase I are described in details.*

***Conclusion.** The presented results demonstrate the expediency of introducing methods of electron microscopy and immunocytochemical analysis of the spread spermatocytes nuclei in the practice of the reproductive centers. The using of these methods makes it possible for understanding the mechanisms of infertility genesis, revealing genetic and reproductive risks of using testicular spermatozoa in the fertilization program.*

***Key words:** spermatogenesis, meiosis, spermatocytes, synaptonemal complex, meiotic arrest, infertility*

***For citation:** Kolomiets O.L., Lelekova M.A., Kashintsova A.A. et al. Detection of human meiotic and spermatogenetic anomalies using light, electron and fluorescence microscopy. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):22–33.*

Введение

Бесплодие диагностируется в среднем у 15 % супружеских пар, и приблизительно в половине случаев оно связано с нарушением фертильности мужчин. Мужское бесплодие – сложное полиэтиологическое заболевание, причину которого не удается установить, по разным данным, в 30–50 % случаев [1–4]. Угнетение сперматогенеза может быть обусловлено генетическими нарушениями (хромосомными и генными мутациями) [3–6], эпигенетическими механизмами [7], патологиями эндокринной, иммунной и нервной систем, инфекциями, анатомическими дефектами яичка и семявыносящих протоков [1, 3, 4], травмами, стрессом, негативным воздействием факторов среды [1].

Известно, что нарушение фертильности нередко вызвано сбоями в течении ключевых событий центрального звена сперматогенеза (профазы I мейоза) – в процессе формирования и репарации запрограммированных разрывов ДНК (double strand breaks, DSBs), синапсиса, мейотической рекомбинации и десинапсиса гомологов. Нормальное развитие перечисленных событий профазы I мейоза в конечном итоге обеспечивает формирование из диплоидных сперматоцитов гаплоидных сперматозоидов [8–13].

Синапсис, кроссинговер и десинапсис гомологичных хромосом протекают с участием уникальной структуры мейотического ядра – синаптонемного комплекса (СК). Он открыт в 1956 г. независимо друг от друга американскими исследователями М. Мозесом [14] и Д. Фоссетом [15] при электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов клеток яичек животных и человека. СК представляет собой трехполосную структуру, состоящую из латеральных (боковых) и центрального элементов. Осевые элементы хромосом формируются на стадии лептотены профазы I мейоза. Далее на стадии зиготены происходят конъюгация и синапсис гомологов. Осевые элементы становятся латеральными элементами СК. Синапсис распространяется вдоль всего мейотического бивалента; между латеральными элементами встраивается центральный элемент СК, образованный поперечными фибриллами, которые соединяют латеральные элементы наподобие зубцов застежки-«молнии» [8, 16].

Как показало время, открытие СК сыграло революционную роль в исследовании мейоза. Особое значение, несомненно, имело широкое внедрение в практику цитогенетических исследований предложенного S. Counce и G. Meyer [17] метода получения и анализа тотальных препаратов распластанных СК или распластанных ядер сперматоцитов I порядка. Сущность этого метода заключается в том, что под действием гипотонического раствора ядра сперматоцитов I порядка разрываются. Петли хроматина растягиваются в стороны от СК и практически не мешают анализу собственно структуры СК. При исследовании под электронным микроскопом таких распластанных ядер (так называемых спредов), контрастированных азотнокислым серебром, хорошо видны латеральные элементы СК, поведение которых является парадигмой поведения каждого гомолога в структуре СК. Поэтому у гетерозигот

по хромосомным аберрациям удается идентифицировать тонкие различия в структуре гомологов. Таким образом, этот метод позволяет выявлять кольцевые хромосомы, петли в структуре СК у гетерозигот по дупликациям и делециям, мультиваленты у гетерозигот по робертсоновским транслокациям, реципрокным и нереципрокным транслокациям [9]. Следует сказать, что мейотические хромосомы в 10 раз длиннее митотических хромосом, вследствие чего при анализе СК можно обнаружить даже микроаберрации, недоступные для выявления в структуре более компактных дифференциально окрашенных митотических хромосом. При этом относительная длина и центромерные индексы мейотических и митотических хромосом совпадают, что позволяет проводить СК-кариотипирование сперматоцитов I порядка. Важно, что анализ СК выявляет аберрации хромосом, которые затрагивают только половые клетки, т. е. те, что сформированы в яичке *de novo,* в том числе под воздействием мутагенных факторов окружающей среды [9, 18, 19].

В последние годы большинство исследований мейоза проводится с применением иммуноморфологического анализа клеток, позволяющего идентифицировать белки в структуре клетки с помощью меченных флуорохромами антител.

Внедрение этого метода исследования значительно расширило представления о роли белков мейоза в обеспечении процессов синапсиса хромосом, о формировании и репарации DSBs, кроссинговере, транскрипции и подавлении транскрипции в мейозе, эпигенетических событиях, роли «контрольно-пропускных пунктов» (checkpoints) мейоза [20, 21].

К настоящему моменту установлено, что репарация запрограммированных DSBs играет ведущую роль в синапсисе гомологов, формировании хиазм, а в дальнейшем и в правильном разделении гомологичных хромосом.

У носителей мутаций, нарушающих репарацию мейотических DSBs, мейоз блокируется на стадии ранней пахитены. Частичное нарушение формирования хиазм может приводить к анеуплоидии гамет, а тотальное нарушение – к «аресту» сперматогенеза [12]. Даже ограниченный локальный асинапсис аутосом на стадии пахитены вызывает инактивацию транскрипции асинаптированного хроматина, ассоциацию асинаптированных аутосомных СК-бивалентов с половым (XY) бивалентом и прекращение дифференцировки сперматоцитов на стадии средней пахитены – так называемый пахитенный арест [11, 20, 21].

Таким образом, у гетерозигот по хромосомным аберрациям и у носителей мутаций генов, нарушающих процесс синапсиса хромосом и сопряженной с ним репарации DSBs, «арест» мейоза в профазе I в конечном итоге влечет за собой нарушение фертильности [11, 20, 21].

Было установлено, что на стадии диплотены, когда структура СК постепенно разрушается, элементы СК сохраняются в зоне хиазм вплоть до анафазы I мейоза. Так была выяснена важнейшая механическая роль СК в стабилизации хиазм, удерживающих гомологи в паре вплоть до их расхождения на стадии анафазы I мейоза, и, соответственно, в правильном распределении генетического материала между половыми клетками [9–11].

События профазы I мейоза проходят «контрольно-пропускные пункты» [20, 21]. Известно, что «арест» мейоза в сперматоцитах может произойти на всех стадиях профазы I – от лептотены до диплотены [11].

Достоинства метода анализа СК очевидны, и он остается мощным инструментом выяснения механизмов нарушения сперматогенеза и оогенеза у человека, животных, растений и грибов [11, 18, 19, 22–25].

Целесообразность выявления механизмов патологии мейоза с помощью электронно-микроскопического и иммуноцитохимического анализа тотальных препаратов распластанных СК доказана в многочисленных исследованиях на экспериментальных моделях, в первую очередь на нуль-мутантах по генам мейоза [4, 26, 27]. Методы анализа СК человека давно внедрены в работу репродуктивных центров многих стран [4, 5, 8, 28–31].

Настоящее сообщение основано на собственном опыте электронно-микроскопического и иммуноморфологического анализа препаратов СК в распластанных ядрах сперматоцитов I порядка человека.

Целью исследования является демонстрация возможностей применения методов анализа СК для установления причин нарушения сперматогенеза и для оценки генетических и репродуктивных рисков использования тестикулярных сперматозоидов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), использующих технологию интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI).

Материалы и методы

Стандартное спермиологическое исследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ [32] и патентом РФ «Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза» [33], стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа на культивированных лимфоцитах периферической крови, GTG-окрашивание) и молекулярно-генетическое исследование на наличие частых генетических факторов мужского бесплодия (микроделеций Y-хромосомы в локусе AZF и мутаций гена *CFTR*) проведены в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Биоптаты яичек от мужчин с бесплодием получали методом экстракции сперматозоидов из яичка с использованием микрохирургической техники (microsurgical testicular sperm extraction, micro-TESE) на клинических

базах ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Для исследования СК представлен материал, оставшийся после извлечения из канальцев тестикулярных сперматозоидов для дальнейшего использования их в процедурах ЭКО/ICSI. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на проведение цитогенетического исследования клеток яичка.

Иммуноцитохимический и электронно-микроскопический анализ распластанных ядер сперматоцитов выполнен в лаборатории цитогенетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (ИОГен РАН).

Исследование одобрено этическим комитетом ИОГен РАН.

Приготовление и светомикроскопический анализ суспензии клеток тестикулярной ткани. Фрагменты ткани яичка измельчали в среде Игла, суспензию клеток гомогенизировали с помощью автоматической пипетки. Далее под световым микроскопом оценивали степень гомогенизации клеток и наличие в суспензии сперматоцитов I порядка, тестикулярных сперматозоидов, атипичных и дегенерирующих клеток.

Приготовление препаратов распластанных ядер сперматоцитов I порядка. На поверхность тефлоновой пластины наносили капли 0,2 М раствора сахарозы, на них наслаивали по 1 капле суспензию клеток. Через 2 мин, после распластывания ядер, касались поверхности капель стеклом, покрытым поли-L-лизином (для иммуноцитологического исследования) или пленкой Falcon (для последующего электронно-микроскопического исследования). Далее фиксировали препараты охлажденным раствором 4 % параформальдегида (pH 8,2). Отмывали препараты в 3 сменах 0,4 % раствора Fotoflo (Kodak, США) (pH 8,2), высушивали и хранили при t −20 °C.

Электронно-микроскопическое исследование тотальных препаратов распластанных ядер сперматоцитов. Препараты контрастировали 50 % раствором азотнокислого серебра на водяной бане в термостате при t +58 °C в течение 3–4 ч. Под световым микроскопом отбирали хорошо распластанные ядра, вырезали пленку с помощью алмазного метчика (Carl Zeiss, Германия). Вокруг обведенного кружка пластика капали воду. Всплывший кружок пластика с клетками переносили на бленду для электронной микроскопии. Препараты исследовали и фотографировали под электронным микроскопом JEM-100B (Jeol, Япония).

Иммуноокрашивание препаратов. Для уменьшения риска неспецифического связывания антител с клеточными антигенами антитела разводили в буфере DBS (dilution buffer solution), содержащем 3 % бычьего сывороточного альбумина, 0,05 % Triton X-100 и 0,05 % азида натрия [24].

В качестве первичных антител использовали: 1) кроличьи (или мышиные) поликлональные антитела к белку SCP3 – основному белку СК и осевых элементов мейотических хромосом (Abcam, Великобритания); 2) мышиные моноклональные антитела к фосфорилированному гистону γH2AX, маркирующие участки незавершенной репарации DSBs, в которых транскрипционная активность хроматина подавлена; 3) поликлональные кроличьи антитела к белку RAD51, маркирующие ранние рекомбинационные узелки (Abcam, Великобритания); 4) моноклональные мышиные антитела к белку MLH1, маркирующие поздние рекомбинационные узелки – участки формирования хиазм (Abcam, Великобритания); 5) поликлональные аутоантитела человека к белкам кинетохора (CREST), маркирующие центромерный район хромосом (Invitrogen, США).

В качестве вторичных антител использовали: 1) бычьи антитела к IgG кролика, конъюгированные с FITC (Santa Cruz, США); 2) куриные антитела к IgG кролика, конъюгированные с Alexa Fluor 594 (Invitrogen, США); 3) лошадиные антитела к IgG мыши, конъюгированные с FITC; 4) бычьи антитела к IgG кролика, конъюгированные с FITC (Jackson, США); 5) козьи антитела к IgG мыши, конъюгированные с Alexa Fluor 546 (Invitrogen, США); 6) козьи антитела к IgG человека, конъюгированные с Alexa Fluor 546 (Invitrogen, США).

Препараты инкубировали с первичными антителами при t +4 °C в течение ночи; промывали в 3 сменах натрий-фосфатного буфера. Далее наносили вторичные антитела и инкубировали препараты в течение 2 ч при t +37 °C. Затем промывали в натрий-фосфатном буфере и заключали в среду Vectashield (Vector Laboratories, США), содержащую флуоресцирующий голубой краситель DAPI, избирательно окрашивающий ДНК.

Препараты анализировали с помощью универсального флуоресцентного микроскопа Axio Imager D1 (Carl Zeiss, Германия), соответствующего стандарту IC²S-оптики, оборудованного объективами Plan-Neofluar (при использовании 40× и 100×), ртутной лампой HBO, черно-белой CCD-камерой накопления сигнала AxioCam HRm Rev. 2 (Carl Zeiss, Германия), набором комбинированных фильтров для флуорохромов, имеющего выход на компьютер (Fujitsu-Siemens Technology Solutions, Германия). Документирование фотоизображений выполняли с помощью программы Axiovision rel. 4.6. Изображения обрабатывали в программе Adobe Photoshop CS6 (Adobe Systems, США). На иммуноокрашенных препаратах каждую клетку фотографировали, записывали их нониусы. В некоторых случаях проводили 2-й и 3-й раунды иммуноокрашивания, детали многораундового иммуноокрашивания описаны нами ранее [23, 25].

Результаты

Светомикроскопическое исследование суспензии тестикулярных клеток, полученных из микробиоптатов яичка пациентов. Исследование суспензий позволяет быстро, за несколько минут, оценить степень нарушения

сперматогенеза, выявить клетки в профазе I мейоза и, следовательно, определить возможность и целесообразность проведения довольно длительных процедур распластывания ядер сперматоцитов I порядка, фиксации и иммуноокрашивания препаратов. При отсутствии сперматоцитов (рис. 1*а*) изготовить препарат СК и тем более получить из такой «пустой» суспензии тестикулярные сперматоциты не удастся.

На рис. 1*б* и 1*в* приведены фотографии суспензий, в которых видны типичные сперматоциты I порядка и единичные тестикулярные сперматозоиды. Таким образом, предварительный анализ позволяет оценить перспективы не только получения тотальных препаратов распластанных СК из клеток биоптата, но и извлечения из таких суспензий тестикулярных сперматозоидов для ICSI.

Электронно-микроскопическое исследование синаптонемного комплекса. При электронно-микроскопическом исследовании распластанных ядер сперматоцитов, контрастированных азотнокислым серебром, структура СК выявляется четко. У многих пациентов встречаются как атипичные, так и нормальные сперматоциты.

На рис. 2 представлен нормальный сперматоцит I порядка, полученный из микробиоптата пациента с секреторной азооспермией. Сперматоцит на стадии средней пахитены, в нем не выявлено отклонений от нормы. Все аутосомные СК полностью сформированы. Половой (XY) бивалент находится на периферии ядра и формирует типичное для самцов млекопитающих «половое тельце».

Однако у многих инфертильных пациентов нормальные сперматоциты встречаются довольно редко или не встречаются вообще. При анализе полученных результатов в первую очередь необходимо определить, на какой стадии профазы I мейоза находится каждый сперматоцит. Опорными маркерами стадий профазы I в мужском мейозе служат специфические для каждой из них особенности ультраструктуры осевых элементов полового (XY) бивалента и, конечно, соответствующие каждой стадии особенности структуры осевых элементов и СК аутосом [28].

Идентифицировать половые хромосомы до стадии поздней зиготены довольно трудно. Идентифицировать половой бивалент среди длинных аутосом удается начиная со стадии поздней зиготены, когда аутосомы почти завершают синапсис, а асинаптированными остаются лишь X- и Y-хромосомы (рис. 3*а*). Далее на стадии ранней пахитены X- и Y-хромосомы сближаются теломерными концами, и между ними формируется короткий участок СК. На протяжении пахитены участок синапсиса между X- и Y-хромосомами увеличивается, осевые элементы приобретают выросты, рядом с асинаптированными участками осевых элементов начинают группироваться глобулы электронно-плотного материала, в осевом элементе X-хромосомы иногда различаются 2 нити (рис. 3*б*). В конце средней пахитены XY-бивалент формирует «половое тельце»: превращается в клубок тонких нитей и выселяется на периферию ядра (рис. 3*в*).

Электронно-микроскопическое исследование распластанных ядер сперматоцитов позволяет обнаружить в них различные типы нарушений. У пациентов с нарушением фертильности «арест» сперматогенеза может происходить на стадиях ранней лептотены – диплотены, однако наиболее часто встречаются сперматоциты с признаками «ареста» мейоза на стадии пахитены. Типичным признаком пахитенного ареста является нарушение формирования структуры «полового тельца» –

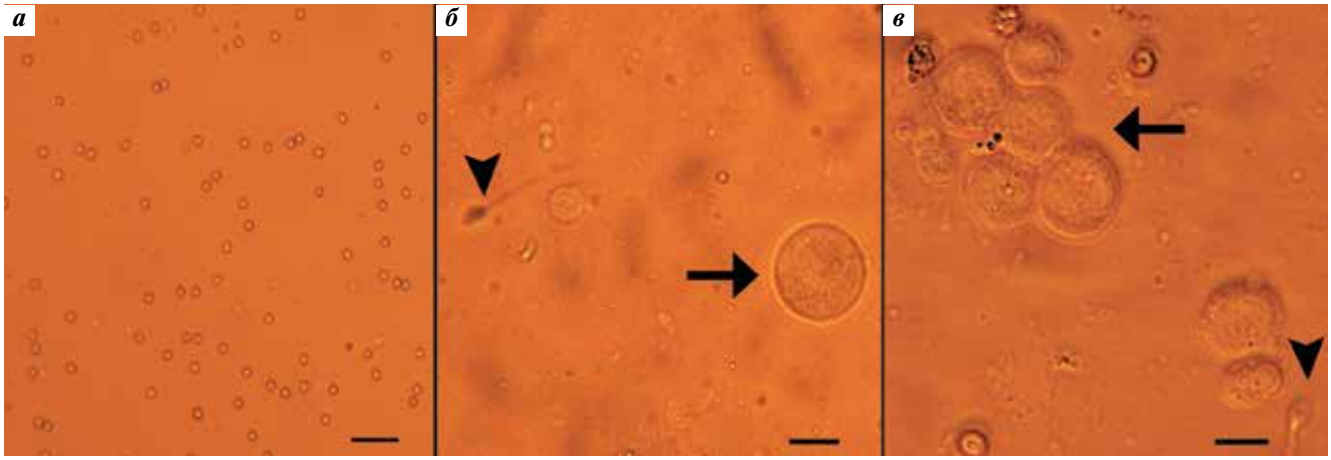


Рис. 1. *Суспензии тестикулярных клеток, полученных из микробиоптатов яичка 3 пациентов с азооспермией: а – отсутствие половых клеток; б – единичный сперматоцит I порядка (стрелка) и тестикулярный сперматозоид (головка стрелки); в – большое количество сперматоцитов I порядка (стрелка) и тестикулярный сперматозоид (головка стрелки). Световая микроскопия. Масштабный отрезок 10 мкм*

Fig. 1. *Suspensions of testicular cells obtained from testis bioptat of 3 patients with azoospermia: a – the lack of germ cells; б – single spermatocyte I (arrow) and testicular sperm (head of arrow); в – the large number of spermatocytes I (arrow) and testicular sperm (head of arrow). Light microscopy. Scale bar 10 μm*

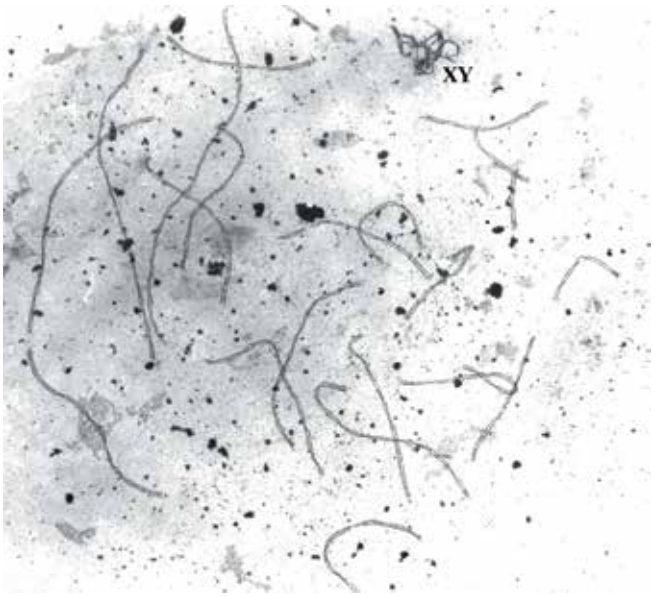


Рис. 2. *Тотальный препарат распластанных синаптонемных комплексов (СК), полученный из биоптата пациента с секреторной азооспермией. Стадия средней пахитены. Видны 22 аутосомных СК-бивалента и расположенное на периферии ядра «половое тельце», образованное половым (XY) бивалентом. Электронная микроскопия. ×5000*

Fig. 2. *Total spread synaptonemal complexes (SC), obtained from biopsy of a patient with secretory azoospermia. Middle stage pachytene. Visible 22 autosomal SC bivalent and located on the periphery of the nucleus the sex body formed by the XY bivalent. Electron microscopy. ×5000*

ассоциация полового бивалента с аутосомами и «заякоривание» X- и Y-хромосом среди аутосом (рис. 4*а*). У мужчин как с обструктивным, так и с необструктивным (секреторным) бесплодием признаки пахитенного «ареста» нередко удается выявить в ядрах сперматоцитов, в которых никаких нарушений синапсиса аутосом не обнаруживается. У пациентов с делециями локуса AZF часто наблюдается фрагментация хромосом.

У пациентов с нарушением фертильности и нормальным кариотипом часто выявляются кольцевые хромосомы (рис. 4*б*). У пациента с установленной ломкостью хромосомы 22 в 1 ядре встречали по 2 и даже по 3 кольцевых СК-бивалента.

Иммуноцитохимическое исследование распластанных ядер сперматоцитов. Этот метод также позволяет изучить клетки на всех стадиях профазы I мейоза. На стадии лептотены в распластанных ядрах сперматоцитов видны осевые элементы хромосом, которые выявляются с помощью антител к SCP3. Постепенно осевые элементы формируются вдоль каждой хромосомы (рис. 5*а*). На стадии зиготены начинается синапсис гомологичных хромосом. При иммуноокрашивании антителами к гистону γH2AX наблюдается широкое распространение этого гистона по участкам асинаптированного хроматина (рис. 5*б*), так как в асинаптированных участках еще не произошла репарация большинства запрограммированных DSBs. Прямым доказательством незавершенности репарации является и множество фокусов белка RAD51, маркирующего ранние рекомбинационные узелки (рис. 5*в*). На этих стадиях идентифицировать половой (XY) бивалент трудно. Начиная со стадии ранней пахитены в иммуноокрашенных препаратах половой бивалент легко идентифицировать с помощью разных комбинаций антител: к белкам SCP3 и RAD51 (рис. 5*г*), или к SCP3 и гистону γH2AX,

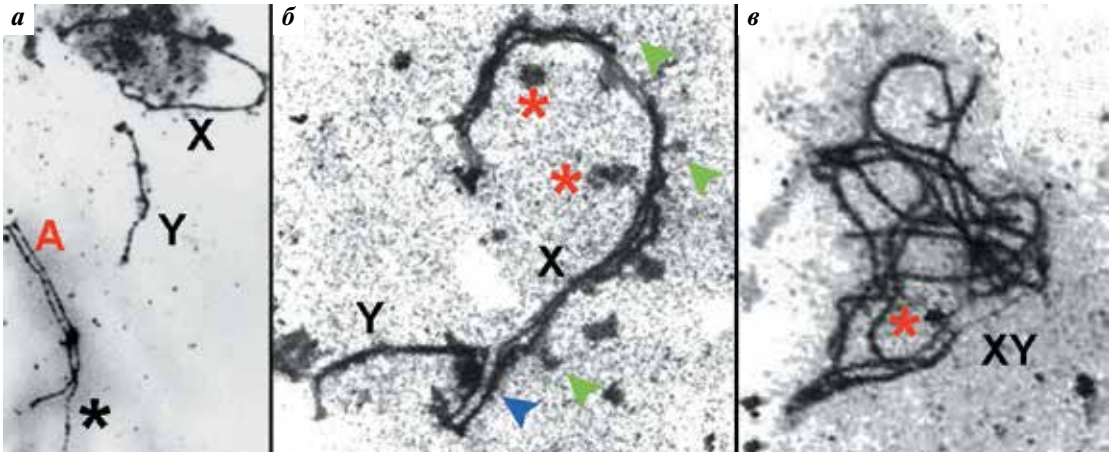


Рис. 3. *Структура полового бивалента на 3 стадиях профазы I мейоза. Электронная микроскопия: а – поздняя зиготена: X- и Y-хромосомы сближены; аутосомы частично асинаптированы (звездочка). ×5000; б – конец ранней пахитены: между X- и Y-хромосомами сформирован короткий фрагмент синаптонемного комплекса (синяя стрелка); асинаптированный участок осевого элемента утолщен и раздвоен; вблизи XY-бивалента видны скопления электронно-плотного материала (красная звездочка). ×9000; в – конец средней пахитены: «половое тельце» сформировано и располагается на периферии ядра; тонкие осевые элементы X- и Y-хромосом формируют клубок. ×11 000*

Fig. 3. *The structure of the sex bivalent at the 3 stages of prophase I of meiosis. Electron microscopy: a – late zygotene: X and Y chromosomes are close; autosomes are partially asynapted (asterisk). ×5000; б – the end of the early pachytene: between X and Y chromosomes formed a short fragment of a synaptonemal complex (blue arrow); asynapted parts of the axial element is thickened and bifurcated; near XY bivalent clusters of electron-dense material (red asterisk) are visible. ×9000; в – the end of the middle pachytene: the sex body is formed and is located on the periphery of the nucleus; thin axial elements of the X and Y chromosomes form a ball. ×11 000*

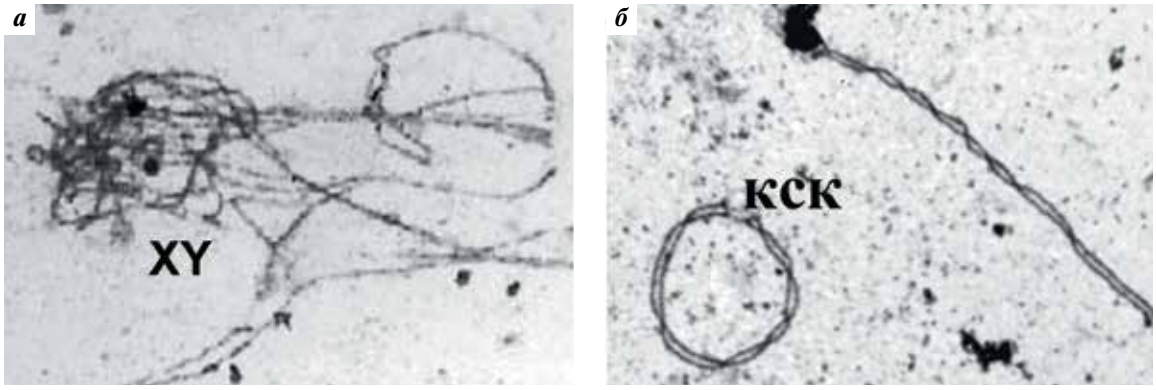


Рис. 4. *Нарушения в структуре синаптонемных комплексов (СК) в распластанных ядрах сперматоцитов. Электронная микроскопия: а – типичный признак пахитенного «ареста» – ассоциация полового (XY) бивалента с частично асинаптированными аутосомными СК-бивалентами. ×7000; б – кольцевой СК-бивалент (КСК). ×6000*

Fig. 4. *Disturbance in the structure of the synaptonemal complexes (SC) in spread nuclei of spermatocytes. Electron microscopy: a – a typical symptom of pachytene arrest – the association of the sex body – the XY bivalent with partially acenapthylene autosomal SC bivalente. ×7000; б – the ring of SC bivalent (KCK). ×6000*

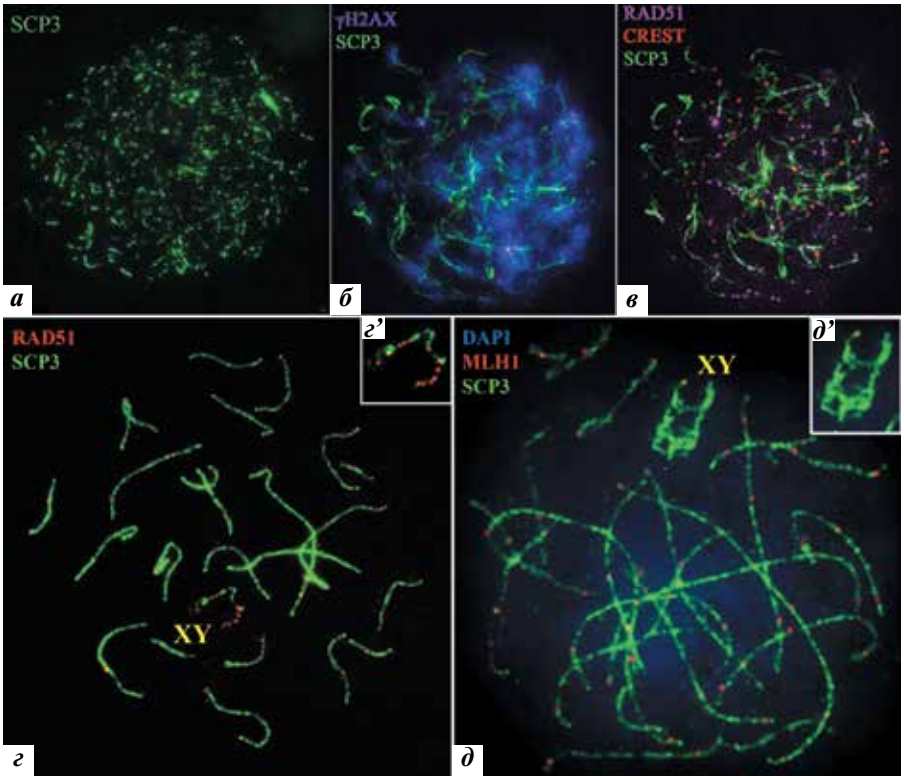


Рис. 5. *Распластанные ядра сперматоцитов на стадиях лептотены – поздней пахитены. Иммуноцитохимическое исследование: а – лептотена: видны тонкие формирующиеся осевые элементы хромосом, маркированные антителами к белку SCP3 (зеленый); б – ранняя зиготена: осевые элементы хромосом и формирующиеся участки синаптонемных комплексов (СК) (зеленый); хроматин, связанный с асинаптированными осевыми элементами, маркирован антителами к гистону γH2AX (фиолетовый); в – та же клетка, что и на рис. 5б: множественные фокусы белка RAD51 (розовый), SCP3 (зеленый); центромеры маркированы антителами CREST (красный); г – ранняя пахитена: на аутосомных СК (зеленый) видны единичные сигналы RAD51 (красный); XY-бивалент лежит в центре распластанного ядра сперматоцита, вдоль асинаптированных осевых элементов X- и Y-хромосом сохраняется множество фокусов белка RAD51 (г'); д – поздняя пахитена: фокусы белка MLH1 (красный) видны на всех аутосомах и в структуре «полового тельца» (XY) (д'); хроматин окрашен DAPI (синий)*

Fig. 5. *Spread nuclei of spermatocytes at the leptotene stage – late pachytene. Immunocytochemical study: a – leptotene: thin forming axial elements of chromosomes marked with antibodies to the protein SCP3 (green) are visible; б – early zygotene: axial elements of chromosomes and emerging areas of the synaptonemal complexes (SC) (green); chromatin associated with asynapted axial elements are labeled with antibodies to histone γH2AX (purple); в – the same cell as in Fig. 5б: multiple protein foci RAD51 (pink), SCP3 (green); centromeres are marked by antibody CREST (red); г – early pachytene: on autosomal SC (green) are seen isolated RAD51 signals (red); the XY bivalent lies in the center of the spread nuclei of spermatocyte, along the asynapted axial elements of the X and Y chromosomes there are many foci of RAD51 protein (г'); д – late pachytene: MLH1 protein focuses (red) are visible on all autosomes and in the structure of the sex body (XY body) (д'); chromatin is DAPI colored (blue)*

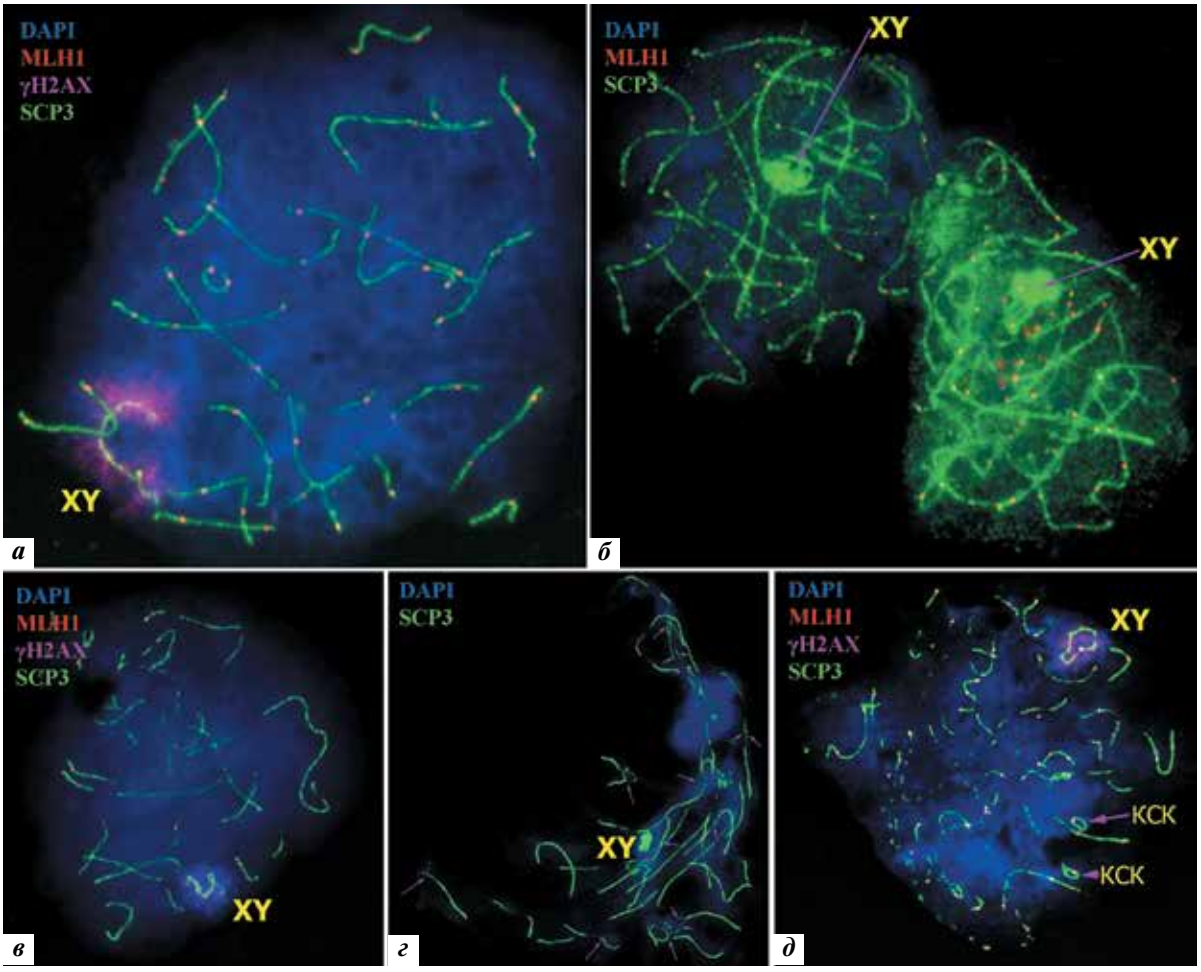


Рис. 6. *Типичные нарушения в распластанных ядрах сперматоцитов. Иммуноцитохимическое исследование. Препараты маркированы антителами к белкам: SCP3 (зеленый), MLH1 (красный), гистону γH2AX (фиолетовый). Хроматин окрашен DAPI (синий): а – ранняя пахитена: ассоциация полового бивалента (XY) с аутосомой; б – средняя пахитена: ассоциация полового бивалента (XY) с аутосомами; отсутствие сигнала MLH1 в структуре полового бивалента (XY); в – единичные фрагменты синаптонемных комплексов; г – нарушение архитектоники ядра; ассоциация полового бивалента (XY) с аутосомами; фрагментация синаптонемных комплексов; д – тотальная фрагментация синаптонемных комплексов, кольцевые синаптонемные комплексы (КСК) в ядре дегенерирующего сперматоцита*

Fig. 6. *Typical disorders in the spread spermatocytes nuclei. Immunocytochemical study. The preparations are marked with antibodies to proteins: SCP3 (green), MLH1 (red), histone γH2AX (purple). Chromatin painted with DAPI (blue): a – early pachytene: association of the XY bivalent with autosome; б – average pachytene: association of the XY bivalent with autosomes; absence of MLH1 signal in the structure of the XY bivalent; в – isolated fragments of synaptonemal complexes; г – violation of the architectonics of the nucleus; the association of the XY bivalent with autosomes; the fragmentation of synaptonemal complexes; д – total fragmentation of synaptonemal complexes, ring synaptonemal complexes (KCK) in the nucleus of the spermatocyte degenerating*

или к SCP3 и белкам кинетохора. На рис. 5*д* представлено распластанное ядро сперматоцита I порядка на стадии средней пахитены. На этой стадии половой бивалент легко идентифицируется по конфигурации осевых элементов. Сигналы белка MLH1 выявлены на всех аутосомных СК и половом биваленте.

На рис. 6 представлены наиболее типичные нарушения в структуре распластанных ядер сперматоцитов, которые наблюдаются у пациентов с азооспермией: в ядрах с типичными признаками пахитенного «ареста» (см. рис. 6*а*, *б*, *г*) наблюдается ассоциация X- и Y-хромосом с аутосомами, «половое тельце» не сформировано и не вынесено на периферию ядра. Кроме того, в 1 из 2 ядер на рис. 6*б* в структуре полового бивалента отсутствует фокус белка MLH1, что свидетельствует об отсутствии хиазмы между X- и Y-хромосомами.

Характерными нарушениями структуры ядер у пациентов с секреторной азооспермией являются аномалии архитектоники ядер (см. рис. 6*г*) и фрагментация СК (см. рис. 6*в–д*). Причем фрагменты СК могут встречаться на стадиях от ранней до поздней пахитены. Иногда наряду с фрагментами в них могут формироваться и кольцевые СК-биваленты (см. рис. 6*д*).

Обсуждение

Значительный прогресс в расширении представлений о причинах мужского бесплодия в последние десятилетия, несомненно, связан с внедрением в практику

репродуктивных центров процедуры TESE, впервые обеспечившей широкий доступ к исследованию мейоза и сперматогенеза человека [11, 29–31, 34]. Следует подчеркнуть, что предварительный анализ суспензий герминативных клеток, полученных с помощью TESE, весьма информативен. В этом отношении особую значимость имеют данные китайских ученых, выполнивших сравнительное исследование результативности гистологического анализа срезов ткани яичка и анализа суспензий тестикулярных клеток, полученных методом TESE от 1112 пациентов с необструктивной азооспермией. Эти авторы статистически подтвердили целесообразность контроля суспензии клеток тестикулярной ткани, результаты которого по информативности сопоставимы с результатами гистологического анализа. И, что не менее важно, эти авторы показали возможность извлечения из таких суспензий сперматозоидов для использования их в ICSI в тех случаях, когда это не удается осуществить методом micro-TESE [35].

Анализ суспензий клеток тестикулярной ткани для исследования мейоза человека и животных проводится нами в течение 30 лет, при работе с модельными объектами мы используем суспензии клеток целого яичка. По нашим наблюдениям, этот простой метод дает очень важную, а подчас и совершенно неожиданную информацию о состоянии сперматогенеза. Так, недавно нами обнаружено множество атипичных тестикулярных сперматозоидов в суспензиях клеток семенных канальцев, полученных от триплоидных самцов межвидовых гибридов скальных ящериц *Darevskia*. При анализе СК у этих самцов выявлено тотальное нарушение синапсиса хромосом в профазе I мейоза [23]. Подобные нарушения у самцов млекопитающих неизбежно ведут к «аресту» мейоза на стадии пахитены [23].

Второе значимое событие в исследовании мейоза – открытие СК и совершенствование методов исследования мейоза на основе анализа распластанных ядер сперматоцитов. Выше мы продемонстрировали возможности электронно-микроскопического и иммуноморфологического анализа СК. На основе анализа СК удается определить мельчайшие дефекты синапсиса хромосом, выявить хромосомные перестройки, которые, как известно, могут формироваться в мейозе *de novo* у пациентов с нормальным кариотипом соматических клеток. Хорошо визуализируются нарушения архитектоники ядер, которые, по нашим наблюдениям, всегда связаны с «арестом» мейоза. И наконец, электронно-микроскопический анализ СК дает информацию о стадии, на которой блокируется мейоз, а по нашим данным, у бесплодных пациентов блок мейоза в профазе I может осуществляться на всех стадиях, от прелептотены до диплотены [9].

Иммуноцитохимическое исследование позволяет не только выявить нарушения синапсиса гомологов или признаки «ареста» мейоза, но и установить детали формирования и репарации DSBs, мейотической рекомбинации, особенности транскрипционной инактивации хроматина, признаки апоптоза сперматоцитов. Эти детали крайне важны для установления механизмов «ареста» мейоза у каждого пациента с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза, патозооспермии и мужского бесплодия, для оценки риска формирования анеуплоидных сперматозоидов [29–31, 34, 36].

Необходимость выявления рисков формирования анеуплоидных сперматозоидов подтверждают и данные литературы о том, что частота мейотических ошибок в формирующихся половых клетках человека по крайней мере на порядок выше, чем у животных. Хромосомные аномалии выявляются у 0,5–0,7 % новорожденных, 5–6 % мертворожденных детей и 50–60 % спонтанных абортусов. У мужчин повышенное количество сперматозоидов с анеуплоидией половых хромосом встречается довольно часто [29]. Это увеличивает риск появления потомства с синдромами Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера, дисомией по Y-хромосоме и полиплоидией по гоносомам [4]. Известно, что большинство эмбрионов с хромосомными аномалиями погибают на ранних стадиях эмбрионального развития. Однако трисомики по хромосомам 13, 18 и 21 жизнеспособны, как и носители некоторых хромосомных транслокаций, в том числе множественных. Носители таких хромосомных аномалий могут иметь умственные, психические, физические отклонения, нарушения полового развития и репродукции [3, 4, 29]. Оценить уровень анеуплоидии в мужских гаметах по различным хромосомам возможно с помощью иммунофлуоресцентной гибридизации сперматозоидов *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization). Особую актуальность данное исследование представляет для мужчин с аномалиями кариотипа, повторными случаями анеуплоидии у потомства или плода, неудачами ЭКО/ICSI. Основным подходом к выявлению рисков формирования анеуплоидных сперматозоидов является анализ распределения фокусов белка MLH1 в структуре пахитенных СК. К настоящему времени установлена клиническая значимость данных, полученных при исследовании СК у инфертильных пациентов, именно в отношении риска формирования анеуплоидных сперматозоидов [2, 4, 29, 31, 34, 36]. В совокупности эти данные подтверждают целесообразность исследования СК у инфертильных пациентов, а в случае выявления риска формирования анеуплоидных сперматозоидов – необходимость преимплантационной генетической диагностики у эмбрионов.

Естественно, особый интерес представляют данные о мужском мейотическом бесплодии, обусловленном мутациями генов, которые ответственны за прогрессию мейоза и сперматогенеза в целом. К настоящему времени получены убедительные данные о роли в формировании мужского бесплодия делеций

локуса AZF длинного плеча Y-хромосомы, мутаций гена *CFTR*. Поиск указанных мутаций проводят с помощью полимеразной цепной реакции [4, 6, 7, 17, 36]. По данным литературы, известные генетические факторы ответственны приблизительно за треть случаев азооспермии. При этом 40 % случаев классифицируются как идиопатические и, по мнению многих авторов, могут быть связаны с неизвестными генетическими аномалиями [2, 4, 9, 36].

Нарушения мейоза, обнаруженные у пациентов с азооспермией, играют важную роль в определении направления молекулярно-генетических исследований, поиска мутаций генов, ответственных за прогрессию мейоза.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что выявление аномалий структуры СК, процесса его формирования и деградации служит надежным индикатором характера нарушений мейоза при нарушении фертильности у человека. Нарушения архитектоники ядер, синапсиса и репарации DSBs могут вызывать «арест» мейоза на стадии средней пахитены и являться причиной бесплодия пациентов как с обструктивной, так и с необструктивной азооспермией. Нарушение гомологичной рекомбинации в профазе I мейоза может приводить к анеуплоидии сперматозоидов и плода, служить причиной неудачи ICSI, нарушения развития беременности или рождения детей с хромосомными нарушениями. Поэтому в случае выявления нарушений гомологичной рекомбинации в профазе I мейоза необходимо проведение у эмбриона преимплантационной генетической диагностики.

Показана целесообразность использования в практике работы репродуктивных центров предварительного светомикроскопического исследования суспензий клеток биоптата тестикулярных канальцев, полученных методом TESE, для оценки состояния сперматогенеза и дополнительного способа получения тестикулярных сперматозоидов для использования их в ICSI.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 206 с. [Raytsina S.S. Spermatogenesis and structural basis of regulation. Moscow: Nauka, 1985. 206 p. (In Russ.)].
2. Carrell D.T., De Jonge C., Lamb D.J. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. Arch Androl 2006;52(4):269–74. DOI: 10.1080/01485010500503603. PMID: 16728342.
3. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. и др. Структура генетически обусловленных заболеваний органов половой системы у человека. Андрология и генитальная хирургия 2011;12(3):17–26. [Kurilo L.F., Sorokina T.M., Chernykh V.B. et al. Structure and pathogenesis of hereditary disorders of the human reproductive system organs. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2011;12(3):17–26. (In Russ.)].
4. Hamada A.J., Esteves S.C., Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. Clinics (Sao Paulo) 2013;68(1):39–60. DOI: 10.6061/clinics/2013(Sup01)06. PMID: 23503954.
5. Sciurano R.B., Luna Hisano C.V., Rahn M. et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. Hum Reprod 2009;24(9):2353–60. DOI: 10.1093/humrep/dep180. PMID: 19443454.
6. Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. Проблемы репродукции 2009;15(1):10–5. [Chernykh V.B. AZF deletions are common genetic cause of male infertility: the current state of research. Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction 2009;15(1):10–5. (In Russ.)].
7. Khalil A.M., Wahlestedt C. Epigenetic mechanisms of gene regulation during mammalian spermatogenesis. Epigenetics 2008;3(1):21–7. DOI: 10.4161/epi.3.1.5555. PMID: 184160296.
8. Moses M.J. New cytogenetic studies on mammalian meiosis. In: Animal Models in Human Reproduction. Ed. by M. Serio, L. Martini. N.-Y., 1980. Pp. 169–190.
9. Dobson M.J., Pearlman R.E., Karaiskakis A. et al. Synaptonemal complex proteins: occurrence, epitope mapping and chromosome disjunction. J Cell Sci 1994;107(Pt10):2749–60. PMID: 7876343.
10. Heyting C. Synaptonemal complex: structure and function. Curr Opin Cell Biol 1996;8(3):389–96. PMID: 8743892.
11. Богданов Ю.Ф., Коломиец О.Л. Синаптонемный комплекс – индикатор мейоза и изменчивости хромосом. М., 2007. 358 с. [Bogdanov Yu.F., Kolomiets O.L. Synaptonemal complex as indicator of chromosome variability. Moscow, 2007. 358 p. (In Russ.)].
12. Pacheco S., Marcet-Ortega M., Lange J. et al. The ATM signaling cascade promotes recombination-dependent pachytene arrest in mouse spermatocytes. PLoS Genet 2015;11(3):e1005017. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005017. PMID: 25768017.
13. Zickler D., Kleckner N. Recombination, pairing, and synapsis of homologs during meiosis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2015;7(6).pii:a016626. DOI: 10.1101/cshperspect.a016626. PMID: 25986558.
14. Moses M.J. Chromosomal structures in crayfish spermatocytes. J Biophys Biochem Cytol 1956;2(2):215–8. PMID: 13319383. PMCID: PMC2223961.
15. Fawcett D.W. The fine structure of chromosomes in the meiotic prophase of vertebrate spermatocytes. J Biophys Biochem Cytol 1956;2(4):403–6. PMID: 13357504. PMCID: PMC2229679.
16. King R.C. The meiotic behavior of the *Drosophila* oocyte. Int Rev Cytol 1970;28:125–68. DOI: 10.1016/S0074-7696(08)62542-5. PMID: 4908567.
17. Counce S., Meyer G. Differentiation of the synaptonemal complex and the kinetochore in *Locusta* spermatocytes studied by whole mount electron microscopy. Chromosoma 1973;44(2):231–53. PMID: 4778070.

18. Коломиец О.Л., Абудуев Н.К., Мазурова Т.Ф. и др. Повреждающее действие антибиотиков на структуру синаптонемных комплексов мейотических хромосом мыши. Генетика 2001;37(2):197–206. [Kolomiets O.L., Abuduev N.K., Mazurova T.F. et al. Damaging effect of antibiotics on the structure of synaptonemal complexes of meiotic chromosome of mice. Genetika = Genetics 2001;37(2):197–206. (In Russ.)]. PMID: 11253426.
19. Коломиец О.Л., Ацаева М.М., Дадашев С.Я. и др. Нарушения структуры синаптонемных комплексов и селекции сперматоцитов I порядка мыши в ответ на введение лекарственных препаратов. Генетика 2013;49(11):1261–9. [Kolomiets O.L., Atsaeva M.M., Dadashev S.Ya. et al. Damage to synaptonemal complex structure and peculiarities of selection of mouse spermatocytes I at response to drug administration. Genetika = Genetics 2013;49(11):1261–9. (In Russ.)]. PMID: 25470926.
20. Turner J., Mahadevaiah S., Fernandez-Capetillo O. et al. Silencing of unsynased meiotic chromosomes in the mouse. Genetics 2005;37(1):41–7. DOI: 10.1038/ng1484. PMID: 15580272.
21. Homolka D., Jansa P., Forejt J. Genetically enhanced asynapsis of autosomal chromatin promotes transcriptional dysregulation and meiotic failure. Chromosoma 2012;121(1):91–104. DOI: 10.1007/s00412-011-0346-5. PMID: 22002499.
22. Коломиец О.Л., Мазурова Т.Ф., Богданов Ю.Ф. и др. Анализ структуры и поведения синаптонемных комплексов самцов мыши после длительного введения неоаквасепта. Генетика 1993;29(12):1982–91. [Kolomiets O.L., Mazurova T.F., Bogdanov Yu.F. et al. Synaptonemal complexes of chromosomes of male mice after prolonged administration of neoaquasept. Genetika = Genetics 1993;29(12): 1982–91. (In Russ.)]. PMID: 8119577.
23. Spangenberg V., Arakelyan M., Galoyan E. et al. Reticulate evolution of the rock lizards: meiotic chromosome dynamics and spermatogenesis in diploid and triploid males of the genus *Darevskia*. Genes (Basel) 2017;8(6).pii:E149. DOI: 10.3390/genes8060149. PMID: 28538689.
24. Moens P.B., Earnshaw W.C. Anti-topoisomerase II recognizes meiotic chromosome cores. Chromosoma 1989;98(5):317–22. PMID: 2558860.
25. Matveevsky S.N., Pavlova S.V., Atsaeva M.M. et al. Dual mechanism of chromatin remodeling in the common shrew sex trivalent (XY1Y2). Comp Cytogen 2017;11(4):727–45. DOI: 10.3897/CompCytogen.v11i4.13870. PMID: 29114363. PMCID: PMC5672328.
26. Jamsai D., O'Bryan M.K. Mouse models in male fertility research. Asian J Androl 2011;13(1):139–51. DOI: 10.1038/aja.2010.101. PMID: 21057516.
27. Feng C.A., Spiller C., Merriner D.J. et al. SOX30 is required for male fertility in mice. Sci Rep 2017;7(1):17619. DOI: 10.1038/s41598-017-17854-5. PMID: 29247201.
28. Solari A.J. Synaptonemal complexes and associated structures in microspread human spermatocytes. Chromosoma 1980;81(3):315–37. PMID: 7192619.
29. Martin R.H. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2008;16(4):523–31. PMID: 18413061.
30. Tempest H.G. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. Syst Biol Reprod Med 2011;57(1–2):93–101. DOI: 10.3109/19396368.2010.504879. PMID: 21204593.
31. De Vries M., Ramos L., de Boer P. Immunofluorescent characterization of meiotic recombination in human males with variable spermatogenesis. Andrology 2013;1(2):262–73. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00039.x. PMID: 23413139.
32. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO Press, 2010.
33. Патент на изобретение № 2328736/10.07.2008. Бюл. № 19. Курило Л.Ф. Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза. [Patent RUS № 2328736/10.07.2008. Bull. № 19. Kurilo L.F. Method of cytogenetic diagnosis of spermatogenesis violation. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.freepatent.ru/patents/2328736. Ссылка активна на 20.02.2018.
34. Sun F., Kozak G., Scott S. Variation in meiotic recombination frequencies among human males. Hum Genet 2005;116(3):172–8. DOI: 10.1093/humrep/deh335. PMID: 15578224.
35. Tang W.H., Jiang H., Ma L.L. et al. Detection of spermatozoa in the testicular tissue of non-obstructive azoospermia patients: cell suspension examination versus histopathology. Zhonghua Nan Ke Xue 2013;19(1):68–71. PMID: 23469666.
36. Miyamoto T., Minase G., Shin T. et al. Human male infertility and its genetic causes. Reprod Med Biol 2017;16(2):81–8. DOI: 10.1002/rmb2.12017. PMID: 29259455.
37. Gardner R.J.M., Sutherland G.R., Grant R. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4th ed. Oxford University Press, 2011. 648 p.

Вклад авторов

О.Л. Коломиец: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.А. Лелекова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Кашинцова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Л.Ф. Курило: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.Е. Брагина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи,
В.Б. Черных: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
М.Ю. Габлия: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.В. Виноградов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
И.И. Витязева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
С.В. Боголюбов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
В.Е. Спангенберг: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.
Все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов и редактировании текста рукописи.

Authors' contributions
O.L. Kolomiets: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.A. Lelekova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Kashintsova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
L.F. Kurilo: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
E.E. Bragina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.B. Chernykh: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
M.Yu. Gabliya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.V. Vinogradov: developing the research design, obtaining data for analysis;
I.I. Vityazeva: developing the research design, obtaining data for analysis;
S.V. Bogolyubov: developing the research design, obtaining data for analysis;
V.E. Spangenberg: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.
All authors participated in the discussion of the results and the text of the manuscript editing.

ORCID авторов
О.Л. Коломиец: https://orcid.org/0000-0002-1915-0039
М.А. Лелекова: https://orcid.org/0000-0003-1467-253X
А.А. Кашинцова: https://orcid.org/0000-0001-9715-381X
Л.Ф. Курило: https://orcid.org/0000-0003-3603-4838
Е.Е. Брагина: https://orcid.org/0000-0002-8422-4962
М.Ю. Габлия: https://orcid.org/0000-0002-8176-2597
И.В. Виноградов: https://orcid.org/0000-0001-7469-3952
И.И. Витязева: https://orcid.org/0000-0002-7916-02-12
С.В. Боголюбов: https://orcid.org/0000-0003-1974-5005
В.Е. Спангенберг: https://orcid.org/0000-0002-6623-9124
ORCID of authors
O.L. Kolomiets: https://orcid.org/0000-0002-1915-0039
M.A. Lelekova: https://orcid.org/0000-0003-1467-253X
A.A. Kashintsova: https://orcid.org/0000-0001-9715-381X
L.F. Kurilo: https://orcid.org/0000-0003-3603-4838
E.E. Bragina: https://orcid.org/0000-0002-8422-4962
M.Yu. Gabliya: https://orcid.org/0000-0002-8176-2597
I.V. Vinogradov: https://orcid.org/0000-0001-7469-3952
I.I. Vityazeva: https://orcid.org/0000-0002-7916-02-12
S.V. Bogolyubov: https://orcid.org/0000-0003-1974-5005
V.E. Spangenberg: https://orcid.org/0000-0002-6623-9124

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках научных проектов № 16-04-01447 и № 17-00-00430 (17-00-00429 КОМФИ) и бюджетного финансирования по договору № 0112-2016-0008, с использованием оборудования ЦКП ОБН РАН «Генетический полиморфизм».
Financing. The study was performed with the financial support within the framework of scientific projects №№ 16-04-01447, 17-00-00430 (17-00-00429 COMFR) and budget financing under the contract № 0112-2016-0008, using equipment of CCU DBS RAS "Genetic polymorphism".

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.12.2017. **Принята к публикации:** 21.12.2017.
Article received: 01.12.2017. **Accepted for publication:** 21.12.2017.

Влияние хирургического лечения варикоцеле на показатели сперматогенеза в подростковом возрасте

Э.Х. Байчоров[1], И.А. Панченко[1], Р.И. Панченко[2], А.И. Шипилов[2]

[1]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, 310;

[2]ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Бруснева, 6/1

***Контакты:** Родион Игоревич Панченко panch279@gmail.com*

Введение. *Проблема варикоцеле очень значима вследствие большой распространенности этой патологии среди подростков (15–20 %) и ее тесной связи с мужской инфертильностью (у 20 % подростков с варикоцеле).*

Цель исследования *– изучить динамику показателей сперматогенеза и полового гормонального профиля в процессе хирургического лечения варикоцеле у подростков и на этой основе доказать необходимость такого лечения.*

Материалы и методы. *В урологическом стационаре краткосрочного пребывания ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр» в 2011–2016 гг. проведено 755 варикоцелэктомий (271 лапароскопическая и 484 микрохирургические), из них 204 – у пациентов в возрасте до 18 лет (подростков, проживающих в Северо-Кавказском федеральном округе). Показанием к операции являлось наличие нарушений сперматогенеза (100 %), болевого синдрома (40 %) и признаков гипотрофии яичка (12 %). В исследование были включены 57 подростков в возрасте 15–18 лет с варикоцеле без сопутствующей патологии, которые прошли хирургическое лечение и полуторагодичный цикл послеоперационного наблюдения.*

Результаты. *Основным нарушением сперматогенеза подростков было снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) – в 100 % случаев вне зависимости от возраста. У 14 % наблюдалась олигозооспермия, у 23 % – тератозооспермия, у 26 % – смешанная патология. Через 3–6 мес после варикоцелэктомии у 85 % подростков нормализовались показатели эякулята (также без корреляции с возрастом) и улучшились на 20 % и более индикационные показатели спермограммы.*

Заключение. *Оптимальный лечебно-диагностический алгоритм при варикоцеле у подростков обязательно должен включать варикоцелэктомию, так как она позволяет в кратчайшие сроки без осложнений восстановить фертильность, а именно увеличить количество сперматозоидов, улучшить их подвижность и морфологию.*

Ключевые слова: *варикоцеле, сперматогенез, фертильность, подростки, варикоцелэктомия*

Для цитирования: *Байчоров Э.Х., Панченко И.А., Панченко Р.И., Шипилов А.И. Влияние хирургического лечения варикоцеле на показатели сперматогенеза в подростковом возрасте. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):34–8.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-34-38

Summary influence of surgical treatment of varicocele on the indicators of spermatogenesis in adolescent age

E.Kh. Baichorov[1], I.A. Panchenko[1], R.I. Panchenko[2], A.I. Shipilov[2]

[1]Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia; 310 Mira St., Stavropol 355017, Russia;

[2]Regional Clinical Specialized Uroandrology Center; 6/1 Brusneva St., Stavropol 355047, Russia

Introduction. *The problem of varicocele due to male infertility is very significant. Varicocele is diagnosed in 15–20 % of adolescents, fertility problems are manifested in 20 % of adolescents with varicocele.*

Objective *is to determine indications for surgical treatment of varicocele in adolescents, based on the dynamics of spermatogenesis and hormonal profile.*

Materials and methods. *In the urological hospital of the short-term stay of the Regional Clinical Specialized Uroandrology Center in the period 2011–2016 755 varicocelectomies (271 laparoscopic, 484 microsurgical) were performed. Of these, 204 patients were under the age of 18 (adolescents living in the North Caucasian Federal District). The indication for the operation was impairments in the spermatogenesis (100 %), pain (40 %) and signs of testicular hypotrophy (12 %).*

Results. *The main impairment in the spermatogenesis of adolescents was decreased motility of spermatozoa (asthenozoospermia) in 100 % of cases regardless of age, 14 % – oligozoospermia, 23 % – teratozoospermia and 26 % – mixed pathology. In 3–6 months after surgical treatment, 85 % of adolescents had normalization of ejaculate parameters also without correlation with age. At the same time, the indices of the spermogram improved by 20 % or more.*

Conclusion. *The optimal therapeutic-diagnostic algorithm for varicocele in adolescents allows us to restore fertility in the shortest possible time without complications.*

Key words: *varicocele, spermatogenesis, fertility, adolescents, varicocelectomy*

For citation: *Baichorov E.Kh., Panchenko I.A., Panchenko R.I., Shipilov A.I. Summary influence of surgical treatment of varicocele on the indicators of spermatogenesis in adolescent age. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):34–8.*

Введение

Варикоцеле – это патологическое расширение вен яичка, вызванное ретроградным венозным рефлюксом. Варикоцеле развивается в основном слева, но может быть обнаружено и с обеих сторон, очень редко – только справа. Данное заболевание представляет собой очень серьезную проблему, так как считается одной из самых распространенных причин мужской инфертильности [1]. Приблизительно у 15 % мужчин имеющееся варикоцеле проявляется в пубертатном периоде (в возрасте старше 11 лет). Наибольшая распространенность варикоцеле (69,9 %) приходится на возраст 14–16 лет, и вызывает тревогу то обстоятельство, что у значительной части подростков с варикоцеле диагностируется нарушение сперматогенеза [2].

На Всероссийском форуме 2001 г., посвященном современным технологиям в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей, А.Г. Пугачев поставил перед медицинским сообществом ряд важных вопросов: каковы облигатные критерии отбора больных с варикоцеле для операции, как оценить состояние сперматогенеза у подростков и детей старшего возраста, как определить сроки оперативного вмешательства при подтвержденном диагнозе [3]. По мнению проф. Винченцо Мироне, председателя секции андрологической урологии Европейской ассоциации урологов (EAU), необходимо объяснять врачам, что варикоцеле следует оперировать даже у очень молодых пациентов, чтобы защитить яички от термического поражения. Крайне актуально донести эту информацию до детских урологов, потому что им бывает тяжело осознать огромную важность подобных операций для будущего пациентов [4].

Цель исследования – изучить динамику показателей сперматогенеза и полового гормонального профиля в процессе хирургического лечения варикоцеле у подростков и на этой основе доказать необходимость такого лечения.

Материалы и методы

В урологическом стационаре краткосрочного пребывания ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр» (ГАУЗ СК «ККСУЦ») в 2011–2016 гг. было проведено 755 варикоцелэктомий (271 лапароскопическая и 484 микрохирургические). Число пациентов в возрасте до 18 лет составило 204 (табл. 1). Это подростки, проживающие на территории Северо-Кавказского федерального округа.

В исследование были включены 57 подростков в возрасте 15–18 лет с варикоцеле без сопутствующей патологии, которые прошли хирургическое лечение и полуторагодичный цикл послеоперационного наблюдения. Пациенты были отобраны из общего числа прошедших лечение в соответствии с критериями.

Критерием исключения из исследования стало наличие: сопутствующей патологии (воспалительных заболеваний, инфекций, передаваемых половым путем, и др.), патологии контралатерального яичка, нарушений полового гормонального профиля и генетических заболеваний, иммунного компонента бесплодия.

Обследование пациентов проводилось по установленному в ГАУЗ СК «ККСУЦ» диагностическому алгоритму, который включал: анализ эякулята (с 15 лет), смешанный антиглобулиновый тест (mixed antiglobulin reaction test), ультразвуковое исследование органов мошонки, ультразвуковую доплерографию сосудов мошонки и почек, иммуноферментный анализ содержания половых гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, пролактина, общего тестостерона, стероидсвязывающего глобулина, эстрадиола, В-ингибина).

Показаниями к операции являлись нарушения сперматогенеза (в 100 % случаев), болевой синдром (40 %) и признаки гипотрофии яичка (12 %). Вид оперативного вмешательства выбирали исходя из гемодинамического типа рефлюкса, определяемого с помощью ультразвуковой доплерографии: при реносперматическом рефлюксе выполнялось лапароскопическое клипирование левой яичковой вены (32 (56,1 %) случая), при илеосперматическом или смешанном венозном рефлюксе – микрохирургическая прецизионная варикоцелэктомия по Мармару из субингвинального доступа (25 (43,9 %) случаев). У 17 пациентов было проведено гистологическое исследование удаленных

Таблица 1. *Количество варикоцелэктомий у подростков в 2011–2016 гг.*

Table 1. *Number of varicocelectomies in adolescents in 2011–2016*

Вид варикоцелэктомии Type of varicocelectomy	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	Всего Total	Среднее количество за год Average number for a year
Лапароскопическая Laparoscopic	27	51	36	24	21	8	167	27,8 ± 7,3
Микрохирургическая Microsurgical	–	–	10	–	12	15	37	12,3 ± 2,1
Всего *Total*	*27*	*51*	*46*	*24*	*33*	*23*	*204*	*35,3 ± 8,6*

участков вен для выявления структурных изменений. Резекция вен при лапароскопических вмешательствах производилась проксимальнее глубокого пахового кольца на 3–10 см, при микрохирургической варикоцелэктомии – дистальнее наружного кольца пахового канала на 1–5 см. Динамика показателей сперматогенеза, полового гормонального профиля и состояние гениталий оценивались через 3, 6, 9, 12 мес и при необходимости через 18 мес после операции по принятому алгоритму.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ SPSS 21.0 for Windows. Для количественных переменных определяли среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего (M ± m). Качественные признаки представляли в виде относительных величин (%). Сравнение двух не связанных между собой групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для проверки различий между связанными выборками использовали критерий Вилкоксона. Статистически значимыми для всех видов анализа считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основным нарушением в сперматогенезе подростков было снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия), которое обнаружено в 100 % случаев независимо от возраста. У 14 % пациентов выявлена олигозооспермия, у 23 % – тератозооспермия, у 26 % – смешанная патология. Через 3–6 мес после оперативного лечения у 85 % подростков показатели эякулята нормализовались (также без корреляции с возрастом). При этом показатели спермограммы улучшились на 20 % и более по сравнению с исходными (табл. 2). Таким образом, по данным нашего исследования, лечение варикоцеле повышает фертильность пациентов с олигозооспермией, что соответствует данным других авторов, также установивших факт значительного улучшения в послеоперационном периоде показателей спермы (концентрации сперматозоидов, их подвижности и морфологии) у пациентов с варикоцеле при олигозооспермии, особенно ее тяжелых формах, необструктивных формах азооспермии [5].

Медикаментозную реабилитацию (сперматопротекторы, антиоксиданты, адаптогены) назначали в первые 3–6 мес после операции 14 пациентам, имевшим смешанную патологию эякулята (независимо от возраста). В течение 1 года после варикоцелэктомии у 10 пациентов независимо от возраста спермограмма полностью нормализовалась. У оставшихся 4 пациентов нормализация спермограммы произошла на 2-м году после операции (через 18 мес). Болевой синдром был купирован в 100 % случаев. Гипотрофия левого яичка в послеоперационном периоде не прогрессировала. Рецидивов и других осложнений не зафиксировано.

Изменения гормонального профиля и уровня ингибина В в послеоперационном периоде были достоверными, но клинически не значимыми (табл. 3).

Таблица 2. *Динамика показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле*

Table 2. *Dynamics of spermogram indices in patients with varicocele*

Показатель Indicator	Значения показателей, M ± m Value of indicators, M ± m		Нормативные значения показателей эякулята, ВОЗ (2010) Normative values of the ejaculate indicators, WHO (2010)
	до варикоцелэктомии before varicocelectomy	после варикоцелэктомии after varicocelectomy	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln/ml	25,3 ± 6,1	75,4 ± 6,3*	15
Количество сперматозоидов в общем объеме эякулята, млн The number of sperm in the total ejaculate volume, mln	110,6 ± 10,8	210,4 ± 25,2*	39
Доля подвижных сперматозоидов, % The proportion of motile sperm, %	25,3 ± 5,6	40,7 ± 3,1*	≥32
Доля морфологических форм сперматозоидов, % The proportion of morphological forms of sperm, %	7,2 ± 2,5	14,6 ± 2,5*	≥4

Примечание. *Здесь и в табл. 3: ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.*
**Различия между значениями до и после варикоцелэктомии статистически значимы ($p < 0,05$).*
Note. *Here and in Table 3: WHO – World Health Organization.*
**Differences between values before and after varicocelectomy are statistically significant ($p < 0,05$).*

Таблица 3. *Динамика показателей гормонального профиля у пациентов с варикоцеле, n = 57*

Table 3. *Dynamics of indicators of a hormonal profile in patients with varicocele*

Показатель Indicator	Значения показателей, M ± m Value of indicators, M ± m		Нормативные значения показателей эякулята, ВОЗ (2010) Normative values of the ejaculate indicators, WHO (2010)
	до варикоцелэктомии before varicocelectomy	после варикоцелэктомии after varicocelectomy	
Пролактин, мЕд/мл Prolactin, mIU/ml	233,5 ± 12,6	241,2 ± 11,3*	73–407
Фолликулостимулирующий гормон, мЕд/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	3,9 ± 0,4	4,9 ± 0,5*	0,49–9,98
Лютеинизирующий гормон, мЕд/мл Luteinizing hormone, mIU/ml	3,7 ± 0,5	3,5 ± 0,5	0,78–4,93
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/l	20,5 ± 2,8	23,4 ± 3,2	8,64–29,00
В-ингибин, пг/дл Inhibin B, pg/dl	175,6 ± 8,6	182,3 ± 8,1*	150,0–352,0

**Различия между значениями до и после варикоцелэктомии статистически значимы (p <0,05).*
**Differences between values before and after varicocelectomy are statistically significant (p <0,05).*

Гистологическое исследование 17 препаратов выявило склерозирование и дилатацию стенки вены, но данных, свидетельствующих о наличии клапанного аппарата в резецированных яичковых венах, не получено ни в одном случае.

Заключение

Варикоцеле, вероятно, является основной причиной нарушений сперматогенеза и болевого синдрома у подростков 15–18 лет. Развитие варикоцеле у подростков обусловлено различными типами патологического венозного рефлюкса. Основным показанием к оперативному лечению варикоцеле у подростков является патология спермограммы. Оптимальный лечебно-диагностический алгоритм при варикоцеле у подростков обязательно должен включать варикоцелэктомию, так как она позволяет в кратчайшие сроки без осложнений восстановить фертильность, а именно увеличить количество сперматозоидов, улучшить их подвижность и морфологию.

Полученные данные сперматогенеза у подростков соответствуют Северо-Кавказскому региону.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Люлько А.В. Хирургическая андрология. М., 2005. С. 289–290. [Lyul'ko A.V. Surgical andrology. Moscow, 2005. Pp. 289–290. (In Russ.)].
2. Мирский В.Е., Рищук С.В. Эпидемиология и показатели распространенности варикоцеле. Туберкулез, ВИЧ/СПИД, алкоголизм, наркомания. 2008. С. 1–5. [Mirskiy V.E., Rishchuk S.V. Epidemiology and prevalence of varicocele. Tuberculosis, HIV/AIDS, alcoholism, drug addiction. 2008. P. 1–5. (In Russ.)]. URL: http://www.rishchuk.ru/pdf/mirskij-rischukepidemiologiya-varikotsele2008.pdf.
3. Пугачев А.Г. Дискуссионные вопросы о варикоцеле и его лечении. В кн.: Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей. М., 2001. С. 30–31. [Pugachev A.G. Discussion questions about varicocele and its treatment. In: Modern technologies in the evaluation of long-term results of treatment of urological pathology in children. Moscow, 2001. Pp. 30–31. (In Russ.)].
4. Tekgul S., Riedmiller H., Gerharz E. et al. Varicocele in children and adolescents. In: Clinical recommendations of the European Association of Urology. 2009. Pp. 23–24.
5. Baazeem A., Boman J.M., Libman J. et al. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes. BJU Int 2009;104(4):524–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08431.x PMID: 19338535.

Вклад авторов
Э.Х. Байчоров: разработка дизайна исследования;
И.А. Панченко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Р.И. Панченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.И. Шипилов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Authors' contributions
E.Kh. Baichorov: developing the research design;
I.A. Panchenko: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
R.I. Panchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.I. Shipilov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов
Э.Х. Байчоров: https://orcid.org/0000-0002-4085-8883
И.А. Панченко: https://orcid.org/0000-0001-8164-6214
Р.И. Панченко: https://orcid.org/0000-0003-1978-8558
А.И. Шипилов: https://orcid.org/0000-0002-5695-1169
ORCID of authors
E.Kh. Baichorov: https://orcid.org/0000-0002-4085-8883
I.A. Panchenko: https://orcid.org/0000-0001-8164-6214
R.I. Panchenko: https://orcid.org/0000-0003-1978-8558
A.I. Shipilov: https://orcid.org/0000-0002-5695-1169

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята в печать:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Психоэмоциональное состояние юношей, имеющих индивидуально-типологические особенности ритма мочеиспускания, и юношей с клинически значимыми проявлениями дисфункции мочевого пузыря

В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: *Вадим Борисович Бердичевский neurourofcn@mail.ru*

Введение. *На данный момент не выработаны четкие критерии дифференциальной диагностики индивидуальных особенностей опорожнения мочевого пузыря (МП) и клинически значимых проявлений нарушения мочеиспускания, в связи с чем изучение механизмов их развития представляется крайне актуальным. Одним из возможных направлений в этой области является исследование роли психоэмоционального состояния мужчин в возникновении нарушений ритма мочеиспускания и клинической дисфункции МП, поскольку полученные данные позволят определить показания к медикаментозной коррекции.*

Цель исследования *– анализ распространенности психоэмоциональных нарушений у здоровых лиц с индивидуально-типологическими особенностями опорожнения МП и пациентов с клинически значимыми проявлениями нарушения мочеиспускания.*

Материалы и методы*. На базе клиники урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2016–2017 гг. обследованы 14 здоровых юношей 18–24 лет, имеющих индивидуально-типологические особенности опорожнения МП, 16 здоровых юношей с нормальным ритмом мочеиспускания и 30 юношей с клинически значимым нарушением мочеиспускания, не связанным с урологической патологией. Уровень тревожности определяли по опроснику Спилбергера–Ханина, уровень депрессии – по опроснику Бека.*

Результаты. *Установлено, что, в отличие от психоэмоционального статуса здоровых юношей с нормальным ритмом мочеиспускания, у здоровых молодых людей с частым мочеиспусканием имела место тенденция к повышению уровня личностной и реактивной тревожности и депрессии. При клинически значимой дисфункции МП психоэмоциональный статус характеризовался дальнейшим нарастанием показателей до уровня легкой и клинически значимой депрессии.*

Заключение. *Нарушения психоэмоционального статуса играют важную роль в возникновении индивидуально-типологических особенностей мочеиспускания у здоровых лиц юношеского возраста и, возможно, в формировании клинических проявлений дисфункции нижних мочевых путей у мужчин.*

Ключевые слова: *психоэмоциональный статус, ритм мочеиспускания, дисфункция мочевого пузыря, депрессия, тревожность*

Для цитирования: *Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А. Психоэмоциональное состояние юношей, имеющих индивидуально-типологические особенности ритма мочеиспускания, и юношей с клинически значимыми проявлениями дисфункции мочевого пузыря. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):39–43.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-39-43

Psycho-emotional state of young men with individual-typological features of the rhythm of urination, and young men with clinically significant manifestations of bladder dysfunction

V.B. Berdichevskiy, B.A. Berdichevskiy

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Introduction. *At the moment, there are no clear criteria for the differential diagnosis of the individual characteristics of bladder emptying and clinically significant manifestations of violation of urination, in this connection the study of their development mechanisms is extremely relevant. One of the possible directions in this area is the analysis of the role of psycho-emotional state of men in the occurrence of violation of the rhythm urination and clinical dysfunction of the bladder, since the obtained data will allow to determine the indications for drug correction.*

Objective. *Analysis of the prevalence of psycho-emotional disorders in healthy individuals with individual typological features of bladder emptying and patients with clinically significant manifestations of violation of urination.*

Materials and methods. *On the basis of urology clinic of Tyumen State Medical University 14 healthy young men from 18 till 24 years having individual typological features of emptying of a bladder, 16 healthy young men with a normal urination rhythm and 30 young men with*

clinically significant violation of urination which is not connected with urological pathology are examined. The level of anxiety was determined by the Spielberger–Hanin questionnaire, the level of depression – by the Beck Depression Inventory.

Results. *It is established that in contrast to the psycho-emotional status of healthy young men with normal urination rhythm, healthy young people with frequent urination had a tendency to increase the level of personal and reactive anxiety and depression. In clinically significant of the lower urinary tract dysfunction psycho-emotional status was characterized by a further increase in indicators to the level of mild and clinically significant depression.*

Conclusion. *Disorders of psycho-emotional status play an important role in the emergence of individual typological features of urination in healthy adolescents and, possibly, in the formation of clinical manifestations of the lower urinary tract dysfunction in males.*

Key words: *psycho-emotional status, urination rhythm, dysfunction of the urinary bladder, depression, anxiety*

For citation: *Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A. Psycho-emotional state of young men with individual-typological features of the rhythm of urination, and young men with clinically significant manifestations of bladder dysfunction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):39–43.*

Введение

Нормальный ритм опорожнения мочевого пузыря (МП) у здорового человека варьирует в пределах 6–8 микций (главным образом в дневное время). Хорошо изучены нарушения работы этого органа: синдром гиперактивного МП подразумевает учащение ритма – 10 и более микций в сутки с ночной поллакиурией в ответ на императивный позыв, который может сопровождаться элементами недержания мочи; при гипоактивном МП число микций сокращается до 4 и менее, струя мочи становится слабой, позыв к мочеиспусканию угасает. Однако у определенной категории практически здоровых людей наблюдается функциональное состояние, которое пока изучено недостаточно полно. При этом состоянии происходит или учащение опорожнения МП (более 8 микций в сутки, преимущественно в дневное время), но без императивных позывов, или редкое опорожнение МП (менее 6 микций), но с четким позывом и сильной струей мочи. Можно предположить, что данное состояние обусловлено индивидуальными психоэмоциональными особенностями [1–4].

В научной литературе имеются сведения о том, что нарушения функции МП взаимосвязаны с психическим здоровьем [5–8]. Так, K. Zhang и соавт. обследовали 894 мужчины в возрасте от 22 до 50 лет и установили, что имеется статистически значимая ассоциация между высокими показателями депрессии, тревоги и наличием симптомов со стороны нижних мочевых путей [8]. Однако вопрос о том, следует ли рассматривать эмоциональные нарушения как фактор, предрасполагающий к развитию дисфункции МП, остается открытым. Для ответа на этот вопрос следует установить различия в уровне тревоги и депрессии у здоровых лиц с изменениями, предшествующими манифестации болезни, и без таковых.

Согласно данным А.М. Вейна, психоэмоциональные отклонения имеются у 25–80 % здорового населения, начиная с лиц пубертатного возраста. Большой диапазон выявленных отклонений автор связывает с неоднозначностью методического подхода, учитывающего лишь достаточно очевидные расстройства [9]. Однако психоэмоциональные отклонения широко распространены среди населения, в том числе и среди людей, считающих себя здоровыми. Представляется актуальным изучение распространенности тревожно-депрессивных расстройств у здоровых лиц, имеющих функциональные отклонения ритма мочеиспускания, для дальнейшей оценки вклада этого фактора в развитие клинических патологий.

Цель исследования – анализ распространенности психоэмоциональных нарушений у здоровых лиц с индивидуально-типологическими особенностями опорожнения МП и пациентов с клинически значимыми проявлениями нарушения мочеиспускания.

Материалы и методы

На базе клиники урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2016–2017 гг. обследованы 30 юношей 18–24 лет, признанных в процессе диспансеризации здоровыми. По результатам анализа 3-суточных дневников мочеиспускания из них были выделены 14 юношей, имеющих индивидуально-типологические особенности опорожнения МП (у 9 – частое мочеиспускание, более 8 микций в сутки; у 5 – редкое мочеиспускание, менее 6 микций в сутки). Оставшиеся 16 здоровых юношей с нормальным ритмом мочеиспускания (6–8 микций в сутки) составили контрольную группу. В исследование были включены также 30 пациентов с клинически значимым нарушением мочеиспускания, не связанным с урологической патологией. По результатам анкетирования среди них были выделены 22 пациента с проявлениями гиперактивного МП (более 10 микций в сутки с императивными позывами и ночным пробуждением ото сна чаще 2 раз) и 8 пациентов с гипоактивным МП (менее 5 микций в сутки с угасанием позыва на мочеиспускание и слабой струей мочи).

Для выявления психоэмоциональных нарушений анализировали результаты применения опросника для самооценки тревожности Ч.Д. Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory) [10] в адаптации Ю.Л. Ханина [11]. Оценивали уровень реактивной тревожности

юношей на момент анкетирования по 1–20-му пунктам опросника и личностной тревожности по 21–40-му пунктам. Тревожность квалифицировалась как низкая при сумме 30 баллов и менее, как умеренная – при сумме 31–45 баллов, как высокая – при сумме более 45 баллов. Наличие депрессии устанавливали с помощью опросника Бека (Beck Depression Inventory) [12]. При сумме менее 10 баллов констатировалось отсутствие депрессии, удовлетворительное эмоциональное состояние, 10–19 баллов – легкая депрессия, 20 баллов и более – умеренная или тяжелая депрессия.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Полученные данные представлены в виде M ± m. Значимые различия учитывались при уровне $p < 0,05$ (критерий Стьюдента).

Результаты и обсуждение

По данным опросника Спилбергера–Ханина личностная и реактивная тревожность у здоровых юношей с нормальным и редким мочеиспусканием статистически значимо не отличалась. Однако при частом опорожнении МП личностная и реактивная тревожность была статистически значимо выше (см. таблицу, рис. 1), чем при нормальном ритме, хотя и оставалась в пределах низких значений. Однако такое повышение может указывать на негативную тенденцию к росту тревожности и на роль этого фактора в развитии дисфункции МП.

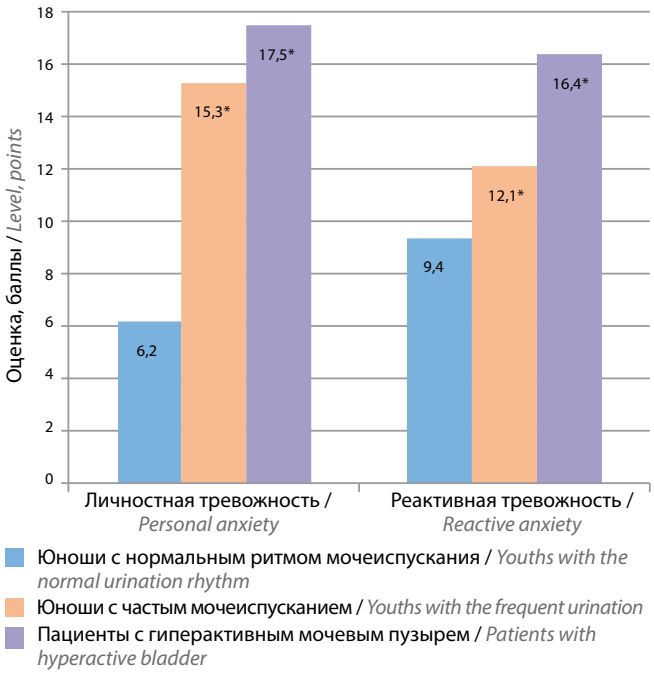


Рис. 1. *Различия в уровне личностной и реактивной тревожности у здоровых юношей с частым и нормальным мочеиспусканием и у юношей с гиперактивным мочевым пузырем*
**Различия статистически значимы ($p < 0,05$)*

Fig. 1. *Differences in the level of personal and reactive anxiety in healthy young men with normal and frequent urination and in boys with hyperactive bladder*
**The differences are statistically significant ($p < 0.05$).*

Показатели психоэмоционального состояния здоровых юношей с особенностями ритма мочеиспускания, здоровых юношей без таковых и юношей с клиническими признаками дисфункции нижних мочевых путей, M ± m

Features of psycho-emotional condition of healthy young men with the peculiarities of urination rhythm, healthy young men without those and young men with clinical signs of the lower urinary tract dysfunction, M ± m

Показатель Indicator	Здоровые юноши с нормальным ритмом мочеиспускания, $n = 16$ Healthy youths with the normal urination rhythm	Здоровые юноши с особенностями ритма мочеиспускания Healthy young men with the peculiarities of urination rhythm		Пациенты с дисфункцией нижних мочевых путей Patients with lower urinary tract dysfunction	
		с частым мочеиспусканием, $n = 9$ with frequent urination	с редким мочеиспусканием, $n = 5$ with inrare urination	с гиперактивным мочевым пузырем, $n = 22$ with hyperactive bladder	с гипоактивным мочевым пузырем, $n = 8$ with hypoactive bladder
Уровень депрессии по опроснику Бека, баллы Level of depression by the Beck Depression Inventory, points	7,5 ± 2,0	16,4 ± 5,5*	9,8 ± 3,5	20,5 ± 3,5*	11,4 ± 1,5*
Уровень тревожности по опроснику Спилбергера–Ханина, баллы: Level of anxiety by the Spielberger–Hanin questionnaire, points:					
личностной personal	6,2 ± 3,1	15,3 ± 2,5*	8,5 ± 4,2	17,5 ± 5,0*	10,5 ± 1,0*
реактивной reactive	9,4 ± 2,5	12,1 ± 3,0*	10,2 ± 3,0	16,4 ± 3,5*	13,8 ± 1,0*

** Различия относительно показателей юношей с нормальным ритмом мочеиспускания статистически значимы ($p < 0,05$).*
** The differences compared to indicators of young men with normal urination rhythm are statistically significant ($p < 0.05$).*

У пациентов с дисфункцией МП также наблюдался повышенный уровень личностной и реактивной тревожности, статистически значимо отличающийся от показателей контрольной группы, причем максимальные различия наблюдались при гиперактивном МП (см. таблицу, рис. 1).

Средняя оценка по опроснику Бека у здоровых юношей с нормальным и редким мочеиспусканием статистически значимо не отличалась и соответствовала отсутствию депрессии. Однако при частом опорожнении МП сумма баллов составляла уже 16,4 ± 5,5, что свидетельствовало о легкой депрессии. У пациентов с дисфункцией МП также наблюдалось повышение уровня депрессии, причем при гипоактивном МП сумма баллов достигала уровня легкой депрессии (11,4 ± 1,5), а при гиперактивном МП – умеренной депрессии (20,5 ± 3,5). Все различия с контрольной группой были статистически значимыми (см. таблицу, рис. 2).

Из представленных данных видно, что по мере перехода доклинических особенностей мочеиспускания в клинически значимую дисфункцию МП у юношей 18–24 лет нарастает выраженность психоэмоционального напряжения. При этом хотя пациенты с гипоактивным МП характеризовались статистически значимым ухудшением эмоционального состояния, но его степень была заметно меньше, чем у пациентов с гиперактивными проявлениями дисфункции с элементами повелительной ургентности, сопровождающейся нарушением сна. Можно предположить, что тревога, депрессия и дисфункция МП представляют собой звенья единой причинно-следственной цепи, а лучше сказать – «порочного круга», так как обусловливают и усугубляют друг друга [13].

Проводя настоящее исследование, мы исходили из общепринятого постулата о том, что тревожность есть естественная и обязательная особенность активного человека, и она не является изначально негативным феноменом. Мы анализировали оптимальный индивидуальный уровень полезной тревоги как физиологический параметр, сопровождающий типологические особенности ритма мочеиспускания конкретного молодого человека [14]. Однако результаты проведенного изучения психоэмоционального состояния юношей с индивидуально-типологическими особенностями

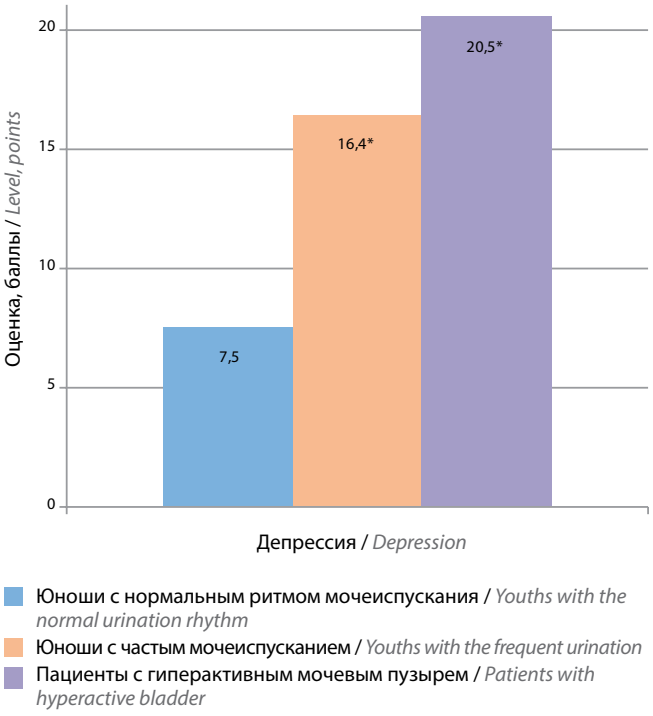


Рис. 2. *Различия в уровне депрессии у здоровых юношей с частым и нормальным мочеиспусканием и у юношей с гиперактивным мочевым пузырем*
**Различия статистически значимы (p <0,05)*

Fig. 2. *Differences in the level of depression in healthy young men with normal and frequent urination and in boys with hyperactive bladder*
**The differences are statistically significant (p <0.05).*

мочеиспускания и клинически значимой дисфункцией МП дают основание говорить о важной роли психоэмоционального статуса не только в формировании индивидуально-типологических особенностей ритма мочеиспускания, но и в манифестации различных клинических проявлений дисфункции МП.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что нарушения психоэмоционального статуса играют роль в возникновении индивидуально-типологических особенностей мочеиспускания у здоровых лиц юношеского возраста и, возможно, в формировании клинических проявлений дисфункции нижних мочевых путей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с. [Alyaev Yu.G., Grigoryan V. A., Gadzhieva Z.K. Urination disorders. Moscow: Litterra, 2006. 208 p. (In Russ.)].

2. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21(2):167–78. PMID: 1857671.

3. Andersson K., Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. Physiol Rev 2004;84(3):935–86. DOI: 10.1152/physrev.00038.2003. PMID: 15269341.

4. Yoshida M., Masunaga K., Nagata T. et al. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. J Pharmacol Sci 2010;112(2):128–34. PMID: 20134115.
5. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Саенко В.С. Симпатическая гиперактивность и резервуарная функция мочевого пузыря у мужчин. Урология 2000;8(3):135–7. [Vishnevskiy E.L., Loran O.B., Saenko V.S. Sympathic hyperactivity and reservoir function of the bladder in men. Urologiia 2000;8(3):135–7. (In Russ.)].
6. Cerruto M.A., Asimakopoulos A.D., Artibani W. et al. Insight into new potential targets for the treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. Urol Int 2012;89(1):1–8. DOI: 10.1159/000339251. PMID: 22738896.
7. Daly D.M., Collins V.M., Chapple C.R., Grundy D. The afferent system and its role in lower urinary tract dysfunction. Curr Opin Urol 2011;21(4):268–74. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283476ea2. PMID: 21537194.
8. Zhang K., He L.J., Yu W. et al. Association of depression/anxiety with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in Chinese men aged from 22 to 50 years. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2013;45(4):609–12. PMID: 23939173.
9. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с. [Wayn A.M. Vegetative disorders. Clinic, diagnostics, treatment. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2000. 752 p. (In Russ.)].
10. Spielberger C.D., Gorssuch R.L., Lushene P.R. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1970.
11. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь, 2005. С. 44–49. [Batarshev A.V. Basic psychological characteristics and self-determination of personality: A practical guide to psychological diagnosis. St. Petersburg: Rech, 2005. Pp. 44–49. (In Russ.)].
12. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An Inventory for Measuring Depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561–71. PMID: 13688369.
13. Коршунова Е.С., Мазуренко Д.А., Бриль Е.В. Влияние симптомов гиперактивного мочевого пузыря на психоэмоциональное состояние больных. В сб.: Материалы XVII Конгресса Российского общества урологов. М., 2017. С. 383. [Korshunova E. S., Mazurenko D.A., Bril' E.V. The influence of symptoms of hyperactive bladder on the psycho-emotional state of patients. In: Materials of the XVII Congress of the Russian Society of Urologysts. Moscow, 2017. Pp. 383. (In Russ.)].
14. Пушкарь Д.Ю., Касьян Г.Р. Функциональная урология и уродинамика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 375 с. [Pushkar' D.Yu., Kas'yan G.R. Functional urology and urodynamics. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 375 p. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачам Д.А. Барашину, Е.В. Чебулаевой, И.В. Павловой, Ш.С. Менделяну и студенту 6-го курса ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России А.В. Романовой за курацию включенных в исследование пациентов.
Acknowledgment. The authors express their gratitude to the doctors D.A. Barashin, E.V. Chebulaeva, I.V. Pavlova, Sh.S. Mendelyan and student of the 6th year of the Tyumen State Medical University A.V. Romanova for the curation of patients included in the study.

Вклад авторов
В.Б. Бердичевский: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Б.А. Бердичевский: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.
Authors' contributions
V.B. Berdichevskiy: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
B.A. Berdichevskiy: developing the research design, article writing.

ORCID авторов
В.Б. Бердичевский: https://orcid.org/0000-0002-0186-6514
Б.А. Бердичевский: https://orcid.org/0000-0002-9414-8510
ORCID of authors
V.B. Berdichevskiy: https://orcid.org/0000-0002-0186-6514
B.A. Berdichevskiy: https://orcid.org/0000-0002-9414-8510

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята в печать:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы

Т.Х. Назаров, И.В. Рычков

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

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

Введение. *Вопрос о безопасности и эффективности применения гормональной терапии андрогенного дефицита после успешного лечения рака предстательной железы (РПЖ) остается открытым, несмотря на наличие данных об отсутствии корреляции между уровнем эндогенного тестостерона и риском развития РПЖ или даже о снижении риска при заместительной терапии тестостероном (ЗТТ).*

Цель исследования *– предварительная оценка возможности использования ЗТТ у мужчин с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ – брахитерапии и радикальной простатэктомии (РПЭ).*

Материалы и методы*. На базах ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России обследовано 12 мужчин в возрасте от 50 до 65 лет с локализованным РПЖ (T1-2N0M0) в анамнезе и симптомами андрогенного дефицита: 5 пациентов после брахитерапии (все с $T1cN0M0G_1$) и 7 после РПЭ (1 с $T2aN0M0G_1$, 6 с $T1cN0M0G_1$). Всем пациентам назначена ЗТТ в трансдермальной форме (в виде 1 % геля) в течение 15 мес.*

До и после ЗТТ определен уровень общего тестостерона крови, простатспецифического антигена; проведены оценка эректильной дисфункции по IIEF (International Index of Erectile Function – международный индекс эректильной функции) и андрогенного дефицита по AMS (Aging Males' Symptoms Scale – шкала оценки симптомов старения мужчин), трансректальное ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Клинические данные не обрабатывались статистическими методами по причине недостаточности числа наблюдений. Приводится фактическое среднее значение показателей. В дальнейшем планируется накопление достаточного числа случаев для статистического анализа и проверки эффективности и безопасности исследуемой терапии.

Результаты. *После ЗТТ средний уровень общего тестостерона крови повысился по сравнению с исходным у пациентов, перенесших брахитерапию, с 3,4 до 18,4 нмоль/л, у пациентов, перенесших РПЭ, – с 2,7 до 15,3 нмоль/л; содержание простатспецифического антигена уменьшилось соответственно с 2,1 до 1,7 нг/мл и с 1,9 до 1,3 нг/мл. Оценка по AMS после ЗТТ снизилась по сравнению с исходной у пациентов, перенесших брахитерапию, с 43 до 20 баллов, у пациентов, перенесших РПЭ, – с 47 до 23 баллов, что свидетельствовало об изменении степени андрогенного дефицита от выраженной до слабой; оценка по IIEF повысилась соответственно с 10 до 19 баллов и с 8 до 17 баллов, что отразило изменение степени эректильной дисфункции от тяжелой до легкой.*

По данным контрольного трансректального ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии и остеосцинтиграфии не выявлено прогрессирования и рецидива опухолевого процесса.

Выводы. *У пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ возможно проведение ЗТТ, поскольку она ассоциирована с улучшением эректильной функции и уменьшением андрогенного дефицита и не приводит к рецидивам опухоли.*

Ключевые слова: *рак предстательной железы, возрастной андрогенный дефицит, заместительная терапия тестостероном, радикальная простатэктомия, брахитерапия*

Для цитирования: *Назаров Т.Х., Рычков И.В. Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):44–8.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-44-48

Substitution androgen therapy after radical treatment of prostate cancer

T.Kh. Nazarov, I.V. Rychkov

North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Introduction. *The question of safety and efficacy of hormonal therapy with androgen deficiency after successful treatment of the prostate cancer (PC) remains debatable, despite the availability of data of the lack of correlation between the level of endogenous testosterone and the risk of developing PC or even reducing the risk of testosterone replacement therapy (TRT).*

Objective: *a preliminary assessment of the possibility of using the TRT in men with androgen deficiency syndrome after radical treatment of PC – brachytherapy and radical prostatectomy (RP).*

Materials and methods. *At the bases of North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov examined 12 men aged 50 to 65 years with history localized PC (T1-2N0M0) and symptoms of androgenic deficiency: 5 patients after brachytherapy (all with T1cN0M0G$_1$) and 7 after RP (1 with T2aN0M0G$_1$, 6 with T1cN0M0G$_1$). All patients were prescribed TRT in transdermal form (1 % gel) for 15 months.*
Before and after TRT determined the total level testosterone in blood, prostate-specific antigen; was performed the evaluation of erectile dysfunction according to the IIEF (International Index of Erectile Function) and of androgen deficiency according to the AMS (Aging Males' Symptoms Scale), transrectal ultrasound, multislice computed tomography or magnetic resonance imaging and osteoscintigraphy. Clinical data were not processed by statistical methods due to insufficient number of observations. The actual average value of indicators is given. Further accumulation of sufficient number of cases for the statistical analysis and check of efficiency and safety of the investigated therapy is planned.

Results. *After TRT the average level of total testosterone increased compared to baseline in patients undergoing brachytherapy, from 3.4 to 18.4 nmol/l, in patients undergoing RP, from 2.7 to 15.3 nmol/l; the level of the prostate-specific antigen decreases from 2.1 to 1.7 ng/ml and from 1.9 to 1.3 ng/ml. Evaluation according to the AMS after TRT decreased in comparison with the initial in patients who underwent brachytherapy from 43 to 20 points, in patients who underwent RP – from 47 to 23 points, which indicated a change in the degree of androgen deficiency from severe to mild; evaluation of IIEF increased from 10 to 19 points, accordingly, and from 8 to 17 points, which reflected a change in the degree of erectile dysfunction from severe to mild. According to control transrectal ultrasound, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging, and osteoscintigraphy, there has been detected no progress and recurrence of the tumor process.*

Conclusion. *In patients with androgen deficiency syndrome after radical PC treatment, TRT is possible, since it is associated with improvement of erectile function and reduction of androgen deficiency and does not lead to relapse of the tumor.*

Key words: *prostate cancer, age-related androgen deficiency, testosterone, substitution therapy, radical prostatectomy, brachytherapy*

For citation: *Nazarov T.Kh., Rychkov I.V. Substitution androgen therapy after radical treatment of prostate cancer. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):44–8.*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) признан одним из наиболее злокачественных новообразований у мужчин в мире. Во многих странах он занимает 2-е или 3-е место в структуре онкологических заболеваний после рака легкого и рака желудка [1, 2]. После успешного лечения РПЖ, особенно на начальных стадиях, многих пациентов беспокоят симптомы дефицита тестостерона. Важно, что андрогенный дефицит не является сугубо сексуальной проблемой – он ведет к развитию других нарушений, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, уролитиаз и др. [3, 4]. Но если пациентам без онкопатологии в анамнезе можно назначать заместительную терапию тестостероном (ЗТТ) без опасений, то у пациентов с РПЖ вопрос о безопасности и эффективности применения андрогенов остается открытым.

Многие клиницисты сомневаются, назначать ли ЗТТ пациентам с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ – брахитерапии или радикальной простатэктомии (РПЭ), опасаясь того, что увеличение уровня андрогенов может вызвать прогрессию опухоли или ее рецидив. Однако результаты проспективных эпидемиологических исследований не подтвердили наличие корреляции между уровнем эндогенного тестостерона и риском развития РПЖ [2, 5]. Первые данные об этом появились более 10 лет назад. P. Stattin и соавт. в 2004 г. провели исследование типа «случай–контроль» с участием 708 мужчин с РПЖ и 2242 без РПЖ и пришли к заключению, что при росте уровня общего тестостерона в физиологическом диапазоне риск развития РПЖ статистически значимо снижается [6]. G. Severi и соавт. в 2006 г. обследовали 524 мужчины с РПЖ в возрасте 47–80 лет (средний период наблюдения 8,7 года) и 1859 случайно отобранных мужчин и констатировали, что высокий уровень тестостерона сопровождается сниженным риском агрессивного РПЖ [7]. Некоторые авторы отмечают негативные особенности течения РПЖ при низком уровне тестостерона: распространенность, инвазивность, недифференцированность и агрессивность [8, 9].

По мере накопления данных было опубликовано несколько обзоров и метаанализов по данной проблеме. Так, эпидемиологический анализ, проведенный J. Baillargeon и соавт. на основе сведений о 52 579 мужчинах с диагнозом РПЖ, не выявил ассоциации ЗТТ с повышенным риском РПЖ [10].

P. Boyle и соавт. оценивали связь между уровнем эндогенного и экзогенного тестостерона, простатспецифического антигена (ПСА) и риском РПЖ. Метаанализ проведен в соответствии с руководящими принципами PRISMA. Авторы сделали вывод о том, что РПЖ, по-видимому, не связан с эндогенным уровнем тестостерона, а ЗТТ не увеличивает уровень ПСА и риск развития РПЖ [11]. Однако в обзоре декларируется необходимость дальнейших исследований, что обусловливает актуальность данного.

Целью исследования является предварительная оценка возможности использования ЗТТ у мужчин с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ – брахитерапии и РПЭ.

Материалы и методы

На базах ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России под нашим наблюдением находились 12 мужчин в возрасте от 50 до 65 лет с локализованным РПЖ (T1-2N0M0) в анамнезе и синдромом андрогенного дефицита: 5 пациентов после брахитерапии (все с $T1cN0M0G_1$) и 7 после РПЭ (1 с $T2aN0M0G_1$, 6 с $T1cN0M0G_1$). Всем пациентам назначена ЗТТ в течение 15 мес. Учитывая преимущества и недостатки ЗТТ у данной категории пациентов, мы отказались от препаратов с пролонгированным действием и использовали трансдермальную форму (1 % гель), которая позволяла в любой момент прекратить терапию.

До и после ЗТТ определен уровень общего тестостерона крови, ПСА; проведены оценка эректильной дисфункции по IIEF (International Index of Erectile Function – международный индекс эректильной функции) и андрогенного дефицита по AMS (Aging Males' Symptoms Scale – шкала оценки симптомов старения мужчин), трансректальное ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Статистический анализ полученных клинических данных не выполнялся из-за недостаточности количества наблюдений. Приводится фактическое среднее значение показателей. В дальнейшем планируется накопление достаточного числа случаев для статистического анализа и проверки эффективности и безопасности исследуемой терапии.

Результаты и обсуждение

До начала ЗТТ все пациенты предъявляли жалобы, характерные для возрастного андрогенного дефицита: на снижение либидо и нарушение эрекции, повышенную утомляемость, ухудшение настроения и памяти, раздражительность, беспокойство и периодическое повышение артериального давления.

Все пациенты ЗТТ переносили удовлетворительно. После ЗТТ средний уровень общего тестостерона крови повысился по сравнению с исходным у пациентов, перенесших брахитерапию, с 3,4 до 18,4 нмоль/л, у пациентов, перенесших РПЭ, – с 2,7 до 15,3 нмоль/л; содержание ПСА уменьшилось соответственно с 2,1 до 1,7 нг/мл и с 1,9 до 1,3 нг/мл (рис. 1).

Оценка по AMS после ЗТТ снизилась по сравнению с исходной у пациентов, перенесших брахитерапию, с 43 до 20 баллов, у пациентов, перенесших РПЭ, – с 47 до 23 баллов, что свидетельствовало об изменении степени андрогенного дефицита от выраженной до слабой; оценка по IIEF повысилась соответственно с 10 до 19 баллов и с 8 до 17 баллов, что отразило изменение степени эректильной дисфункции от тяжелой до легкой (рис. 2).

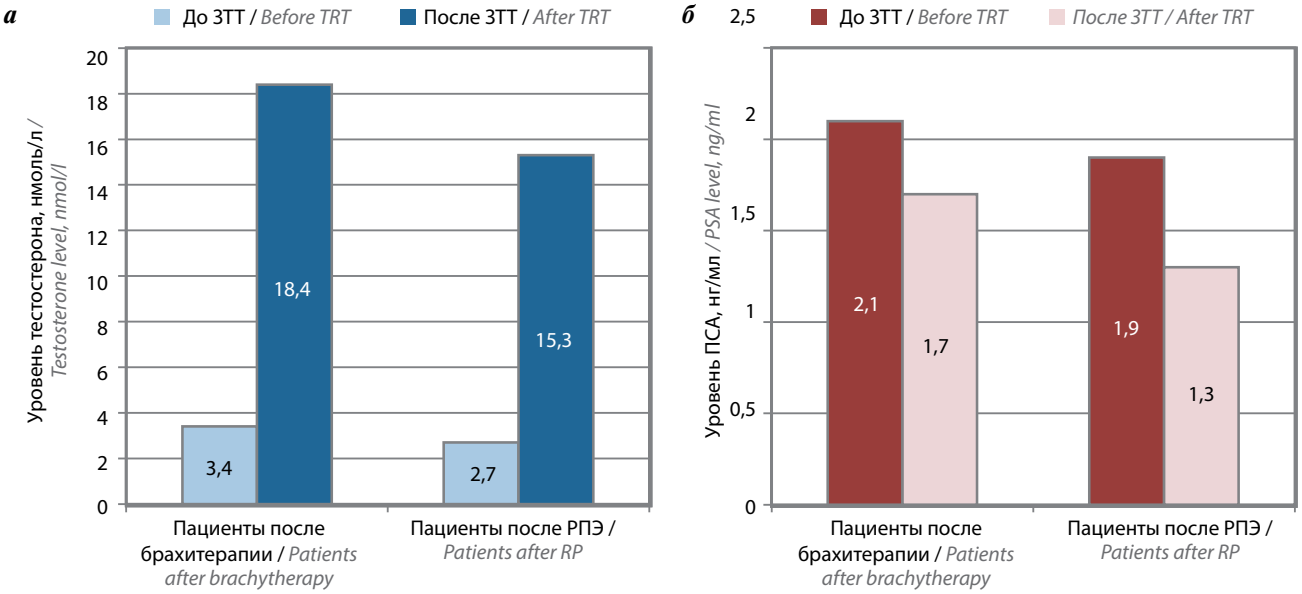


Рис. 1. *Уровень общего тестостерона (а) и простатспецифического антигена (б) в крови до и после заместительной терапии тестостероном у пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения рака предстательной железы. Здесь и на рис. 2: ЗТТ – заместительная терапия тестостероном, ПСА – простатспецифический антиген, РПЭ – радикальная простатэктомия*

Fig. 1. *Total testosterone (a) and prostate-specific antigen (б) level in the blood before and after testosterone replacement therapy in patients with the androgen deficiency syndrome after radical treatment of prostate cancer. Here and in Fig. 2: TRT – testosterone replacement therapy, PSA – prostate-specific antigen, RP – radical prostatectomy*

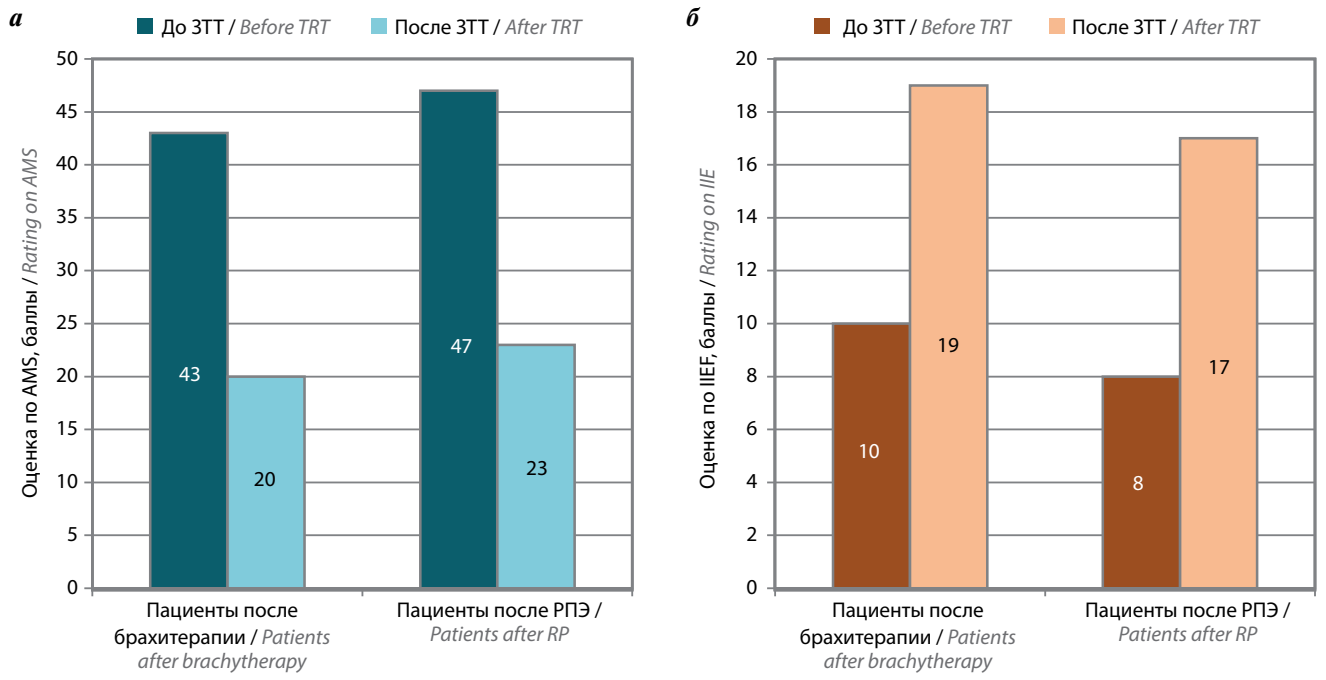


Рис. 2. *Оценка по AMS (а) и по IIEF (б) до и после заместительной терапии тестостероном у пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения рака предстательной железы*

Fig. 2. *Evaluation by AMS (a) and IIEF (б) before and after testosterone replacement therapy in patients with androgen deficiency syndrome after radical treatment of prostate cancer*

В период наблюдения у всех пациентов по данным контрольного трансректального ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии и остеосцинтиграфии не наблюдалось прогрессирования и рецидива опухолевого процесса. Все пациенты отмечали уменьшение жалоб, улучшение половой функции и качества жизни в целом.

Полученные нами данные хорошо согласуются с данными других исследователей. В зарубежной литературе имеются сообщения о безопасности ЗТТ у пациентов после радикального лечения РПЖ. В частности, A. Morales и соавт. еще в 2009 г. сообщили о положительных результатах применения ЗТТ в течение 14,5 мес у 5 мужчин в возрасте 51–80 лет с синдромом андрогенной недостаточности после дистанционной лучевой терапии локализованного РПЖ [1]. В этом же году M. Khera опубликовал аналогичное сообщение об эффективности ЗТТ, которая применялась в течение 36 мес у 57 мужчин в возрасте 53–83 лет после РПЭ [12]. Автор пришел к выводу, что ЗТТ повышает уровень сывороточного тестостерона без изменения уровня ПСА, и, главное, это сопровождается у всех пациентов исчезновением симптомов возрастного андрогенного дефицита.

Y. Cui и соавт. выполнили метаанализ всех опубликованных рандомизированных контролируемых исследований лечения тестостероном гипогонадизма по базам Medline, Embase и Cochrane Controlled Trials. Он показал, что независимо от метода введения тестостерона ЗТТ не способствует развитию или прогрессированию РПЖ, но эти выводы касаются краткосрочных курсов ЗТТ [13]. Систематический обзор и метаанализ, проведенные D.Y. Kang, H.J. Li на материалах Medline, Cochrane Library, Embase и Google Scholar, также позволяют с большой долей уверенности утверждать, что ЗТТ не увеличивает уровень ПСА у мужчин, получающих лечение гипогонадизма [14].

Итак, главным критерием эффективности ЗТТ является изменение уровня ПСА и тестостерона, оценки по AMS и IIEF. До ЗТТ необходимо тщательно обследовать пациентов, успешно прошедших радикальное лечение по поводу локализованного РПЖ. ЗТТ должна проводиться у пациентов с крайне низким риском рецидива онкологического процесса. Пациенты должны быть осведомлены о преимуществах и недостатках лечения.

Выводы

У пациентов с синдромом андрогенной недостаточности после радикального лечения РПЖ возможно проведение ЗТТ, поскольку она ассоциирована с улучшением эректильной функции и уменьшением андрогенного дефицита и не приводит к рецидивам опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Morales A., Black A.M., Emerson L.E. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. BJU Int 2009;103(1):62–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07882.x. PMID: 18671790.
2. Tubaro A. Testosterone and prostate cancer. Eur Urol 2007;51(2):293–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.048. PMID: 17034931.
3. Новиков А.И., Назаров Т.Х. Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы. В сб.: XII съезд Российского общества урологов: материалы. М., 2012. С. 341. [Novikov A.I., Nazarov T.Kh. Androgen replacement therapy after radical treatment of prostate cancer. In: XII Congress of the Russian Society of Urologists. Moscow, 2012. Pp. 341. (In Russ.)].
4. Nazarov T., Magidov S., Ahmedov M. Androgen deficiency and formation kidney stone in men. 2nd Meeting of the EAU Section of Urolithiasis. Copenhagen, 2013. Pp. 59.
5. Parsons J.K., Carter H.B., Platz E.A. et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(9):2257–60. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0715. PMID: 16172240.
6. Stattin P., Lumme S., Tenkanen L. et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. Int J Cancer 2004;108(3):418–24. DOI: 10.1002/ijc.11572. PMID: 14648709.
7. Severi G., Morris H.A., MacInnis R.J. et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(1):86–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0633. PMID: 16434592.
8. Imamoto T., Suzuki H., Fukasawa S. et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2005;47(3):308–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.003. PMID: 15716191.
9. Isom-Batz G., Bianco F.J., Kattan M.W. et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. J Urol 2005;173(6):1935–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000158040.33531.e7. PMID: 15879785. PMCID: PMC1855287.
10. Baillargeon J., Kuo Y.F., Fang X. et al. Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer. J Urol 2015;194(6):1612–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.099. PMID: 26066403.
11. Boyle P., Koechlin A., Bota M. et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. BJU Int 2016;118(5):731–41. DOI: 10.1111/bju.13417. PMID: 26779889.
12. Khera M. Androgens and erectile function: a case for early androgen use in postprostatectomy hypogonadal men. J Sex Med 2009;6(3):234–8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01159.x. PMID: 19207279.
13. Cui Y., Zong H., Yan H. et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014;17(2):132–43. DOI: 10.1038/pcan.2013.60. PMID: 24445948.
14. Kang D.Y., Li H.J. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(3):e410. DOI: 10.1097/MD.0000000000000410. PMID: 25621688. PMCID: PMC4602637.

Вклад авторов

Т.Х. Назаров: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Рычков: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

T.Kh. Nazarov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.V. Rychkov: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

Т.Х. Назаров: https://orcid.org/0000-0001-9644-720X
И.В. Рычков: https://orcid.org/0000-0001-9120-6896

ORCID of authors

T.Kh. Nazarov: https://orcid.org/0000-0001-9644-720X
I.V. Rychkov: https://orcid.org/0000-0001-9120-6896

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята в печать:** 16.01.2018.

Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Симптомы со стороны нижних мочевых путей, вызванные аденомой предстательной железы: результаты лечения в зависимости от андрогенного статуса

О.И. Братчиков[1], И.А. Тюзиков[2], Е.А. Шумакова[1], С.О. Артищев[1]

[1]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;
[2]Клиника профессора Калинченко; Россия, 127015 Москва, ул. Бутырская, 4, стр. 2

***Контакты:** Олег Иванович Братчиков bratov45@mail.ru*

***Цель исследования** – изучить и сравнить влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и объем остаточной мочи у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей, вызванными аденомой предстательной железы (СНМП/АПЖ), в зависимости от их андрогенного статуса.*
***Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ влияния на объем предстательной железы и объем остаточной мочи различных режимов фармакотерапии: монотерапии α_1-адреноблокатором (n = 40), ингибитором 5α-редуктазы (n = 35), растительным препаратом (n = 30), комбинированной терапии α_1-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы (n = 40) у мужчин с СНМП/АПЖ с неуточненным андрогенным статусом, а также комбинированной терапии α_1-адреноблокатором, ингибитором 5α-редуктазы и тестостерона ундеканоатом (n = 42) у мужчин с СНМП/АПЖ и возрастным андрогенным дефицитом в течение 24 мес. Общее число пациентов составило 187 человек (средний возраст 65,3 ± 3,2 года).*
***Результаты.** В рутинной практике без учета андрогенного статуса больных наиболее выраженное уменьшение объема предстательной железы по сравнению с исходным (на 26,6 %) достигнуто через 24 мес монотерапии ингибитором 5α-редуктазы (p <0,05). На фоне монотерапии α_1-адреноблокатором за 24 мес произошел, наоборот, прирост среднего объема предстательной железы на 8,2 % (p <0,05), а в группе монотерапии растительным препаратом – на 1,1 %. Средний объем остаточной мочи на фоне монотерапии α_1-адреноблокатором уменьшился за 24 мес на 35,4 %, на фоне монотерапии ингибитором 5α-редуктазы – на 56,2 %, а на фоне монотерапии растительным препаратом – на 8,6 % (p <0,05).*
Комбинированная терапия с использованием тестостерона ундеканоата у мужчин с СНМП/АПЖ и андрогенным дефицитом оказывала достоверно более выраженное позитивное влияние на объем предстательной железы и объем остаточной мочи по сравнению со стандартной комбинированной терапией без учета андрогенного статуса пациентов (p <0,05).
***Выводы.** Дополнительное позитивное влияние андрогенозаместительной терапии на объем предстательной железы и объем остаточной мочи позволяет существенно уменьшить проявления инфравезикальной обструкции.*

***Ключевые слова:** симптомы со стороны нижних мочевых путей, аденома предстательной железы, возрастной андрогенный дефицит, гипогонадизм, фармакотерапия, тестостерона ундеканоат, объем предстательной железы, остаточная моча*

***Для цитирования:** Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А., Артищев С.О. Симптомы со стороны нижних мочевых путей, вызванные аденомой предстательной железы: результаты лечения в зависимости от андрогенного статуса. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):45–56.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-45-56

Lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: results of treatment depending on androgen status

O.I. Bratchikov[1], I.A. Tyuzikov[2], E.A. Shumakova[1], S.O. Artishchev[1]

[1]Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Karla Marksa St., Kursk 305041, Russia;
[2]Clinic of Professor Kalinchenko; 4/2 Butyrskaya St., Moscow 127015, Russia

***Objective** is to study and compare the effect of different regimes of drug therapy on prostate volume and residual urine volume in men with lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH), depending on their androgenic status.*
***Materials and methods.** Carried out a comparative analysis of the effect on the prostate volume and the residual urine volume of different pharmacotherapy regimes (monotherapy α_1-blocker (n = 40), inhibitor of 5α-reductase (n = 35), herbal medicine (n = 30), combination therapy, α_1-blocker and inhibitor of 5α-reductase (n = 40)) in men with LUTS/BPH with unspecified androgen status, as well as combination therapy of α_1-blocker, 5α-reductase inhibitor and testosterone undecanoate (n = 42) in men with LUTS/BPH and androgen deficiency within 24 months. The total number of patients was 187 (mean age 65.3 ± 3.2 yrs).*

Results. *In routine practice, without taking into account the androgenic status of patients, the most pronounced reduction in prostate volume compared to the initial (by 26.6 %) was achieved through 24 months of monotherapy with 5α-reductase inhibitor ($p < 0.05$). Against the background of monotherapy α_1-blocker for 24 months there was, on the contrary, an increase in the average volume of the prostate gland by 8.2 % ($p < 0.05$), and in the group of monotherapy with herbal medicine – by 1.1 %. The average of residual urine volume against the background of monotherapy α_1-blocker decreased in 24 months by 35.4 %, in groups of monotherapy with inhibitor of 5α-reductase by 56.2 % and with herbal preparation – by 8.6 % ($p < 0.05$).*

Combined therapy with the use of testosterone undecanoate in men with LUTS/BPH and androgen deficiency had a significantly more positive effect on prostate volume and residual urine volume compared to standard combination therapy, excluding androgen status of patients ($p < 0.05$).

Conclusion. *The additional positive effect of androgen replacement therapy on prostate volume and residual urine volume can significantly reduce the manifestations of infravesical obstruction.*

Key words: *lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, androgen deficiency, hypogonadism, pharmacotherapy, testosterone undecanoate, prostate volume, residual urine*

For citation: *Bratchikov O.I., Tyuzikov I.A., Shumakova E.A., Artishchev S.O. Lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: results of treatment depending on androgen status. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):45–56.*

Введение

Новое понимание ключевой роли возрастного андрогенного дефицита (ВАД) в нарушении нормального анатомо-функционального состояния мочевого пузыря и предстательной железы привело сегодня к переоценке места препаратов тестостерона в терапии симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП), вызванных аденомой предстательной железы (АПЖ), что отразилось в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [1].

Накопленный в настоящее время клинический опыт применения препаратов тестостерона свидетельствует о позитивном влиянии коррекции ВАД на морфометрические параметры предстательной железы и эвакуаторную функцию мочевого пузыря у мужчин с СНМП/АПЖ на фоне ВАД [2–10]. Так, A. Haider и соавт. показали, что оценка по международной шкале симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostatic Symptoms Scale, IPSS) и объем остаточной мочи существенно уменьшаются после 9 мес лечения тестостерона ундеканоатом у мужчин с СНМП [11]. По данным других авторов, андрогенозаместительная терапия (АЗТ) не только уменьшает выраженность СНМП, но и увеличивает максимальную емкость мочевого пузыря, снижая выраженность инфравезикальной обструкции [12]. Y.H. Ko и соавт. сделали вывод о безопасности и эффективности АЗТ в отношении симптомов накопления и опорожнения при АПЖ, так как в течение всего периода терапии не отмечалось клинического прогрессирования АПЖ, не было зафиксировано ни одного случая острой задержки мочеиспускания или обострения инфекции мочевых путей и не возникло ни одного показания к хирургическому лечению АПЖ [13]. В отечественной литературе наблюдается определенный дефицит аналогичных зарубежным данных о влиянии АЗТ на объем предстательной железы и объем остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса.

Цель исследования – изучить и сравнить влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и объем остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса.

Материалы и методы

На базе клиники урологии Курского государственного медицинского университета и Клиники профессора Калинченко в 2015–2017 гг. проведено комплексное обследование и консервативное лечение 187 мужчин с СНМП/АПЖ (средний возраст 65,3 ± 3,2 года). Длительность анамнеза СНМП/АПЖ составляла от 3 до 10 лет (в среднем 5,6 ± 0,5 года).

Критерии включения в исследование:

- возраст 60 лет и старше;
- наличие СНМП легкой и средней степени выраженности (оценка по IPSS 0–19 баллов);
- отсутствие показаний к хирургическому лечению СНМП/АПЖ;
- объем остаточной мочи <100 мл;
- отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и промежности;
- отсутствие неврологических заболеваний с поражением органов малого таза;
- отказ от приема медикаментов, способных воздействовать на мочевой пузырь и/или предстательную железу, не менее чем за 6 мес до начала исследования;
- отсутствие указаний на прием препаратов тестостерона в течение не менее чем 6 мес до начала исследования;

– уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) крови <4 нг/мл.

Критерий исключения: уровень общего ПСА крови >4 нг/мл.

Комплексное обследование начинали с предварительного анкетирования по 2 валидным опросникам – IPSS и шкале оценки симптомов старения мужчин (Aging Males' Symptoms Scale, AMS). После анкетирования проводили физикальное урологическое обследование, которое включало оценку характера лобкового оволосения, осмотр и пальпацию органов мошонки и полового члена, а также пальцевое ректальное исследование предстательной железы по общепринятым методикам. Выполняли ультразвуковое сканирование предстательной железы и мочевого пузыря ректальным биплановым датчиком с частотой от 5,5 до 7 МГц (ультразвуковой аппарат Ultramark-9 (ATL Ultrasound (Philips), Германия)) и измерение объема предстательной железы и наличия остаточной (резидуальной) мочи (ультразвуковой комплекс Logiq 500 Pro Series (General Electric, США)).

Для постановки диагноза ВАД пациентов анкетировали по AMS и исследовали уровень гормонов. Суммарная оценка по AMS 17–26 баллов указывала на то, что у мужчины нет клинических симптомов ВАД; 27–36 баллов – на наличие слабо выраженных симптомов ВАД; 37–49 баллов – на среднетяжелый ВАД; при сумме более 50 баллов у пациента может быть заподозрен тяжелый клинический ВАД. Уровень общего тестостерона определяли в утренней порции венозной крови, полученной натощак из локтевой вены утром с 7:00 до 11:00. За нижнюю границу нормального значения принимали уровень 3,46 нг/мл. Для исключения рака предстательной железы определяли уровень общего ПСА в сыворотке крови методом гетерогенного двухступенчатого иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов Enzymun-Test PSA (Boehringer Mannheim, Германия).

Для фармакологической коррекции СНМП/АПЖ применяли препараты различных фармакологических групп, рекомендованных в настоящее время для лечения больных с СНМП/АПЖ: α_1-адреноблокаторы, ингибиторы 5α-редуктазы, препараты растительного происхождения и их комбинации.

Из 187 пациентов, вошедших в исследование, монотерапия была назначена 105 (56,1 %); комбинированная терапия – 82 (43,9 %). В группе монотерапии α_1-адреноблокатор (тамсулозин по 0,4 мг/сут ежедневно) получали 40 (38,1 %) из 105 пациентов, ингибитор 5α-редуктазы (дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно) – 35 (33,3 %) из 105, растительный комплекс (пермиксон по 320 мг/сут ежедневно) – 30 (28,6 %) из 105.

В группе комбинированной терапии у 40 (48,8 %) из 82 больных применяли стандартную комбинацию α_1-адреноблокатора (тамсулозин по 0,4 мг/сут ежедневно) и ингибитора 5α-редуктазы (дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно). У 42 (51,2 %) из 82 пациентов перед назначением медикаментозного лечения была проведена клиническая и лабораторная оценка андрогенного статуса, в ходе которой у них был выявлен ВАД, поэтому им была назначена комбинация α_1-адреноблокатора и ингибитора 5α-редуктазы (тамсулозин по 0,4 мг/сут + дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно) с тестостерона ундеканоатом (внутримышечно по 1000 мг 1 раз в 12 нед).

Таким образом, 145 пациентов с СНМП/АПЖ не получали препаратов тестостерона, а 42 пациента дополнительно проходили АЗТ для ликвидации имевшихся у них симптомов ВАД.

Независимо от схемы фармакотерапии лечение во всех группах проводили в течение 24 мес с периодическим мониторингом через 3, 6, 12 и 24 мес.

За критерии эффективности фармакотерапии приняли динамику объема предстательной железы и объема остаточной (резидуальной) мочи, определявшихся ультразвуковым методом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на IBM-PC с использованием программы Statistica for Windows v. 6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, анализ зависимости между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r-критерий Пирсона). Различия считали статистически значимыми при уровне p <0,05.

Результаты и обсуждение

Монотерапия α_1-адреноблокатором в течение 24 мес не оказывала статистически значимого влияния на объем предстательной железы у пациентов с СНМП/АПЖ с неуточненным андрогенным статусом. Более того, через 12 мес терапии средний объем предстательной железы достоверно увеличился на 3,5 %, а к концу курса (через 24 мес) – на 8,2 % по сравнению с исходным, что свидетельствовало о прогрессировании АПЖ и подтверждало, что данная группа препаратов применима лишь для симптоматического лечения при СНМП/АПЖ (p <0,05) (табл. 1).

Аналогичная, но менее выраженная динамика объема предстательной железы наблюдалась у больных с СНМП/АПЖ с неуточненным андрогенным статусом, получавших монотерапию растительным препаратом: через 6 мес средний объем железы увеличился на 2,5 %, хотя через 12 мес прирост составил уже не более 1,2 %, а к концу монотерапии средний объем предстательной железы оказался всего на 1,1 % больше, чем до начала лечения (см. табл. 1), и эти различия были статистически незначимыми (p = 0,1).

Наиболее выраженное положительное влияние на объем предстательной железы у больных с СНМП/АПЖ с неуточненным андрогенным статусом оказывала

монотерапия ингибитором 5α-редуктазы. Средний объем предстательной железы прогрессивно и статистически значимо (p <0,05) уменьшался на протяжении всего периода приема препарата: через 12 мес – на 16,2 %, а через 24 мес – на 26,6 % по сравнению с исходным (см. табл. 1).

Комбинированная терапия α_1-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы (n = 40) оказывала менее выраженный положительный эффект на морфометрические параметры АПЖ: объем предстательной железы уменьшился только на 12,8 % через 24 мес лечения, что достоверно хуже, чем результат монотерапии ингибитором 5α-редуктазы у мужчин с неуточненным андрогенным статусом (26,6 %) (p <0,05). Однако добавление к комбинированной терапии препаратов тестостерона ундеканоата у мужчин с СНМП/АПЖ и ВАД (n = 42) приводило к существенному снижению объема предстательной железы к концу лечения – на 25,4 %, что сопоставимо с результатами монотерапии ингибитором 5α-редуктазы у мужчин с неуточненным андрогенным статусом. Разнонаправленное влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы сопровождалось разнонаправленным влиянием и на объем остаточной мочи, отражающий степень компенсации/декомпенсации детрузора мочевого пузыря (табл. 2).

Из всех режимов фармакотерапии достоверно лучше нормализовала объем остаточной мочи комбинированная терапия α_1-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы у пациентов с СНМП/АПЖ с неуточненным андрогенным статусом и комбинированная терапия с назначением тестостерона ундеканоата у пациентов с СНМП/АПЖ и ВАД (p <0,05). Особенно велики были различия с теми пациентами, которые получали монотерапию растительным препаратом и у которых уменьшение объема остаточной мочи и объема предстательной железы оказалось минимальным и статистически не значимым по сравнению с исходными значениями (p = 0,1).

Таблица 1. *Динамика среднего объема предстательной железы в течение 24 мес на фоне различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей, вызванными аденомой предстательной железы, n = 187, M ± m, см³*

Table 1. *Dynamics of the average volume of the prostate gland for 24 months against the background of various pharmacotherapy regimens in men with the lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia, M ± m, sm³*

Режим терапии Mode of therapy	До лечения Before treatment	Через 3 мес After 3 months	Через 6 мес After 6 months	Через 12 мес After 12 months	Через 24 мес After 24 months
Пациенты с неуточненным андрогенным статусом *Patients with unspecified androgenic status*					
Монотерапия α_1-адреноблокатором, n = 40 Monotherapy with α_1-blocker	74,00 ± 2,70	74,20 ± 2,50 (+0,3 %)	75,20 ± 2,38 (+1,6 %)	76,60 ± 2,42 (+3,5 %)	80,10 ± 2,90* (+8,2 %)
Монотерапия ингибитором 5α-редуктазы, n = 35 Monotherapy with inhibitor 5α-reductase	68,50 ± 2,03	65,20 ± 2,31 (–4,8 %)	60,00 ± 2,48* (–12,4 %)	57,40 ± 2,75* (–16,2 %)	50,30 ± 2,93* (–26,6 %)
Монотерапия растительным препаратом, n = 30 Monotherapy with a herbal preparation	68,50 ± 3,70	69,20 ± 3,95 (+1,0 %)	70,20 ± 3,92 (+2,5 %)	69,30 ± 4,32 (+1,2 %)	68,30 ± 4,32 (+1,1 %)
Комбинированная терапия α_1-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы, n = 40 Combination therapy with α_1-blocker and inhibitor 5α-reductase	70,10 ± 2,69	70,00 ± 2,91 (–0,1 %)	68,80 ± 3,09 (–1,9 %)	64,20 ± 3,10 (–8,4 %)	61,10 ± 3,15 (–12,8 %)
Пациенты с возрастным андрогенным дефицитом *Patients with age androgen deficiency*					
Комбинированная терапия α_1-адреноблокатором, ингибитором 5α-редуктазы и тестостерона ундеканоатом, n = 42 Combination therapy with α_1-blocker, inhibitor 5α-reductase and testosterone undecanoate	70,10 ± 2,69	65,00 ± 2,91 (–3,1 %)	61,80 ± 3,09 (–6,9 %)	54,20 ± 3,10 (–16,4 %)	52,80 ± 3,59 (–25,4 %)

Примечание. *В скобках указан относительный прирост показателя.*
**Различия статистически значимы при сравнении показателей с исходным значением (p <0,05).*
Note. *The relative increase of the indicator is indicated in brackets.*
**Differences are statistically significant when comparing indicators with the original value (p <0.05).*

Таблица 2. *Динамика среднего объема остаточной мочи в течение 24 мес на фоне различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей, вызванными аденомой предстательной железы, n = 187, M ± m, мл*

Table 2. *Dynamics of the average residual urine volume for 24 months against the background of various pharmacotherapy regimens and without its enabling in men with lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia, M ± m, ml*

Режим терапии Mode of therapy	До лечения Before treatment	Через 3 мес After 3 months	Через 6 мес After 6 months	Через 12 мес After 12 months	Через 24 мес After 24 months
Пациенты с неуточненным андрогенным статусом *Patients with unspecified androgenic status*					
Монотерапия α_1-адреноблокатором, $n = 40$ Monotherapy with α_1-blocker	65,00 ± 4,47	50,00 ± 4,47* (–23,0 %)	49,00 ± 4,82 (–24,6 %)	38,00 ± 4,95* (–41,5 %)	42,00 ± 4,52* (–35,4 %)
Монотерапия ингибитором 5α-редуктазы, $n = 35$ Monotherapy with inhibitor 5α-reductase	64,00 ± 4,40	55,00 ± 5,00 (–14 %)	40,00 ± 3,90* (–37,5 %)	30,00 ± 3,63* (–53,1 %)	28,00 ± 3,50* (–56,2 %)
Монотерапия растительным препаратом, $n = 30$ Monotherapy with a herbal preparation	64,10 ± 4,22	66,00 ± 6,20 (+3,0 %)	61,90 ± 5,48 (–3,4 %)	58,70 ± 4,93 (–8,4 %)	56,70 ± 4,40 (–8,6 %)
Комбинированная терапия α_1-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы, $n = 40$ Combination therapy with α_1-blocker and inhibitor 5α-reductase	92,00 ± 5,24	79,00 ± 5,52* (–14 %)	73,60 ± 5,52* (–20 %)	60,00 ± 6,04* (–34,8 %)	52,40 ± 6,24* (–43 %)
Пациенты с возрастным андрогенным дефицитом *Patients with age androgen deficiency*					
Комбинированная терапия α_1-адреноблокатором, ингибитором 5α-редуктазы и тестостерона ундеканоатом, $n = 42$ Combination therapy with α_1-blocker, inhibitor 5α-reductase and testosterone undecanoate	92,00 ± 5,24	77,00 ± 5,52* (–18 %)	70,60 ± 5,52* (–25 %)	60,00 ± 6,04* (–38,8 %)	42,10 ± 6,99* (–54,8 %)

Примечание. *В скобках указан относительный прирост показателя.*
**Различия статистически значимы при сравнении показателей с исходным значением ($p < 0,05$).*
Note. *The relative increase of the indicator is indicated in brackets.*
**Differences are statistically significant when comparing indicators with the original value ($p < 0.05$).*

Полученные нами данные о влиянии различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и объем остаточной мочи в целом соответствуют результатам крупных рандомизированных клинических исследований, в ходе которых, однако, обычно не оценивался андрогенный статус пациентов. Наше исследование дополнительно показало, что при наличии нераспознанного ВАД эффективность даже самых проверенных комбинаций лекарственных препаратов существенно снижается за счет увеличения размеров предстательной железы на фоне лечения, что не позволяет оказывать полноценную фармакотерапевтическую помощь целому ряду пациентов с СНМП/АПЖ.

Комбинированная терапия с использованием препарата тестостерона ундеканоата при наличии ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ обладала достоверно более выраженным, быстрым и устойчивым позитивным влиянием на такие объективные характеристики выраженности СНМП/АПЖ, как объем предстательной железы и объем остаточной мочи, по сравнению со стандартной комбинированной терапией только α_1-адреноблокаторами и ингибиторами 5α-редуктазы у пациентов с неуточненным андрогенным статусом ($p < 0,05$) (рис. 1, 2).

Результаты проведенного исследования также позволили сделать вывод о том, что выраженное дополнительное позитивное влияние АЗТ на динамику объема предстательной железы и объема остаточной мочи является одной из важнейших целей применения лекарственных препаратов при СНМП/АПЖ у мужчин с ВАД, так как позволяет быстро и существенно уменьшить проявления инфравезикальной обструкции, степень выраженности которой является независимым предиктором прогрессирования СНМП/АПЖ, повышающим риск развития осложненных СНМП/АПЖ.

Заключение

Наличие нераспознанного ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ оказывает негативное влияние на такие важные

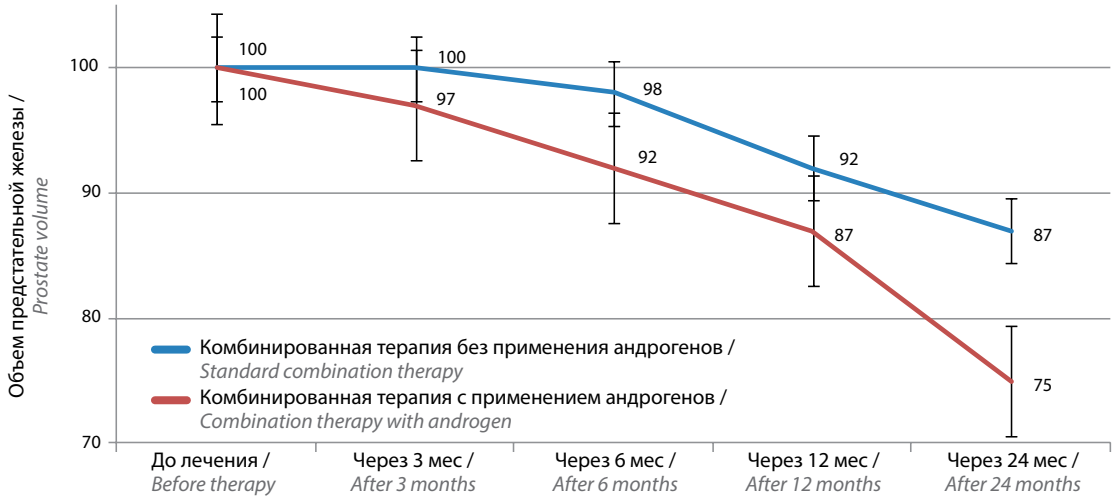


Рис. 1. *Динамика объема предстательной железы в ходе комбинированной терапии с включением тестостерона ундеканоата и без его включения у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей, вызванными аденомой предстательной железы*
Примечание. *Данные приведены в относительных величинах (в % к исходному уровню)*

Fig. 1. *Dynamics of the prostate volume during combined therapy with the inclusion of testosterone undecanoate and without its enabling in men with lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia*
Note. *The data are given in relative values (in % to the initial level)*

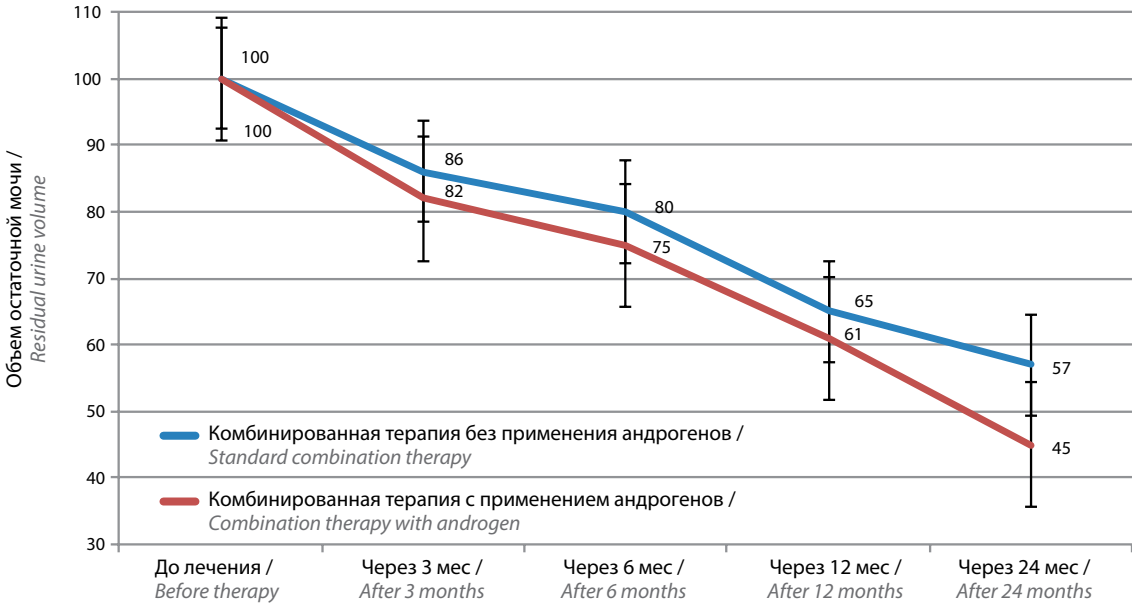


Рис. 2. *Динамика объема остаточной мочи в ходе комбинированной терапии с включением тестостерона ундеканоата и без его включения у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей, вызванными аденомой предстательной железы*
Примечание. *Данные приведены в относительных величинах (в % к исходному уровню)*

Fig. 2. *Dynamics of the residual urine volume during combined therapy with the inclusion of testosterone undecanoate and without its enabling in men with lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia*
Note. *The data are given in relative values (in % to the initial level)*

параметры прогрессирования СНМП/АПЖ, как объем предстательной железы и объем остаточной мочи, поэтому стандартная терапия рекомендованными препаратами высокого уровня доказательности в ряде случаев оказывается недостаточно эффективной, что было показано нами при сравнительном анализе результатов комбинированной терапии с включением тестостерона ундеканоата и без его включения у мужчин с СНМП/АПЖ и ВАД. Коррекция ВАД с помощью АЗТ позволяет улучшить конечные результаты длительной терапии СНМП/АПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guideline on Management of Male Low Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2013. 74 p.
2. Братчиков О.И., Шумакова Е.А., Шукри Мохаммед А.А. и др. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2011;(3):34–41. [Bratchikov O.I., Shumakova E.A., Shukri Mokhammed A.A. et al. Optimization of methods of medicamentous treatment of patients with the benign prostatic hyperplasia. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health" 2011;(3):34–41. (In Russ.)].
3. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А. и др. Клинико-эпидемиологические корреляции возрастного андрогенного дефицита и СНМП/АПЖ у мужчин. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2014;(4):40–5. [Bratchikov O.I., Tyuzikov I.A., Shumakova E.A. et al. Clinical and epidemiological correlations of late-onset androgen deficiency and LUTS/BPH in men. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health" 2014;(4):40–5. (In Russ.)].
4. Попков В.М., Братчиков О.И., Блюмберг Б.И. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточного обновления и эндокринных клеток при заболеваниях предстательной железы. Тихоокеанский медицинский журнал 2011;(1):29–33. [Popkov V.M., Bratchikov O.I., Bloomberg B.I. Clinical and diagnostic role of cell renovation markers and endocrine cells in case of prostate gland diseases. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2011;(1):29–33. (In Russ.)].
5. Shigehara K., Sugimoto K., Konaka H. et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. Aging Male 2011;14(1):53–8. DOI: 10.3109/13685538.2010.518178. PMID: 21171937.
6. Pearl J.A., Berhanu D., François N. et al. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. J Urol 2013;190(5):1828–33.
7. Jarvis T.R., Chughtai B., Kaplan S.A. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. Asian J Androl 2015;17(2): 212–6. DOI: 10.4103/1008-682X.140966. PMID: 25337845. PMCID: PMC4650459.
8. Lee J.H., Kim Y., Park Y.W. et al. 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. DOI: 10.1111/jsm.12489. PMID: 24612680.
9. Vignozzi L., Rastrelli G., Corona G. et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? J Endocrinol Invest 2014;37(4):313–22. DOI: 10.1007/s40618-014-0051-3. PMID: 24458832.
10. Cooper L.A., Page S.T. Androgens and prostate disease. Asian J Androl 2014;16(2):248–55.
11. 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(1):7–13. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00880.x. PMID: 19143723.
12. 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. DOI: 10.1080/13685530802290438. PMID: 18821291.
13. Ko Y.H., Moon du G., Moon K.H. Testosterone replacement alone for testosterone deficiency syndrome improves moderate lower urinary tract symptoms: one year follow-up. World J Mens Health 2013;31(1):47–52. DOI: 10.5534/wjmh.2013.31.1.47. PMID: 23658865. PMCID: PMC3640152.

Вклад авторов
О.И. Братчиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
И.А. Тюзиков: получение данных для анализа;
Е.А. Шумакова: написание текста рукописи;
С.О. Артищев: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
O.I. Bratchikov: developing the research design, analysis of the obtained data;
I.A. Tyuzikov: obtaining data for analysis;
E.A. Shumakova: article writing;
S.O. Artishchev: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов
О.И. Братчиков: https://orcid.org/0000-0002-0906-9851
И.А. Тюзиков: https://orcid.org/0000-0001-6316-9020
С.О. Артищев: https://orcid.org/0000-0003-1321-4617
ORCID of authors
O.I. Bratchikov: https://orcid.org/0000-0002-0906-9851
I.A. Tyuzikov: https://orcid.org/0000-0001-6316-9020
S.O. Artishchev: https://orcid.org/0000-0003-1321-4617

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Сравнение эффективности различных схем лечения с применением абиратерона ацетата и доцетаксела у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

А.В. Кондрашина, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, Г.Е. Крупинов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: *Анна Викторовна Кондрашина Kondrashina.ann@yandex.ru*

Введение. *В последнее время в связи с прогрессивным увеличением распространенности кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КРРПЖ) все более остро встает вопрос о последовательности назначения лекарственных препаратов.*
Цель исследования *– сравнить эффективность различных схем лечения КРРПЖ с применением абиратерона ацетата и доцетаксела.*
Материалы и методы. *В исследование включены 83 пациента с КРРПЖ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от последовательности назначения абиратерона ацетата и доцетаксела.*
Результаты. *Различия в уровне 2-летней выживаемости были статистически незначимыми (73,2 % в 1-й группе, 69 % во 2-й группе), а 3-летняя выживаемость статистически значимо различалась: в 1-й группе – 29,3 %, во 2-й группе – 16,7 % (p <0,05). Ввиду малой продолжительности исследования 5-летняя выживаемость не оценивалась. Среднее значение общей выживаемости при назначении сначала доцетаксела, а затем абиратерона ацетата составило 32 мес, при обратной схеме (абиратерона ацетат, затем доцетаксел) – 27 мес (p = 0,01).*
Заключение. *Схема с назначением сначала доцетаксела, а затем абиратерона ацетата более эффективна с точки зрения общей и 3-летней выживаемости пациентов с КРРПЖ.*

Ключевые слова: *кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, абиратерона ацетат, доцетаксел, схема лечения, общая выживаемость*

Для цитирования: *Кондрашина А.В., Рапопорт Л.М., Безруков Е.А. и др. Сравнение эффективности различных схем лечения с применением абиратерона ацетата и доцетаксела у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):57–60.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-57-60

A comparison of the effectiveness of different treatment regimens with the use of abiraterone acetate and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer

A.V. Kondrashina, L.M. Rapoport, E.A. Bezrukov, R.B. Sukhanov, G.E. Krupinov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Introduction. *In recent years, due to the progressive increase in the prevalence of castration-resistant prostate cancer (CRPC), the question of the sequence of prescription drugs is becoming more acute.*
Objective *is to compare the effectiveness of various regimens of treatment of CRPC with the use of abirateron acetate and docetaxel.*
Materials and methods. *The analysis included 83 patients with CRPC, which were divided into 2 groups depending on the sequence of appointment of abiraterone acetate and docetaxel.*
Results. *Differences in the level of 2-year survival were statistically insignificant (73,2 % in the 1st group, 69 % in the 2nd group), and 3-year survival significantly differed: in the 1st group – 29,3 %, in the 2nd group – 16,7 % (p <0.05). Due to the short duration of the analysis, 5-year survival was not evaluated. The average value of overall survival in the appointment of the first docetaxel, then abiraterone acetate was 32 months, with the reverse regimen (abiraterone acetate, then docetaxel) – 27 months (p = 0.01).*
Conclusion. *The scheme with the appointment of the first docetaxel, then abiraterone acetate is more effective from the point of view of affect on overall and 3-year survival in patients with CRPC.*

Key words: *castration-resistant prostate cancer, abiraterone acetate, docetaxel, treatment regimen, overall survival*

For citation: *Kondrashina A.V., Rapoport L.M., Bezrukov E.A. et al. A comparison of the effectiveness of different treatment regimens with the use of abiraterone acetate and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):57–60.*

Введение

В XXI в. рак предстательной железы (РПЖ) является важной общемировой проблемой. В США в 2015 г. зарегистрировано 220 800 новых случаев РПЖ и 27 540 случаев смерти [1]. В Российской Федерации в 2014 г. выявлено 36 493 случая РПЖ, а его распространенность за 10 лет (с 2004 г.) возросла с 38,4 до 116,4 случая на 100 тыс. человек. В 2014 г. в России среди других онкологических заболеваний у мужчин удельный вес РПЖ составил 5,2 %, в связи с чем он занял 4-е место по частоте среди всех злокачественных новообразований [2]. В 2015 г. зарегистрировано 11 988 случаев смерти от РПЖ [2]. Несмотря на все положительные тенденции, летальность больных остается высокой [3].

Положительная динамика эпидемиологических показателей за 10 лет связана только с уменьшением доли РПЖ поздних стадий среди впервые выявленных случаев: III стадия в 2014 г. диагностирована у 29,0 % (в 2004 г. у 38,4 %), IV стадия – у 16,5 % (в 2004 г. у 22,7 %). Это обусловлено внедрением скрининговых методов, в том числе с использованием простатспецифического антигена (ПСА).

Увеличение доли пациентов с I и II стадиями РПЖ, повышение доступности лекарственных средств и качества оказываемой медицинской помощи актуализировали проблему кастрационной рефрактерности, проявляющейся прогрессированием опухолевого процесса на фоне адекватно проводимого гормонального лечения и требующей принципиально иных подходов к лечению. В настоящий момент не выявлены точные причины формирования данного состояния [4, 5].

В 1996 г. были получены данные об улучшении качества жизни больных с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) при приеме митоксантрона (благодаря уменьшению болевого синдрома). Однако в исследовании, проведенном канадскими учеными, не обнаружено увеличения общей выживаемости на фоне данной терапии [6]. С 2004 г. появилось несколько новых препаратов для лечения КРРПЖ, доказанно улучшающих качество жизни пациентов и повышающих общую выживаемость [7–10]. Среди этих препаратов следует отметить абиратерона ацетат и доцетаксел – именно они одобрены в качестве терапии КРРПЖ как 1-й, так и 2-й линии и применяются уже длительное время.

Цель исследования – сравнить эффективность различных схем лечения КРРПЖ с применением абиратерона ацетата и доцетаксела.

Материалы и методы

На базе клиники урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России с 2002 по 2017 г. обследованы 83 пациента в возрасте 48–83 лет (в среднем 70,9 ± 1,6 года). У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически. У большинства верифицирована стадия T3 – у 69 (83,1 %). Оценка по шкале Глисона у 60,2 % пациентов составила 8 баллов и более, у 39,8 % – менее 8 баллов.

Предшествующее лечение (дистанционную лучевую терапию, простатэктомию, брахитерапию, ультразвуковую абляцию) прошли 53 % пациентов. Отдаленные метастазы у 60,2 % больных локализовались в костях. Все пациенты получали гормональную терапию согласно рекомендациям. От установления диагноза РПЖ до выявления кастрационной рефрактерности в среднем проходило 51,0 ± 3,2 (2–157) мес. Примерно половина пациентов на момент начала лечения КРРПЖ имела симптомы заболевания (55,4 %). Средний уровень ПСА составил 218,8 ± 40,4 (4,9–2130,3) нг/мл.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от последовательности назначения препаратов. В 1-й группе (n = 41) назначалась сначала химиотерапия доцетакселом, а затем гормональная терапия абиратерона ацетатом, во 2-й группе (n = 42) последовательность была обратной. Пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо не различались (p >0,05). Дозировка и кратность приема препаратов соответствовали рекомендованным. Премедикация перед химиотерапией была стандартной.

Проводили общий, биохимический анализ крови, определяли уровень ПСА, выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости, остеосцинтиграфию. Контрольное лабораторное обследование при приеме абиратерона ацетата осуществляли каждые 2 нед, при проведении химиотерапии – через 1 нед после введения препарата и накануне следующего введения; 1 раз в 3 мес назначали контрольные визуализирующие исследования.

Эффективность лечения оценивалась по уровню ПСА и по ответу очагов по данным радиологических исследований. Прирост ПСА в первые 3 мес не считался признаком неэффективности терапии. Общая выживаемость оценивалась от начала лечения КРРПЖ до даты смерти пациента или до даты последнего контрольного приема. Анализ кривых выживаемости проводился при помощи метода Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось посредством логарифмического рангового критерия (log-rank).

Статистическая значимость различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2, для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при p <0,05.

Результаты и обсуждение

На момент завершения исследования 48,2 % пациентов умерли, при этом в 95 % случаев причиной смерти явилось прогрессирование основного заболевания. Не зафиксировано случаев смерти из-за развившихся

Общая выживаемость в зависимости от схемы лечения
Overall survival depending on the treatment regimen

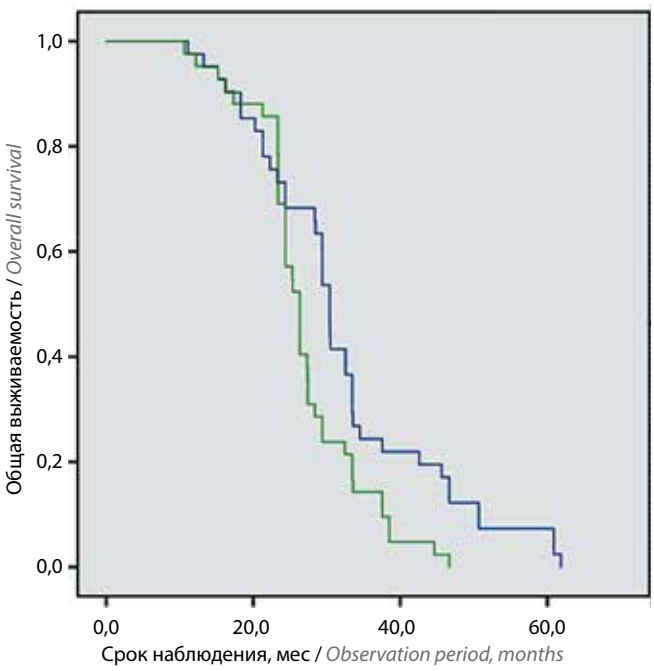
Схема лечения Treatment scheme	2-летняя ОВ, % 2-year OS	3-летняя ОВ, % 3-year OS	Медиана ОВ, мес OS, Me, months	Средняя ОВ, мес Average OS, months
Доцетаксел – абиратерон, $n = 41$ Docetaxel – abiraterone acetate	73,2	29,3	30,4	32,0
Абиратерон – доцетаксел, $n = 42$ Abiraterone acetate – docetaxel	69,0	16,7	26,3	27,0

Примечание. *ОВ – общая выживаемость.*
Note. *OS – overall survival.*

во время лечения осложнений. Ввиду диссеминированности заболевания среднее время от окончания лечения до смерти составило 2,1 ± 0,5 (1,0–11,2) мес. Оценка отдаленных результатов продемонстрировала, что статистически значимые различия между группами в уровне 2-летней выживаемости отсутствуют (73,2 % в 1-й группе, 69 % во 2-й группе). При оценке 3-летней выживаемости были установлены статистически значимые различия: в 1-й группе – 29,3 %, во 2-й группе – 16,7 % (p <0,05). Ввиду малого числа пациентов, включенных в исследование и проживших более 5 лет на фоне терапии, 5-летняя выживаемость не оценивалась.

В таблице и на рисунке представлены сравнительные данные о выживаемости пациентов на фоне 2 исследованных схем применения препаратов.

Среднее значение общей выживаемости при назначении сначала доцетаксела, а затем абиратерона ацетата составило 32 мес, при обратной схеме (абиратерона ацетат, затем доцетаксел) – 27 мес (p = 0,01).



Общая выживаемость в зависимости от схемы лечения: доцетаксел – абиратерон (синяя линия), абиратерон – доцетаксел (зеленая линия)
Overall survival depending on the treatment regimen: docetaxel – abiraterone acetate (blue line), abiraterone acetate – docetaxel (green line)

Заключение

Повышение доступности препаратов для лечения РПЖ и улучшение качества медицинской помощи делают особенно актуальной проблему КРРПЖ. Ведется поиск оптимальной последовательности назначения препаратов для лечения пациентов на данной стадии заболевания. В нашем исследовании при сравнении эффективности терапии на основе доцетаксела и абиратерона ацетата установлено, что схема с последовательностью доцетаксел – абиратерона ацетат более эффективно увеличивает общую и 3-летнюю выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254. PMID: 25559415.
2. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.2015. [Federal state statistics service. The natural movement of population. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.2015. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. С. 18, 26–28, 31. [The state of cancer care to the population of Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow,

MROI n. a. P.A. Herzen, 2015. Pp. 18, 26–28, 31. (In Russ.)].
4. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321(7):419–24. DOI: 10.1056/NEJM198908173210702. PMID: 2503724.
5. Ross R.W., Xie W., Regan M.M. et al. Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect. Cancer 2008;112(6):1247–53. DOI: 10.1002/cncr.23304. PMID: 18293426.
6. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14(6):1756–64. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756. PMID: 8656243.
7. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
8. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. PMID: 22995653.
9. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730. PMCID: PMC4418931.
10. Yap T.A., Pezaro C.J., de Bono J.S. Cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12(9):1129–36. DOI: 10.1586/era.12.88. PMID: 23098113.

Вклад авторов
А.В. Кондрашина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования;
Е.А. Безруков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
Р.Б. Суханов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Г.Е. Крупинов: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
A.V. Kondrashina: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
L.M. Rapoport: developing the research design;
E.A. Bezrukov: developing the research design, obtaining data for analysis;
R.B. Sukhanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
G.E. Krupinov: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов
А.В. Кондрашина: https://orcid.org/0000-0002-1054-973X
Л.М. Рапопорт: https://orcid.org/0000-0001-7787-1240
Е.А. Безруков: https://orcid.org/0000-0002-2746-5962
Р.Б. Суханов: https://orcid.org/0000-0002-3664-6108
Г.Е. Крупинов: https://orcid.org/0000-0002-2571-8671
ORCID of authors
A.V. Kondrashina: https://orcid.org/0000-0002-1054-973X
L.M. Rapoport: https://orcid.org/0000-0001-7787-1240
E.A. Bezrukov: https://orcid.org/0000-0002-2746-5962
R.B. Sukhanov: https://orcid.org/0000-0002-3664-6108
G.E. Krupinov: https://orcid.org/0000-0002-2571-8671

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Прогнозирование эффективности применения хорионического гонадотропина человека для лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин

Д.Г. Почерников[1], А.И. Стрельников[1], Н.Т. Постовойтенко[1], Д.И. Болдин[2]

[1]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8;
[2]ОБУЗ «Городская клиническая больница № 7»; Россия, 153032 Иваново, ул. Воронина, 11

***Контакты:** Денис Геннадьевич Почерников urologkmn@mail.ru*

***Введение.** Большинство урологов-андрологов для начальной терапии гипогонадизма используют хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), но не всегда результаты лечения удовлетворяют специалистов.*
***Цель исследования** – изучить эффективность лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин с помощью ХГЧ в зависимости от значения тестостерон-эстрадиолового индекса.*
***Материалы и методы.** Проведено лечение препаратами ХГЧ 60 мужчин с бесплодием и гипогонадизмом. До начала терапии у всех пациентов проведены 3-дневная проба с ХГЧ, определение уровней тестостерона и эстрадиола. Исследована динамика показателей спермограммы на фоне лечения.*
***Результаты.** Улучшение показателей спермограммы после курса ХГЧ регистрировалось только у тех пациентов, у которых при проведении функциональной пробы с ХГЧ уровень тестостерона повысился в большей степени, чем уровень эстрадиола, т.е. зафиксировано повышение тестостерон-эстрадиолового индекса.*
***Заключение.** Для прогнозирования эффективности предстоящего лечения препаратами ХГЧ необходимо проведение пробы с определением тестостерон-эстрадиолового индекса, что позволяет выделить пациентов, у которых этот вид терапии приведет к улучшению основных показателей спермограммы.*

***Ключевые слова:** бесплодие, гипогонадизм, хорионический гонадотропин человека, функциональная проба, тестостерон-эстрадиоловый индекс*

***Для цитирования:** Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Постовойтенко Н.Т., Болдин Д.И. Прогнозирование эффективности применения хорионического гонадотропина человека для лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):61–5.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-61-65

Predicting the effectiveness of human chorionic gonadotropin in the treatment of infertility and hypogonadism in men

D.G. Pochernikov[1], A.I. Strel'nikov[1], N.T. Postovoytenko[1], D.I. Boldin[2]

[1]Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia;
[2]City Clinical Hospital No. 7; 11 Voronina St., Ivanovo 153032, Russia

***Introduction.** Most urologists and andrologists for the initial therapy of hypogonadism use human chorionic gonadotropin (HCG), but not always the results of treatment satisfy specialists.*
***Objective** is to study the effectiveness of infertility and hypogonadism treatment in men with HCG therapy depending on the level of testosterone-estradiol index.*
***Materials and methods.** HCG treatment of 60 male patients with infertility and hypogonadism was carried out. Prior to the start of therapy, all patients underwent 3-day HCG test, with the determination of testosterone and estradiol levels. The analysis of semen indices was carried out.*
***Results.** Improvement of semen indices was registered only in those patients, in which during the functional HCG test the level of testosterone increased to a greater extent than estradiol level, that is, an increase in the testosterone-estradiol index was recorded.*
***Conclusion.** In order to predict the effectiveness of the upcoming treatment with HCG drugs, it is necessary to conduct a test with the definition of testosterone-estradiol index, which allows to identify patients in whom this type of therapy will lead to improvement of the main semen indices.*

***Key words:** infertility, hypogonadism, human chorionic gonadotropin, functional test, testosterone-estradiol index*

***For citation:** Pochernikov D.G., Strel'nikov A.I., Postovoytenko N.T., Boldin D.I. Predicting the effectiveness of human chorionic gonadotropin in the treatment of infertility and hypogonadism in men. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):61–5.*

Введение

Гипогонадизм часто является причиной бесплодия и эректильной дисфункции. Для лечения гипогонадотропного и нормогонадотропного гипогонадизма рекомендовано применение препаратов хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [1–4].

Перед назначением лечения при гипогонадизме проводят пробу: пациенту ежедневно в течение 3 дней внутримышечно вводят ХГЧ по 1000–2000 ЕД и через 24 ч после последней инъекции определяют уровень тестостерона крови. Результат считается положительным и свидетельствует о хорошей резервной функции яичек при повышении уровня тестостерона крови на 50 % и более [1, 3, 5]. При положительном результате пробы возможно назначение ХГЧ по 1000–2500 ЕД 2–3 раза в неделю [1–6].

В научной литературе мы не нашли сведений об определении уровня эстрадиола при проведении пробы с ХГЧ, однако общеизвестно, что ХГЧ вызывает его повышение, а соотношение уровней тестостерона и эстрадиола ниже 300:1 вызывает гинекомастию, эректильную дисфункцию и нарушение качественных и количественных показателей спермограммы [1, 7–9].

Цель исследования – изучить эффективность лечения ХГЧ в зависимости от уровня тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ), рассчитанного при проведении 3-дневной пробы с ХГЧ.

Материалы и методы

На базе кафедры урологии и факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России проведено ретроспективное исследование с участием 60 мужчин, обратившихся по поводу бесплодия и сопутствующего гипогонадизма. При первичном обследовании возраст пациентов составлял 24–50 лет. С января 2012 г. по январь 2015 г. у всех пациентов был выявлен гипогонадизм, при этом уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и пролактина у них не выходили за границы нормы. Все пациенты получали стандартное лечение – ХГЧ внутримышечно по 1000 ЕД утром через день в течение 2 мес.

Перед назначением лечения проводилась функциональная проба: пациенту ежедневно в течение 3 дней внутримышечно вводили ХГЧ по 1500 ЕД и через 24 ч после 3-й инъекции определяли уровень тестостерона и эстрадиола в крови. Уровень гормонов измеряли радиоиммунным методом с использованием метки J^{125} как тест-системы (Immunotech, Чехия) на установке для радиоиммунологических исследований «Микрогамма 9.10» (Россия). Забор крови производился натощак с 8 до 10 утра, накануне были исключены половые контакты. Рассчитывали ТЭИ до и после проведения пробы. Спермограммы до и после лечения выполнены на анализаторе SQA-V (Medical Electronic System Ltd., Израиль). Оценивались качественные и количественные показатели спермограмм по нормам Всемирной организации здравоохранения 2010 г.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica 8.0, Excel 2010. Статистическую значимость различий полученных данных анализировали с использованием критерия знаков. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Уровень тестостерона в крови до проведения пробы с ХГЧ составил 12,12 ± 3,04 нмоль/л, после проведения – 34,65 ± 10,809 нмоль/л. Зарегистрированы статистически значимые изменения показателя (p <0,05) (рис. 1). Исходный уровень эстрадиола составлял 86,20 ± 52,42 пмоль/л, а на фоне пробы с ХГЧ он достиг 255,50 ± 115,30 пмоль/л, различия были статистически значимыми (p <0,05) (рис. 2).

До пробы с ХГЧ ТЭИ составил 157,96 ± 81,77, а после нее он снизился до 132,59 ± 45,34 (рис. 3), причем различия с исходным уровнем были статистически значимыми (p <0,05). Несмотря на тенденции к снижению ТЭИ, эффект отмечался разнонаправленный: у 15 (25 %) пациентов ТЭИ повысился, у 22 (36,7 %) – не изменился, так как равномерно повысился уровень и тестостерона, и эстрадиола, а у 23 (38,3 %) ТЭИ снизился, так как уровень эстрадиола повысился в большей степени, чем уровень тестостерона (p <0,05).

Полученные нами данные об изменении ТЭИ при проведении 3-дневной пробы с ХГЧ тесно коррелировали с изменениями спермограмм после 2-месячного курса лечения ХГЧ. У пациентов с повышением ТЭИ отмечалось статистически значимое (p <0,05) улучшение количественных показателей спермограмм. У мужчин со снижением ТЭИ в контрольных спермограммах

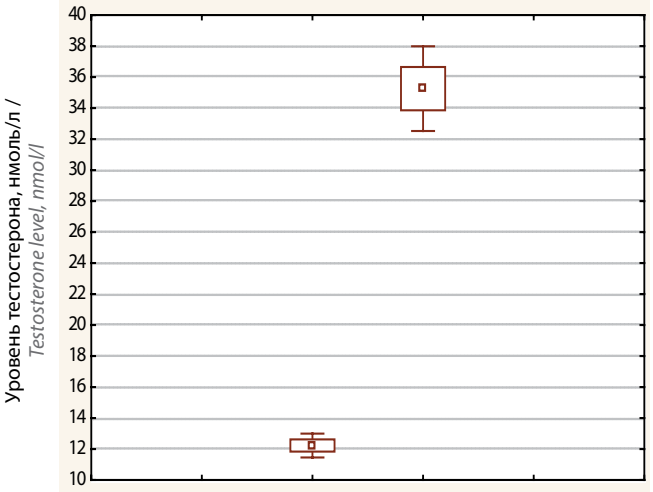


Рис. 1. *Сравнение уровня тестостерона до (слева) и после (справа) пробы с хорионическим гонадотропином человека*

Fig. 1. *Comparison of testosterone level before (left) and after (right) test with human chorionic gonadotropin*

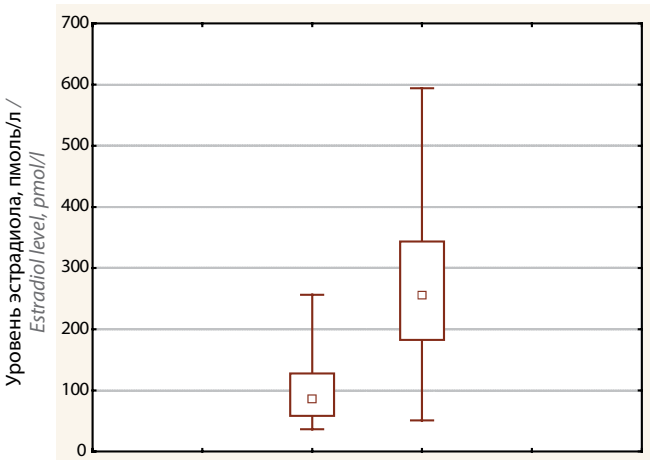


Рис. 2. *Сравнение уровня эстрадиола до (слева) и после (справа) пробы с хорионическим гонадотропином человека*

Fig. 2. *Comparison of estradiol level before (left) and after (right) test with human chorionic gonadotropin*

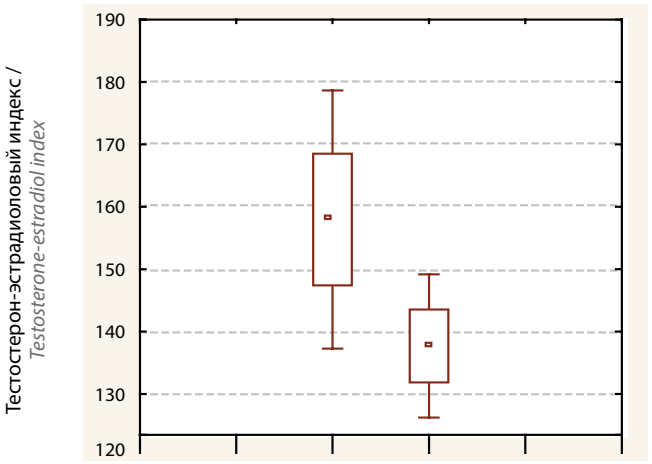


Рис. 3. *Сравнение тестостерон-эстрадиолового индекса до (слева) и после (справа) пробы с хорионическим гонадотропином человека*

Fig. 3. *Comparison of testosterone-estradiol index before (left) and after (right) test with human chorionic gonadotropin*

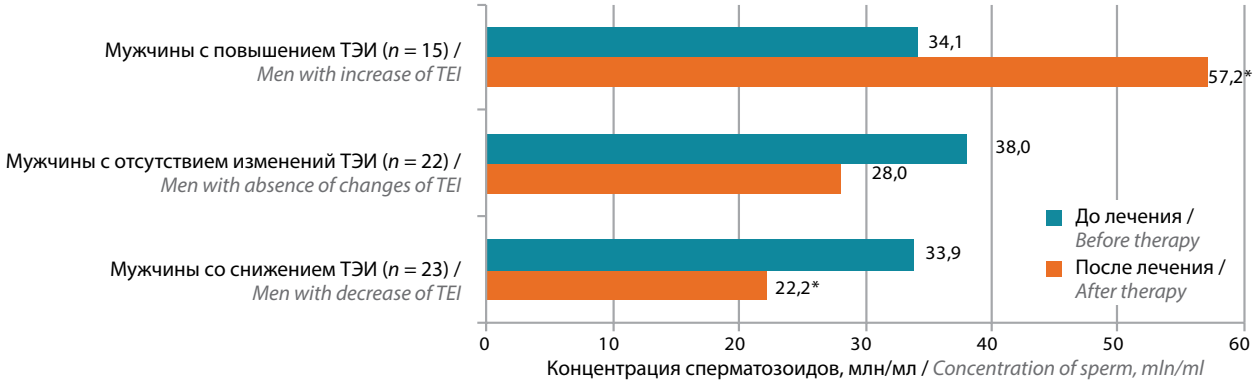


Рис. 4. *Концентрация сперматозоидов до и после курса лечения хорионическим гонадотропином человека у мужчин с повышением, отсутствием изменений и снижением тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ)*
**Различия между показателями до и после лечения статистически значимы (p <0,05)*

Fig. 4. *Concentration of sperm before and after therapy with human chorionic gonadotropin in men with increase, absence of changes and decrease of testosterone-estradiol index (TEI)*
**Differences between pre and post therapy indicators are statistically significant (p <0.05)*

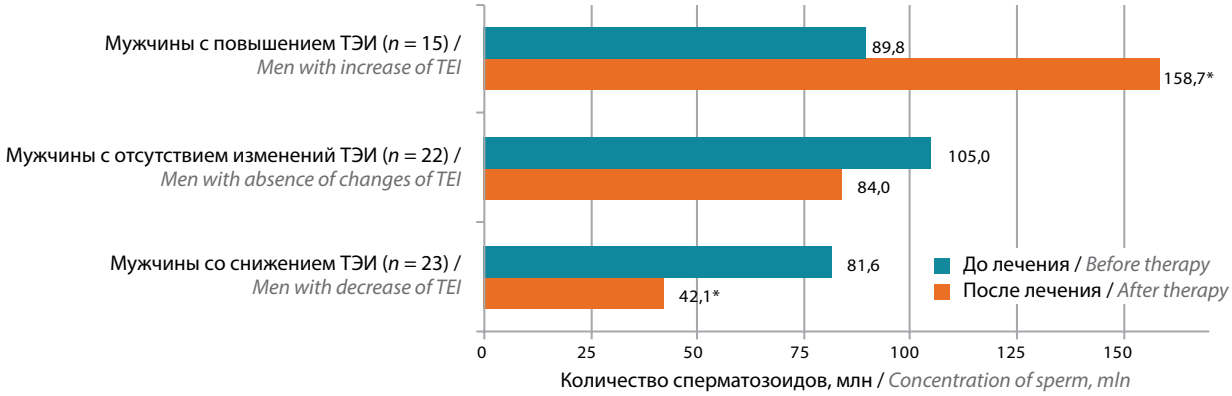


Рис. 5. *Количество сперматозоидов до и после курса лечения хорионическим гонадотропином человека у мужчин с повышением, отсутствием изменений и снижением тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ)*
**Различия между показателями до и после лечения статистически значимы (p <0,05)*

Fig. 5. *Number of sperm before and after therapy with human chorionic gonadotropin in men with increase, absence of changes and decrease of testosterone-estradiol index (TEI)*
**Differences between pre and post therapy indicators are statistically significant (p <0.05)*

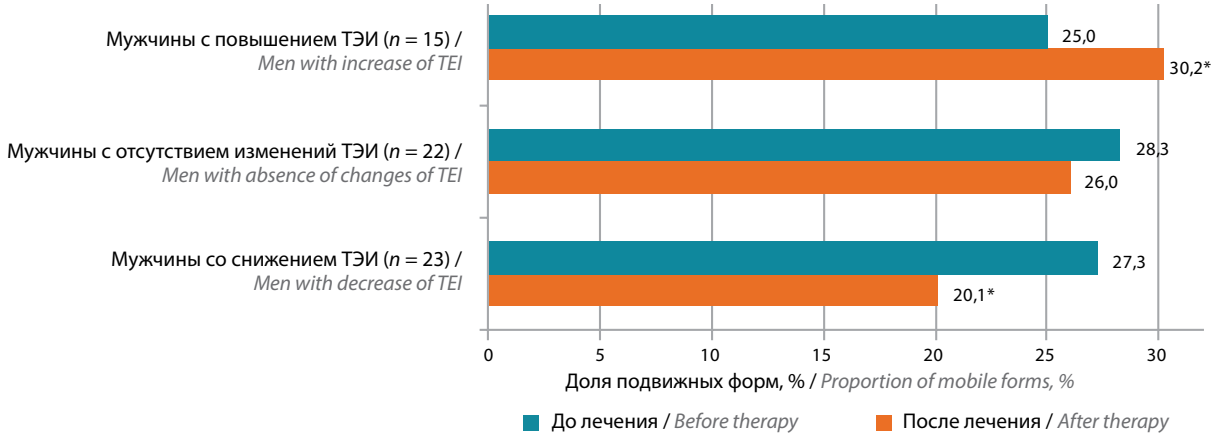


Рис. 6. *Доля подвижных форм сперматозоидов (А + В) до и после курса лечения хорионическим гонадотропином человека у мужчин с повышением, отсутствием изменений и снижением тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ)*
**Различия между показателями до и после лечения статистически значимы (p <0,05)*

Fig. 6. *Proportion of mobile forms of sperm (A + B) before and after therapy with human chorionic gonadotropin in men with increase, absence of changes and decrease of testosterone-estradiol index (TEI)*
**Differences between pre and post therapy indicators are statistically significant (p <0.05)*

наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, что также оказалось статистически значимым (p <0,05). У пациентов с отсутствием изменений ТЭИ не происходило статистически значимого изменения основных показателей спермограмм (рис. 4–6).

Исходя из полученных данных, мы установили, что монотерапия ХГЧ вызывает улучшение основных показателей спермограммы не у всех пациентов, а только у тех мужчин, у которых происходило увеличение ТЭИ после пробы. Это дало возможность разработать способ прогнозирования эффективности лечения ХГЧ гипогонадотропного и нормогонадотропного гипогонадизма, что подтверждено соответствующим патентом на изобретение [10].

Заключение

Наш опыт демонстрирует необходимость проведения 3-дневной пробы ХГЧ с определением ТЭИ для прогнозирования эффективности предстоящего лечения, что позволяет выделить группу пациентов, у которых монотерапия ХГЧ приведет к улучшению основных показателей спермограммы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медиа Пресс, 1999. 464 с. [Tiktinskiy O.L., Mikhaylichenko V.V. Andrology. Saint Petersburg: Media Press, 1999. 464 p. (In Russ.)].
2. Андрология: клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медпрактика-М, 2012. 156 с. [Andrology: clinical recommendations. Ed. by P.A. Scheplev. 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: Medpraktika-M, 2012. 156 p. (In Russ.)].
3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с. [Sterile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment: a guide. Ed. by G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 784 p. (In Russ.)].
4. Кравцова Н.С., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином при патозооспермии и бесплодии в случаях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином или антиэстрогеном. Андрология и генитальная хирургия 2016; 17(2):29–33. [Kravtsova N.S., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Stimulation of spermatogenesis by combined therapy with follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotropin for azoospermia and infertility in cases of previous ineffective monotherapy with chorionic gonadotropin and antiestrogen. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2016;17(2):29–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-29-33.
5. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Age-related androgen deficiency in men. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2006. 240 p. (In Russ.)].
6. Курбатов Д.Г., Парфенова Н.С., Роживанов Р.В. Современные представления о методах гормональной стимулирующей терапии сперматогенеза у мужчин с бесплодием. Обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2009;(2):11–8. [Kurbatov D.G., Parfenova N.S., Rozhivanov R.V. Hormonal spermatogenesis stimulating therapy methods among men with infertility. A review. Andrologiya i genital'naya khirurgiya =

Andrology and Genital Surgery 2009;(2):11–8. (In Russ.)].
7. Itoh N., Tsukamoto T., Nanbu A. et al. Changes in the endocrinological milieu after clomiphene citrate treatment for oligozoospermia: the clinical significance of the estradiol/testosterone ratio as a prognostic value. J Androl 1994;15(5):449–55. PMID: 7860425.
8. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Ч. 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(1):23–30. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. The role of estrogens at men. Part 2. Private clinical endocrinology and pathophysiology of estrogens at men. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;16(1):23–30. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-23-30.
9. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(3):8–15. [Yashina Yu.N., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Modern views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(3):8–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-8-15.
10. Патент РФ на изобретение № 2519743/ 20.06.2014. Бюл. № 17. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Болдин Д.И., Исакова А.А. Способ прогнозирования эффективности лечения человеческим хорионическим гонадотропином гипогонадотропного и нормогонадотропного гипогонадизма. [Patent RUS № 2519743/ 20.06.2014. Bul. № 17. Pochernikov D.G., Strel'nikov A.I., Boldin D.I., Isakova A.A. A predicting method of the treatment effectiveness of human chorionic gonadotropin of hypogonadotropic and normogonadotropic hypogonadism. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.freepatent.ru/patents/2519743. Ссылка активна на 20.02.2018.

Вклад авторов
Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.И. Стрельников: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Н.Т. Постовойтенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Д.И. Болдин: анализ полученных данных, написание текста статьи.
Authors' contributions
D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.I. Strel'nikov: analysis of the obtained data, article writing;
N.T. Postovoytenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
D.I. Boldin: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов
Д.Г. Почерников: https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24
А.И. Стрельников: https://orcid.org/0000-0001-7237-3437
Н.Т. Постовойтенко: https://orcid.org/0000-0001-7573-6942
Д.И. Болдин: https://orcid.org/0000-0002-3389-6523
ORCID of authors
D.G. Pochernikov: https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24
A.I. Strel'nikov: https://orcid.org/0000-0001-7237-3437
N.T. Postovoytenko: https://orcid.org/0000-0001-7573-6942
D.I. Boldin: https://orcid.org/0000-0002-3389-6523

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (грант № 511ГУ1/2013).
Financing. The study was conducted with financial support of the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises (FASIE) (grant No. 511ГУ1/2013).

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Биомаркеры рака предстательной железы: настоящее и будущее

Л.М. Рапопорт[1, 2], Е.А. Безруков[2, 3], Р.Б. Суханов[2, 3], Г.Е. Крупинов[2], Д.Г. Цариченко[2], Г.А. Мартиросян[2], С.К. Авакян[2]

[1]НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;
[2]кафедра урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;
[3]клиника урологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: *Гурген Арменович Мартиросян gurgen.martirosyan@gmail.com*

В обзоре литературы проанализированы данные клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, в которых оценивались чувствительность и специфичность тех или иных диагностических биомаркеров рака предстательной железы до проведения ее первичной биопсии или после получения отрицательных результатов первичной биопсии.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, диагностика, биомаркеры, биопсия, простатический специфический антиген*

Для цитирования: *Рапопорт Л.М., Безруков Е.А., Суханов Р.Б. и др. Биомаркеры рака предстательной железы: настоящее и будущее. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):66–74.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-66-74

Biomarkers for diagnosing of prostate cancer: the present and the future

L.M. Rapoport[1, 2], E.A. Bezrukov[2, 3], R.B. Sukhanov[2, 3], G.E. Krupinov[2], D.G. Tsarichenko[2], G.A. Martirosyan[2], S.K. Avakyan[2]

[1]Research Institute of Uronephrology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119992 Russia;
[2]Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119992 Russia;
[3]University Clinic of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119992 Russia

This review analyze data of clinical trials, systematic reviews and meta-analyses, which evaluated the sensitivity and specificity of any biomarkers using for diagnostics of prostate cancer before an initial prostate biopsy or after a negative initial biopsy.

Key words: *prostate cancer, diagnosis, biomarkers, biopsy, prostate specific antigen*

For citation: *Rapoport L.M., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B. et al. Biomarkers for diagnosing of prostate cancer: the present and the future. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):66–74.*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. По данным Американского онкологического общества за 2017 г., РПЖ является наиболее часто диагностируемым раком у мужчин (19,3 %) в США и развитых странах Европы [1]. В структуре летальности РПЖ в США занимает 3-е место (8,4 %) после рака легких/бронхов (26,5 %) и колоректального рака (8,5 %). В США отмечается тенденция к снижению заболеваемости РПЖ и смертности от него на 8 и 3 % соответственно [2]. Ежегодно в США выполняется около 750 тыс. ненужных биопсий для выявления РПЖ [3]. В России и в мире в целом РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости после рака легких/бронхов у мужчин [4–6]. Годовой прирост заболеваемости РПЖ в России составляет 8,7 % [1].

Все больше случаев РПЖ диагностируется благодаря появлению такого биомаркера, как простатический специфический антиген (ПСА) [7]. В данном

обзоре литературы мы остановимся лишь на тех биомаркерах, которые уже имеют доказательную базу и уже могут быть использованы в клинической практике.

Несмотря на то что результаты пальцевого ректального исследования (ПРИ) и данные об уровне ПСА в совокупности позволяют принять решение о необходимости биопсии предстательной железы (БПЖ) в большинстве случаев, но в ряде наблюдений после неоднозначных результатов возникает вопрос о целесообразности проведения БПЖ [8]. Таким образом, предназначение диагностических биомаркеров – помочь врачу в оценке необходимости первичной БПЖ и повторной БПЖ после первоначального отрицательного результата [9].

Цель данного **исследования** – проанализировать имеющиеся на текущий момент сведения о диагностических биомаркерах РПЖ и на основе полученных данных предложить наиболее чувствительный и специфичный алгоритм диагностики РПЖ с использованием диагностических биомаркеров.

Исследование уровня простатического специфического антигена

С внедрением теста на уровень ПСА диагностика РПЖ изменилась [10]. Однако тест на уровень ПСА не является специфичным для РПЖ; отсутствуют общепринятые стандарты оценки значений ПСА [11]. Кроме того, I.M. Thompson и соавт. в 2004 г. показали, что даже при уровне ПСА менее 4,0 нг/мл у значительной части мужчин все же диагностируется РПЖ [8].

Проведенное в 2015 г. проспективное исследование D.J. Parekh и соавт. позволяет вычислить математическим путем чувствительность и специфичность теста на уровень ПСА. При пороговом значении общего ПСА 4 нг/мл чувствительность составляет 75,3 %, а специфичность – 42,8 % [12], что совпадает с данными проспективного исследования S.S. Salami и соавт. 2013 г. (73 и 47 % соответственно) [13]. При этом доля недиагностированных случаев РПЖ (24,7 %, из них 2,3 % с оценкой по шкале Глисона ≥7) идентична таковой в исследовании W.J. Catalona и соавт. 1997 г. (20 %) (табл. 1, 2) [13].

Доля свободного простатического специфического антигена

Доля свободного ПСА (свПСА), вычисляемая как отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (в процентах), ниже в сыворотке пациентов с РПЖ, чем в сыворотке пациентов с неизмененной предстательной железой или с доброкачественной гиперплазией. Имеется 3 формы свПСА: проэнзим свПСА (проПСА) и интактный ПСА, которые ассоциированы с РПЖ, и доброкачественная фракция свПСА, ассоциированная с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (рис. 1). Наибольшее клиническое

Таблица 1. *Распределение здоровых пациентов и больных раком предстательной железы в зависимости от результатов теста на уровень общего простатического специфического антигена при пороговом значении 4 нг/мл, абс. (адаптировано из [12])*

Table 1. *Distribution of healthy patients and patients with prostate cancer depending on the test results for the level of common prostatic specific antigen at a threshold value of 4 ng/ml, abs. (adapted from [12])*

Результат теста Test result	Число больных Number of sick	Число здоровых Number of healthy	Всего Total
Положительный (ПСА ≥4 нг/мл) Positive (PSA ≥4 ng/ml)	354	310	664
Отрицательный (ПСА <4 нг/мл) Negative (PSA <4 ng/ml)	116	232	348
Всего *Total*	*470*	*542*	*1012*

Примечание. *ПСА – простатический специфический антиген.*
Note. *PSA – prostatic specific antigen.*

Таблица 2. *Чувствительность и специфичность теста на уровень общего простатического специфического антигена при пороговом значении 4 нг/мл (адаптировано из [12])*

Table 2. *Sensitivity and specificity of the test for the level of total prostatic specific antigen at a threshold value of 4 ng/ml (adapted from [12])*

Показатель Indicator	Значение, % Value
Чувствительность Sensitivity	75,3
Специфичность Specificity	42,8
Недиагностированные случаи рака предстательной железы, Missed cases of prostate cancer, из них высокой степени злокачественности (с оценкой по шкале Глисона ≥7) of a high degree of malignancy (Gleason ≥7)	24,7 2,3

значение по сравнению с другими изоформами имеет изоформа [-2]проПСА [14].

Такой показатель, как доля свПСА, повышает специфичность теста. Проспективное слепое исследование, проведенное W.J. Catalona и соавт. с участием 773 пациентов с уровнем ПСА 2,0–10,0 нг/мл, установило, что тест на уровень ПСА с определением доли свПСА имеет чувствительность 95 % и специфичность 20 % при пороговом значении 25 % (рис. 2) [15]. Следовательно, при данном пороговом значении удается избежать 20 % ненужных БПЖ. Другое исследование W.J. Catalona и соавт. показало, что диагностическая ценность доли свПСА превышает таковую общего ПСА [16]. Тем не менее определение доли свПСА следует использовать с учетом таких факторов, как возраст,

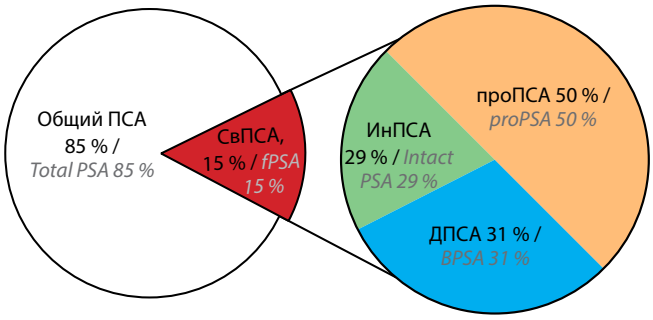


Рис. 1. *Формы простатического специфического антигена (ПСА). ДПСА – доброкачественная фракция свободного ПСА; свПСА – свободный ПСА; инПСА – интактный ПСА; проПСА – проэнзим свПСА (адаптировано из [14])*

Fig. 1. *Forms of prostatic specific antigen (PSA). BPSA – benign fraction of free PSA; fPSA – free PSA; proPSA – proenzyme free PSA (adapted from [14])*

объем предстательной железы и исходное значение общего ПСА [17].

Индекс здоровья предстательной железы

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, PHI) учитывает уровень 3 видов ПСА. Формула для расчета PHI:

$$PHI = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} \sqrt{(\text{общий ПСА})}.$$

В метаанализе X. Filella и соавт. установлено, что специфичность PHI составляет 31,6 % при чувствительности 90 % [18]. При пороговом значении 24,9 % чувствительность составляет также 90 % [19].

В проспективном исследовании J.J. Tosoian и соавт. 2017 г. с участием 118 пациентов с уровнем ПСА более 2,0 нг/мл и отрицательными результатами ПРИ рассчитан PHI с учетом объема предстательной железы пациентов. Пороговое значение для диагностики РПЖ составило 43 %, чувствительность – 97,9 %, специфичность – 38,0 % [20].

Текущие рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) расценивают PHI как один из потенциальных биомаркеров, которые могут быть предложены пациентам с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл для дополнительной оценки вероятности РПЖ. Однако уровень доказательности до сих пор остается низким (рекомендация класса С) [21]. PHI также рассматривается в рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) в качестве маркера для раннего обнаружения РПЖ [22].

Тест 4Kscore

Тест 4Kscore учитывает уровень 4 разных маркеров калликреина (общий ПСА, доля свПСА, интактный ПСА, человеческий калликреин-2) в сочетании с возрастом пациента и результатами ПРИ. Первоначально он был предложен A. Vickers и соавт. в 2010 г. для

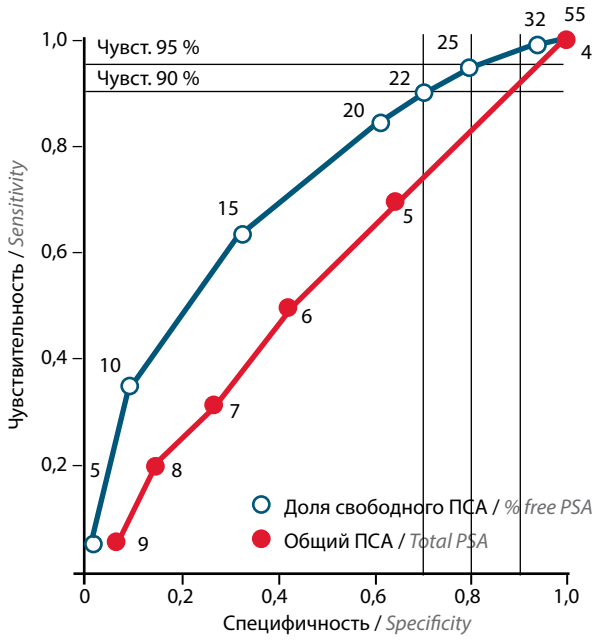


Рис. 2. *Сравнение чувствительности и специфичности тестов с определением доли свободного и общего простатического специфического антигена (ПСА) (адаптировано из [15])*

Fig. 2. *Comparison of sensitivity and specificity of tests with the determination of the proportion of free and total prostatic specific antigen (PSA) (adapted from [15])*

повышения вероятности обнаружения РПЖ и, как следствие, уменьшения количества ненужных БПЖ. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 2914 пациентов с уровнем ПСА более 3 нг/мл, которым должны были провести БПЖ, авторы установили, что применение теста 4Kscore у таких пациентов может снизить количество ненужных БПЖ на 88,6 %, но при этом может быть упущено 23,8 % случаев РПЖ, из них 2,3 % – высокой степени злокачественности (с оценкой по шкале Глисона ≥7) [3].

Исследование D.J. Parekh и соавт. 2015 г. позволяет вычислить математическим путем чувствительность и специфичность теста 4Kscore. При пороговом значении теста 4Kscore 5 % чувствительность составляет 88,1 %, а специфичность – 38,0 %. При этом доля упущенных случаев РПЖ составляет 11,9 % (из них 2,5 % с оценкой по шкале Глисона ≥7) (табл. 3–5) [12].

Текущие рекомендации Европейской ассоциации урологов расценивают тест 4Kscore как один из потенциальных биомаркеров, которые могут быть предложены пациентам с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл для дополнительной оценки вероятности РПЖ. Однако уровень доказательности до сих пор остается низким (рекомендация класса С) [21]. Национальная онкологическая сеть США рассматривает тест 4Kscore как метод, который может быть использован перед первичной БПЖ и после получения отрицательных ее результатов, однако до сих пор не утверждено пороговое значение для данного теста [22].

Таблица 3. *Количество отрицательных и положительных результатов биопсии при разных порогах значения теста 4Kscore (адаптировано из [12])*

Table 3. *The number of negative and positive biopsy results at different thresholds of the test 4Kscore value (adapted from [12])*

Значение 4Kscore 4Kscore value	Отрицательный результат биопсии Negative biopsy result		Положительный результат биопсии (рак предстательной железы) Positive biopsy result (prostate cancer)			
			с оценкой по шкале Глисона <7 Gleason <7		с оценкой по шкале Глисона ≥7 Gleason ≥7	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
<5 %	206	38	44	18	12	5
5–10 %	130	24	57	25	13	5
10–15 %	77	14	29	12	23	10
15–20 %	46	9	27	11	22	10
≥20 %	83	15	82	34	161	70
Всего Total	*542*	*100*	*239*	*100*	*231*	*100*

Таблица 4. *Распределение здоровых пациентов и больных раком предстательной железы в зависимости от результатов теста 4Kscore при пороговом значении 5 % (адаптировано из [12])*

Table 4. *Distribution of healthy patients and patients with prostate cancer depending on the test 4Kscore results with a threshold value of 5 % (adapted from [12])*

Результат теста Test result	Число больных Number of sick	Число здоровых Number of healthy	Всего Total
Положительный Positive	414	336	750
Отрицательный Negative	56	206	262
Всего Total	*470*	*542*	*1012*

Таблица 5. *Чувствительность и специфичность теста 4Kscore при пороговом значении 5 % (адаптировано из [12])*

Table 5. *Sensitivity and specificity of the 4Kscore test at a threshold value of 5 % (adapted from [12])*

Показатель Indicator	Значение, % Value
Чувствительность Sensitivity	88,1
Специфичность Specificity	38,0
Недиагностированные случаи РПЖ, Missed cases of prostate cancer,	11,9
из них высокой степени злокачественности (с оценкой по шкале Глисона ≥7) of a high degree of malignancy (Gleason ≥7)	2,5

Тест SelectMDx

Тест SelectMDx проводит диагностику РПЖ методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией мРНК 2 генов (*DLX1* и *HOXC6*, первоначально описанных G.H. Leyten и соавт. [23]) в моче после ПРИ. Результаты теста рассматриваются с учетом факторов риска: уровня общего ПСА, возраста, результатов БПЖ и семейного анамнеза.

В проспективном исследовании L. van Neste и соавт. 2016 г. анализировались образцы мочи после ПРИ у 905 пациентов и оценивалась диагностическая ценность SelectMDx с использованием биоптатов предстательной железы. Установлена возможность снижения количества ненужных БПЖ на 53 %. Чувствительность и специфичность теста SelectMDx (*DLX1* и *HOXC6*) составили 91 и 36 % соответственно при пороговом значении 27,5 [24].

В текущих рекомендациях Национальной онкологической сети США SelectMDx упоминается как биомаркер лишь для научных целей. Тем не менее дополнительные данные о диагностической ценности теста SelectMDx (*DLX1* и *HOXC6*) будут рассмотрены, как только они станут доступны [22].

Тест ConfirmMDx

Эпигенетические изменения, влияющие лишь на экспрессию генов, но не меняющие сам геном, часто наблюдаются в опухолях. Так, обнаружение гиперметилирования ДНК может служить биомаркером РПЖ, поскольку оно встречается достаточно часто и может индуцировать стабильное выключение соответствующего гена, приводя к значительным изменениям в клетке [25]. Гиперметилирование генов *GSTP1* (глутатион-S-трансферазы P1) и *APC* (аденоматозного

полипоза толстой кишки) с большой вероятностью сочетается с наличием РПЖ, а при доброкачественной гиперплазии предстательной железы встречается реже [26]. Материалами для теста являются биоптаты предстательной железы, плазма крови и моча. ConfirmMDx – доступный по стоимости тест. При этом результаты, свидетельствующие о наличии РПЖ, можно получить даже в случае выявления нормальной морфологической структуры ткани при гистологическом исследовании [27].

Ген *GSTP1* вызывает особый интерес в течение последнего десятилетия и является перспективным тканевым маркером РПЖ [28, 29].

В метаанализе L. van Neste и соавт. 2012 г., обобщившем результаты более 30 различных ретроспективных исследований, чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx в выявлении РПЖ составили 81,8 и 94,9 % соответственно. Чувствительность и специфичность были дополнительно увеличены при включении в тест ConfirmMDx гена *APC* (92,8 и 95,3 % соответственно) [26].

В своей обзорной статье 2018 г. G. Gurioli и соавт. чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx биоптатов предстательной железы для выявления РПЖ составили 81,7 и 95,8 % соответственно [30].

Исследование K. Woodson и соавт., проведенное в 2008 г. с участием 100 пациентов, направленных на БПЖ, показало, что чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx мочи составляют 75 и 98 % соответственно [29].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов отмечается, что до повторной БПЖ при помощи ConfirmMDx может быть получена дополнительная информация о наличии РПЖ, но вследствие неполноты имеющихся данных он не может быть рекомендован для рутинного применения [21]. Национальная онкологическая сеть США считает, что ConfirmMDx можно назначать мужчинам после отрицательных результатов первичной БПЖ [22].

Антиген рака предстательной железы 3

Тест на выявление антигена 3 РПЖ (prostate cancer antigen 3, PCA3) измеряет мРНК биомаркера PCA3 в моче после ПРИ [31].

Проспективное исследование J. Hansen и соавт. 2013 г. показало, что использование базовой модели диагностики РПЖ (возраст, уровень ПСА, результат ПРИ и объем предстательной железы) в совокупности с применением теста на PCA3 (с пороговым значением 20) снижает количество ненужных БПЖ на 36,4 % (против 8,6 % при использовании только базовой модели), а при пороговом PCA3 35 – на 62 %. Вероятность ложноотрицательных результатов составляет 6,3 % (при пороговом значении 20) и 17,3 % (при пороговом значении 35), из них количество упущенных случаев РПЖ с оценкой по шкале Глисона ≥7 равно 10 % (при пороговом значении PCA3 20) и 14,5 % (при пороговом значении PCA3 35) [32]. A. de la Taille и соавт. в 2011 г. в исследовании с участием 516 пациентов показали, что чувствительность и специфичность теста на PCA3 при пороговом значении 35 составляют 64 и 76 % соответственно [33].

Действующие рекомендации Европейской ассоциации урологов указывают, что тест на выявление PCA3 может проводиться перед повторной БПЖ после первично-отрицательной БПЖ, но не должен быть инструментом активного наблюдения. Возможно, PCA3 – потенциальный маркер мочи, который может быть предложен пациентам с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл для дополнительной оценки риска РПЖ. Однако уровень доказательности по-прежнему остается низким (рекомендация класса С) [21]. В текущих рекомендациях Европейской ассоциации урологов и Национальной онкологической сети США PCA3 рассматривается в качестве вторичного теста для определения потребности в БПЖ, имеющего потенциальное клиническое значение, но данных для использования его в качестве главного скрининг-теста недостаточно [22].

Michigan Prostate Score

Показано, что в половине случаев при РПЖ возможно обнаружение в моче слияния гена трансмембранной сериновой протеазы 2 (*TMPRSS2*) с геном *ERG* (erythroblast transformation-specific related gene). S.A. Tomlins и соавт. в 2016 г. на основе *TMPRSS2:ERG*, ПСА и PCA3 создали тест Michigan Prostate Score (MiPS) [34]. Материалом для данного теста является образец мочи после ПРИ. В проспективном исследовании S.S. Salami и соавт. 2013 г. чувствительность теста MiPS составила 67 %, а специфичность 87 % [13].

В ходе этого же исследования S.S. Salami и соавт. установили, что сочетание показателей ПСА крови, PCA3 и MiPS мочи позволяет добиться уровней чувствительности и специфичности диагностики РПЖ в 80 и 90 % соответственно. При положительных результатах 2 из 3 тестов (пороговое значение ПСА 10 нг/мл) рекомендуется проведение БПЖ (рис. 3). Количество ненужных БПЖ снижается на 67 % при риске ложноотрицательного результата 20 % [13].

Национальная онкологическая сеть США упоминает MiPS как биомаркер лишь для научных целей. Однако как только будут получены дополнительные данные, эта рекомендация может быть пересмотрена [22].

Тест ExoDx Prostate IntelliScore

Экзосомы представляют собой небольшие мембранные везикулы, секретируемые клетками. Поскольку экзосомы защищены двухслойной липидной мембраной и содержат цитоплазму, получаемую из клетки,

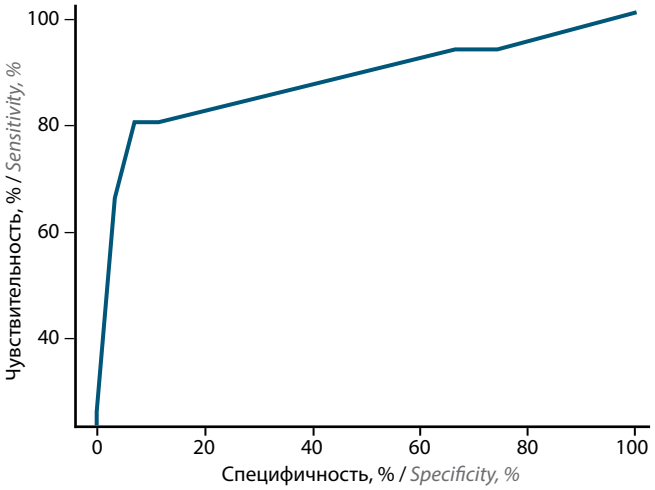


Рис. 3. *Чувствительность и специфичность Michigan Prostate Score (адаптировано из [13])*

Fig. 3. *Sensitivity and specificity of Michigan Prostate Score (adapted from [13])*

они содержат мРНК [35]. Тест ExoDx Prostate IntelliScore (EPI) не требует предварительного ПРИ для получения образца мочи, поэтому может быть легко интегрирован в клиническую практику [36]. J. McKiernan и соавт. в 2016 г. оценили диагностическую ценность экзосомального гена и обнаружили, что его добавление к стандарту медицинской помощи значительно увеличило бы точность выявления РПЖ высокой степени злокачественности. В проспективном исследовании, проведенном этими авторами с участием 519 пациентов старше 50 лет с подозрением на РПЖ при ПРИ и/или значением ПСА 2–20 нг/мл, чувствительность EPI для диагностики РПЖ высокой степени злокачественности (оценка по шкале Глисона ≥7) составила 91,9 %, а специфичность 34,0 %. При этом было упущено 8,1 % случаев РПЖ высокой степени злокачественности (оценка по шкале Глисона ≥7) [37].

В рекомендациях Национальной онкологической сети США EPI упоминается как биомаркер для научных целей. Если будут проведены дополнительные исследования, данный пункт, возможно, будет пересмотрен [22].

Результаты

Чувствительность и специфичность диагностических биомаркеров РПЖ, анализируемых в данном обзоре, представлены на рис. 4.

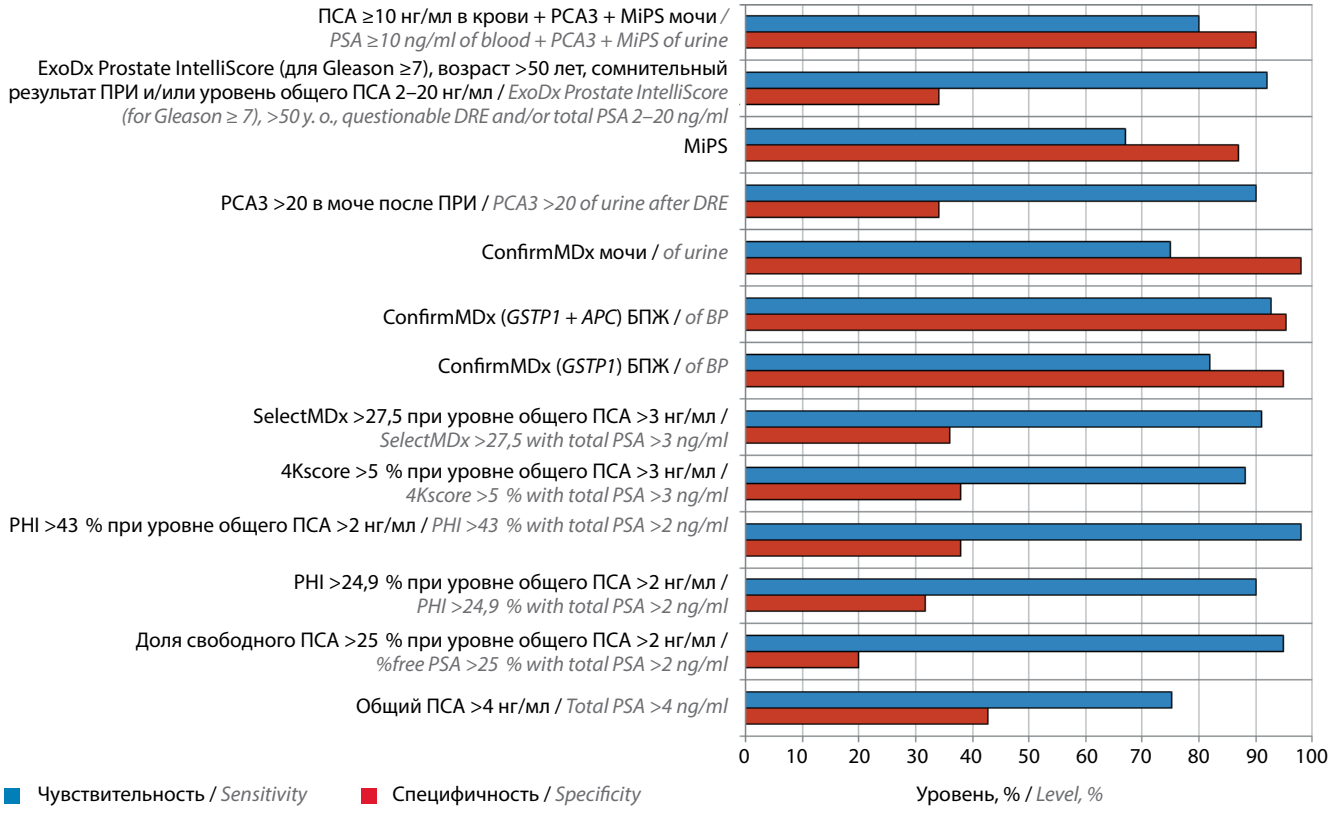


Рис. 4. *Чувствительность и специфичность биомаркеров рака предстательной железы (тест ExoDx Prostate IntelliScore проводился для выявления рака предстательной железы высокой степени злокачественности (с оценкой по шкале Глисона ≥7)). БПЖ – биоптаты предстательной железы; ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ПСА – простатический специфический антиген; PHI – индекс здоровья предстательной железы*

Fig. 4. *Sensitivity and specificity of prostate cancer biomarkers (ExoDx Prostate IntelliScore test was carried out to detect prostate cancer Gleason ≥7). BP – biopsies of the prostate; DRE – digital rectal examination; MiPS – Michigan Prostate Score; PSA – prostatic specific antigen; PCA3 – prostate cancer antigen 3; PHI – Prostate Health Index*

Заключение

Объем данных о диагностических биомаркерах заметно увеличился за последние несколько лет, но на сегодняшний день проведенных исследований по данной теме недостаточно. Можно выделить следующие факторы, сдерживающие внедрение биомаркеров в клиническую практику:

– малая величина групп пациентов;
– сложность определения порогового значения биомаркера даже в крупных исследованиях, вследствие чего их клиническое применение ограничено;
– отсутствие оценки экономических затрат.

Диагностические биомаркеры представляют большой клинический интерес, хотя в настоящее время наиболее достоверным методом диагностики РПЖ является БПЖ. Однако новые исследования помогут определить наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики РПЖ на основе биомаркеров. На наш взгляд, таким методом является сочетание теста на уровень ПСА в крови, теста на выявление PCA3 в моче и MiPS, предложенное S.S. Salami и соавт. Метод позволяет добиться максимальной чувствительности и специфичности – 80 и 90 % соответственно. При этом количество ненужных БПЖ снижается на 67 % при риске ложноотрицательного результата 20 % [13].

Хорошие результаты показал тест ConfirmMDx гиперметилирования гена *GSTP1* (с включением гена *APC* и без такового) биоптатов предстательной железы (метаанализ L. van Neste и соавт. [26]) и мочи (проспективное исследование K. Woodson и соавт. [29]). При этом чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx биоптатов предстательной железы составили 81,8 и 94,9 % (без *APC*), 92,8 и 95,3 % (с *APC*), а мочи – 75 и 98 % соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Нюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. М., 2014. 44 с. Доступно по: http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/39vz-rek.pdf. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Matveev V.B., Nyushko K.M. Clinical guidelines for diagnostic and treatment of prostate cancer. Moscow, 2014. 44 p. Available at: http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/39vz-rek.pdf. (In Russ.)].
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2017. Available at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf.
3. Vickers A., Cronin A., Roobol M. et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. J Clin Oncol 2010;28(15):2493–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1968. PMID: 20421547.
4. Куплевацкий В.И., Черкашин М.А., Рощин Д.А. и др. Биопсия предстательной железы под контролем магнитно-резонансной томографии. Вестник рентгенологии и радиологии 2016;97(1):48–55. [Kuplevatskiy V.I., Cherkashin M.A., Roshchin D.A. et al. Prostate biopsy under magnetic resonance imaging guidance. Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletine of Roentgenology and Radiology 2016;97(1):48–55. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-1-48-55.
5. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Куролап С.А., Епринцев С.А. Эпидемиология рака предстательной железы в Воронежской области: пространственно-временная статистика. Вестник урологии 2016;(4):45–55. [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Kurolap S.A., Yeprintsev S.A. Epidemiology of prostate cancer in the Voroneg Region: spatio-temporal statistics. Vestnik urologii = Herald Urology 2016;(4):45–55. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-4-45-55.
6. Gathirua-Mwangi W.G., Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. Eur J Cancer Prev 2014;23(2):96–109. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283647394. PMID: 23872953.
7. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014;384(9959):2027–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. PMID: 25108889.
8. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350(22): 2239–46. DOI: 10.1056/NEJMoa031918. PMID: 15163773.
9. Kretschmer A., Tilki D. Biomarkers in prostate cancer – current clinical utility and future perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2017;120:180–93. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.007. PMID: 29198331.
10. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317(15):909–16. DOI: 10.1056/NEJM198710083171501. PMID: 2442609.
11. Semjonow A., Brandt B., Oberpenning F. et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. Prostate Suppl 1996;7:3–16. PMID: 8950358.
12. Parekh D.J., Punnen S., Sjoberg D.D. et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. Eur Urol 2015;68(3):464–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.021. PMID: 25454615.
13. Salami S.S., Schmidt F., Laxman B. et al. Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. Urol Oncol 2013;31(5):566–71. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.04.001. PMID: 21600800.
14. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы: методические рекомендации № 19. М.: АБВ-пресс, 2015. 54 с. [Pushkar' D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer: methodical recommendations No. 19.

Moscow: ABV-press, 2015. 54 p. (In Russ.)].
15. Catalona W.J., Smith D.S., Ornstein D.K. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997;277(18): 1452–5. PMID: 9145717.
16. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M. et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279(19):1542–7. PMID: 9605898.
17. Catalona W.J., Smith D.S., Wolfert R.L. et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274(15):1214–20. PMID: 7563511.
18. Filella X., Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2013;51(4):729–39. DOI: 10.1515/cclm-2012-0410. PMID: 23154423.
19. Ito K., Miyakubo M., Sekine Y. et al. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0–10.0 ng/mL range. World J Urol 2013;31(2):305–11. DOI: 10.1007/s00345-012-0927-9. PMID: 22903772.
20. Tosoian J.J., Druskin S.C., Andreas D. et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. BJU Int 2017;120(6):793–8. DOI: 10.1111/bju.13762. PMID: 28058757.
21. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/ j.eururo. 2016.08.003. PMID: 27568654.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default. aspx.
23. Leyten G.H., Hessels D., Smit F.P. et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. Clin Cancer Res 2015;21(13):3061–70. DOI: 10.1158/107800432.CCR-140-3334. PMID: 25788493.
24. Van Neste L., Hendriks R.J., Dijkstra S. et al. Detection of high-grade prostate cancer using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol 2016;70(5):740–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.012. PMID: 27108162.
25. Chan T.A., Glockner S., Yi J.M. et al. Convergence of mutation and epigenetic alterations identifies common genes in cancer that predict for poor prognosis. PLoS Med 2008;5(5):e114. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050114. PMID: 18507500.
26. Van Neste L., Herman J.G., Otto G. et al. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. Prostate 2012;72(11):1248–61. DOI: 10.1002/pros.22459. PMID: 22161815.
27. Henrique R., Jerónimo C., Teixeira M.R. et al. Epigenetic heterogeneity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: clues for clonal progression in prostate carcinogenesis. Mol Cancer Res 2006;4(1):1–8. DOI: 10.1158/ 1541-7786.MCR-05-0113. PMID: 16446401.
28. Henrique R., Jerónimo C. Molecular detection of prostate cancer: a role for GSTP1 hypermethylation. Eur Urol 2004;46(5):660–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.06.014. PMID: 15474280.
29. Woodson K., O'Reilly K.J., Hanson J.C. et al. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. J Urol 2008;179(2):508–11. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.073. PMID: 18076912.
30. Gurioli G., Martignano F., Salvi S. et al. GSTP1 methylation in cancer: a liquid biopsy biomarker? Clin Chem Lab Med 2018 Jan 6. DOI: 10.1515/cclm-2017-0703. PMID: 29305565.
31. Fradet Y., Saad F., Aprikian A. et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. Urology 2004;64(2):311–5. DOI: 10.1016/j.urology.2004.03.052. PMID: 15302485.
32. Hansen J., Auprich M., Ahyai S.A. et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. Eur Urol 2013;63(2):201–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.030. PMID: 22854248.
33. De la Taille A., Irani J., Graefen M. et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. J Urol 2011;185(6):2119–25. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.075. PMID: 21496856.
34. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J. et al. Urine TMPRSS2: ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. Eur Urol 2016;70(1):45–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.039. PMID: 25985884.
35. Nilsson J., Skog J., Nordstrand A. et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. Br J Cancer 2009;100(10):1603–7. PMID: 19401683.
36. Donovan M.J., Noerholm M., Bentink S. et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18(4):370–5. DOI: 10.1038/ pcan.2015.40. PMID: 26345389.
37. McKiernan J., Donovan M.J., O»Neill V. et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. JAMA Oncol 2016;2(7):882–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0097. PMID: 27032035.

Вклад авторов

Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования;
Е.А. Безруков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Р.Б. Суханов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Г.Е. Крупинов: анализ полученных данных;
Д.Г. Цариченко: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
Г.А. Мартиросян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
С.К. Авакян: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

L.M. Rapoport: developing the research design;
E.A. Bezrukov: developing the research design, article writing;

R.B. Sukhanov: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
G.E. Krupinov: analysis of the obtained data;
D.G. Tsarichenko: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
G.A. Martirosyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
S.K. Avakyan: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов
Л.М. Рапопорт: https://orcid.org/0000-0001-7787-1240
Е.А. Безруков: https://orcid.org/0000-0002-2746-5962
Р.Б. Суханов: https://orcid.org/0000-0002-3664-6108
Г.Е. Крупинов: https://orcid.org/0000-0002-2571-8671
Д.Г. Цариченко: https://orcid.org/0000-0002-3608-8759
Г.А. Мартиросян: https://orcid.org/0000-0002-4420-3729
С.К. Авакян: https://orcid.org/0000-0003-2141-0423
ORCID of authors
L.M. Rapoport: https://orcid.org/0000-0001-7787-1240
E.A. Bezrukov: https://orcid.org/0000-0002-2746-5962
R.B. Sukhanov: https://orcid.org/0000-0002-3664-6108
G.E. Krupinov: https://orcid.org/0000-0002-2571-8671
D.G. Tsarichenko: https://orcid.org/0000-0002-3608-8759
G.A. Martirosyan: https://orcid.org/0000-0002-4420-3729
S.K. Avakyan: https://orcid.org/0000-0003-2141-0423

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Высокотехнологичная медицинская помощь как фактор развития урологии Московской области

П.А. Щеплев[1], В.В. Хворов[2]

[1]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;
[2]ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»; Россия, 141009 Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24

***Контакты:** Петр Андреевич Щеплев scheplev@yandex.ru*

Рассмотрены актуальные вопросы финансирования высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), проведено сравнение методик расчета оплаты по модели клинико-статистических групп и по системе ВМП, погруженной в систему обязательного медицинского страхования. Прослежено влияние внедрения ВМП на развитие урологии в Московской области, описаны недостатки и перспективы данного направления.

***Ключевые слова:** урологическая служба, высокотехнологичная медицинская помощь, обязательное медицинское страхование, клинико-статистические группы, финансирование*

***Для цитирования:** Щеплев П.А., Хворов В.В. Высокотехнологичная медицинская помощь как фактор развития урологии Московской области. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):75–8.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-75-78

High-tech medical care as a factor in the development of urology in the Moscow region

P.A. Scheplev[1], V.V. Hvorov[2]

[1]Federal Research and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;
[2]Mytishchi City Clinical Hospital; 24 Cominterna St., Mytishchi 141009, Moscow Region, Russia

Topical issues of financing of high-tech medical care (HTMC) are considered, the comparison of methods of calculation of payment on model of clinical-statistical groups and on the HTMC system immersed in system of obligatory medical insurance is carried out. The influence of HTMC implementation on the development of urology in the Moscow region is traced, the shortcomings and prospects of this direction are described.

***Key words:** urological service, high-tech medical care, obligatory medical insurance, clinical-statistical groups, financing*

***For citation:** Scheplev P.A., Hvorov V.V. High-tech medical care as a factor in the development of urology in the Moscow region. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):75–8.*

Высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП) – это медицинская помощь «с применением высоких медицинских технологий для лечения сложных заболеваний». Такое определение мы находим на сайте Минздрава России [1]. Однако четкие общепринятые критерии, в соответствии с которыми можно определить технологию как «высокую», а заболевание – как «сложное», до сих пор отсутствуют, поэтому ВМП остается понятием очень относительным. Этот вопрос имеет 20-летнюю историю [2]. В распоряжении Президента РФ от 29 декабря 1997 г. № 536-рп одобрялось предложение о создании Российского центра медицины высоких технологий, а правительству поручалось разработать и утвердить федеральную целевую программу «Медицина высоких технологий» [3]. К тому времени, как известно, российское здравоохранение перешло на рельсы страховой медицины в российском же ее варианте. При этом стало очевидно, что плата за количество дней, проведенных пациентом в больнице, явно недостаточна для покрытия видов лечения сложнее курса недорогого антибиотика, обычных родов или простых операций. Переход на более прогрессивные виды оплаты лечения планировался только в далеком будущем, и включение более или менее сложных

операций в особую категорию, требующую отдельной оплаты, было довольно логичным решением. При этом ВМП много лет была уделом крупных федеральных, как правило, столичных медицинских учреждений, финансирование ВМП осуществлялось исключительно из бюджета, а не из фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС). Ее отличали относительно высокие тарифы и отсутствие контроля со стороны страховых компаний [4].

За 20 лет многое изменилось, но одно осталось неизменным – колоссальное недофинансирование здравоохранения. Затраты на медицину в расчете на 1 человека в год в России в 10–20 раз меньше, чем в западных странах (например, в США более 8 тыс. долл. [5], в России – 316 долл. [6]). При этом Минздрав России рапортует президенту о том, что ВМП доступна примерно 1 млн пациентов. Очевидно, что 100 млрд руб., выделяющихся на ВМП из бюджета, не хватает. В связи с этим несколько лет назад появился гибридный вид ВМП – ВМП, погруженная в систему обязательного медицинского страхования (ОМС). Ее отличают оплата из ФОМС, низкие тарифы и контроль страховых компаний. Эти явно популистские меры, тем не менее, позволили войти в систему ВМП обычным городским больницам, давно перешедшим на одноканальное финансирование – исключительно из ФОМС.

При этом система оплаты медицинского случая в ОМС тоже трансформировалась. Методика расчета оплаты по сроку пребывания пациента в соответствии с медико-экономическими стандартами была отвергнута как отсталая, и в течение нескольких лет (с 2016 г.) мы пришли к другому способу расчета – с использованием нормативов, разработанных для клинико-статистических групп (КСГ). Оплата лечения по модели с применением КСГ принята в большинстве развитых стран со страховой моделью здравоохранения и является наиболее прогрессивной. Однако внедрение российского варианта модели омрачено низкими тарифами и беспрецедентной возможностью ФОМС ежемесячно регулировать коэффициенты затрат, чтобы уложиться в имеющийся бюджет. В связи с этим стоимость одной и той же услуги от месяца к месяцу меняется.

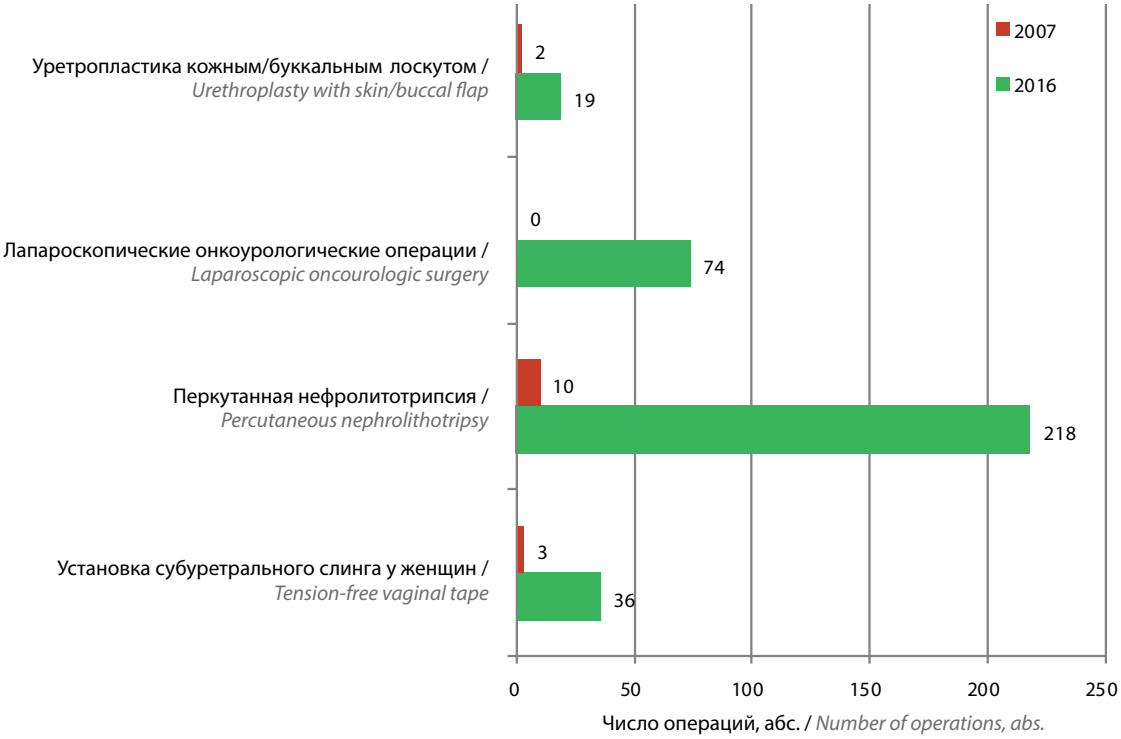
ВМП на основе фиксированных тарифов могла бы стать выходом из ситуации, но надежды на нее оправдались не полностью: в 2017 г. оплата 1 случая госпитализации с лапароскопической простатэктомией по модели КСГ составила 70 915 руб., по системе ВМП немногим больше – 86 260 руб., что едва покрывает затраты на приобретение одноразовых расходных материалов для этой операции, без учета требующихся лекарств, питания, труда и т. д. Оплата 1 случая госпитализации с перкутанной нефролитотрипсией по системе ВМП даже ниже, чем по модели КСГ, – 86 260 и 93 872 руб. соответственно.

На этом этапе развития государственного здравоохранения система ВМП пришла в урологию Московской области. Отметим, что урологическая служба области с населением более 8 млн человек, если говорить о городских больницах, является одной из наиболее отсталых в Российской Федерации. Причин тому несколько, и главная из них – близость Москвы с ее бесчисленным множеством государственных, федеральных и ведомственных урологических стационаров, куда пациент из области может обратиться даже в рамках ОМС и получить фактически бесплатную помощь. Отсталость урологии Московской области подтверждается тем, что вплоть до настоящего времени здесь проводится большое число устаревших операций, таких как открытая уретеролитотомия, пиелолитотомия, декапсуляция почки, открытая цистостомия, чреспузырная аденомэктомия, чреспузырная резекция мочевого пузыря и т. д. Но в последнее десятилетие в урологических стационарах городов Московской области наметилась тенденция к улучшению ситуации – растет число операций уровня ВМП (см. рисунок).

Официальная система ВМП по лицензии Росздравнадзора внедрена в урологию Московской области только в конце 2016 г., и всего в 4 из 23 отделений. До этого момента ее развитие было результатом действия нескольких факторов – энтузиазма и безграничного стремления к самообразованию отдельных урологов, модернизации областного здравоохранения 2009–2010 гг., косвенно затронувшей урологию, и, конечно, смены главного уролога области. Следовательно, ВМП попала на благодатную почву активно развивающегося направления, в котором все высокотехнологичные виды операций уже давно выполнялись в рамках модели КСГ.

Положительные стороны внедрения ВМП в урологические стационары городов Московской области неоспоримы. Во-первых, это повышает их престиж до уровня отделений урологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» и др. Во-вторых, это заметно повышает ценность отделения для больницы; это очень важно в условиях дефицита ресурсов и неизбежного их внутреннего перераспределения в лечебном учреждении; отделения, оказывающие ВМП, приоритетны для руководства больницы. Кроме того, по странному стечению обстоятельств оплата случаев по модели КСГ (вне ВМП) производится с более высоким коэффициентом для отделений, оказывающих ВМП. Проще говоря, такое отделение больше зарабатывает и по ОМС. В-третьих, это дает несколько бóльшие возможности для финансовой мотивации сотрудников и приобретения расходных материалов.

Система ВМП в урологии не лишена недостатков. Например, абсурдное кодирование по МКБ-10 таких



Число операций уровня высокотехнологичной медицинской помощи, проведенных в стационарах городов Московской области в 2007 и 2016 гг.
Number of operations of the level of high-tech medical care made in city hospitals of the Moscow region in 2007 and 2016

видов помощи, как лапароскопические онкоурологические операции: лапароскопической нефрэктомии соответствует код N28.1 – киста почки, а лапароскопической простатэктомии – код I86.1 – варикоцеле (!). Кроме того, электронная система регистрации ВМП и выставления счетов имеет жесткие рамки, не пропускающие иные коды. Попытки переговоров со страховыми компаниями, не желающими выплачивать компенсацию за лапароскопическую простатэктомию пациенту с варикоцеле, как правило, безуспешны, поэтому можно считать, что лапароскопии в ВМП для урологии фактически нет. Нет и такой сложной эндоскопической процедуры, как уретероскопия при крупных проксимальных камнях мочеточника. Эта довольно длительная операция, требующая большого количества расходных материалов, не считается высокотехнологичной в системе ВМП, тогда как подобное вмешательство с перкутанным доступом, обычно более быстрое и менее затратное, является таковым. Аналогичная ситуация с ретроградными интраренальными вмешательствами с использованием гибкой эндоскопии, что неудивительно при урологической «грамотности» составителей таблицы ВМП.

Таким образом, система ВМП, ставшая 20 лет назад спасением серьезной медицины, в настоящее время утратила свое лидирующее значение, поскольку все предусмотренные ею случаи дублируются моделью КСГ с близкими по величине тарифами. Тем не менее урология Московской области поддерживает все прогрессивные тренды развития здравоохранения и продолжает использовать их в своем дальнейшем развитии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Минздрав России. Что такое высокотехнологичная помощь и чем она отличается от обычной медицинской помощи? Доступно по: https://www.rosminzdrav.ru/reception/help/vmp/0. [Ministry of Health of Russia. What is the high-tech care and how does it differ from the conventional healthcare? Available at: https://www.rosminzdrav.ru/reception/help/vmp/0. (In Russ.)].
2. Пивень Д.В., Дудин П.Е., Купцевич А.С. О необходимости критериев дорогостоящей и высокотехнологичной медицинской помощи. Менеджер здравоохранения 2007;(1):16–22. [Piven' D.V., Dudin P.E., Kuptsevich A.S. About the need for criteria for expensive and high-tech medical care. Menedzher zdravookhraneniya = Manager of Health Care 2007;(1):16–22. (In Russ.)].
3. Распоряжение Президента Российской Федерации от 29.12.1997 г. № 536-рп.

Доступно по: http://www.kremlin.ru/acts/bank/11823. [Order of the President of the Russian Federation N 536-rp from 29/12/1997. Available at: http://www.kremlin.ru/acts/bank/11823. (In Russ.)].
4. Рыбальченко И.Е. Развитие системы высокотехнологичной медицинской помощи в России. Менеджер здравоохранения 2011;(2):6–16. [Rybal'chenko I.E. The development of a system of high-tech medical care in Russia. Menedzher zdravookhraneniya = Manager of Health Care 2011;(2);6–16. (In Russ.)].
5. United States Federal State and Local Government Spending. Available at: https://www.usgovernmentspending.com/year_spending_2018USbn_19bs2n#usgs302.
6. Шевченко Р. Вероника Скворцова: бюджет здравоохранения на 2018 год позволит исполнить указы президента. Медицинская Россия 2017; 29 сент. Доступно по: https://medrussia.org/9548-veronika-skvorcova-byudzhet-zdravookhraneniya-na-2018-god-pozvolit-ispolnit-ukazy-prezidenta. [Shevchenko R. Veronika Skvortsova: the healthcare budget for 2018 will allow to execute the decrees of the President. Meditsinskaya Rossia = MedRussia 2017; 29 September. Available at: https://medrussia.org/9548-veronika-skvorcova-byudzhet-zdravookhraneniya-na-2018-god-pozvolit-ispolnit-ukazy-prezidenta. (In Russ.)].

Вклад авторов
П.А. Щеплев: разработка общей концепции, получение данных для анализа;
В.В. Хворов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors' contributions
P.A. Scheplev: the overall concept, data acquisition;
V.V. Khvorov: review of publications on the topic, data analysis, text writing.

ORCID авторов
П.А. Щеплев: https://orcid.org/0000-0002-6082-1703
В.В. Хворов: https://orcid.org/0000-0002-6275-3281
ORCID of authors
P.A. Scheplev: https://orcid.org/0000-0002-6082-1703
V.V. Khvorov: https://orcid.org/0000-0002-6275-3281

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

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.
Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.

Рассуждение М.В. Ломоносова о размножении и сохранении российского народа в письме к И.И. Шувалову, 1761 г. (Окончание. Начало в № 4 за 2017 г.)

О сохранении и размножении российского народа

Часть II

8

Бедственному младенческому началу жизни следуют приключения, нападающие на здравие человеческое в прочем оныя течении. И, во-первых, невоздержание и неосторожность с уставленными обыкновениями, особливо у нас в России вкоренившимися и имеющими вид некоторой святости. Паче других времен пожирают у нас Масленица и Святая неделя великое множество народа одним только переменным употреблением питья и пищи. Легко рассудить можно, что, готовясь к воздержанию Великого поста, во всей России много людей так загавливаются, что и говеть времени не остается. Мертвые по кабакам, по улицам и по дорогам и частые похороны доказывают то ясно. Разговенье тому ж подобно. Да и дивиться не для чего: кроме невоздержания в заговенные дни питием и пищею стараются многие на весь Великий пост удовольствоваться плотским смешением законно и беззаконно и так себя до Чистого понедельника изнуряют, что здоровья своего никоею мерою починить не могут, употребляя грубые постные пищи, которые и здоровому желудку тягостны. Сверх того вскоре следует начало весны, когда все скверности, накопленные от человеков и от других животных, бывшие во всю зиму заключенными от морозов, вдруг освобождаются и наполняют воздух, мешаются с водою и нам с мокротными и цынготными рыбами в желудок, в легкое, в кровь, в нервы и во все строение жизненных членов человеческого тела вливаются, рождают болезни в здоровых, умножают оные в больных и смерть ускоряют в тех, кои бы еще могли пожить долее. После того приближается Светлое Христово Воскресение, всеобщая христианская радость. Тогда, хотя почти беспрестанно читают и многократно повторяют страсти Господни, однако мысли наши уже на Св[ятой] неделе: иной представляет себе приятные и скоромные пищи; иной думает, поспеет ли ему к празднику платье; иной представляет, как будет веселиться с родственниками и друзьями; иной ожидает, прибудут ли запасы из деревни; иной готовит живописные яйца и, несомненно, чает случая поцеловаться с красавицами или помилее свидатъся. Наконец, заутреню в полночь начали и обедню до свету отпели. Христос воскресе! только в ушах и на языке, а в сердце какое ему место, где житейскими желаниями и самые малейшие скважины все наполнены? Как с привязу спущенные собаки, как накопленная вода с отворенной плотины, как из облака прорвавшиеся вихри, – рвут, ломят, валят, опровергают, терзают: там разбросаны разных мяс раздробленные части, разбитая посуда, текут пролитые напитки, там лежат без памяти отягченные объядением и пьянством, там валяются обнаженные и блудом утомленные недавние строгие постники. О! истинное христианское пощение и празднество! Не на таких ли Бог негодует у пророка:

Праздников ваших ненавидит душа моя,
и кадило ваше мерзость есть предо Мною.

Между тем бедный желудок, привыкнув чрез долгое время к пищам малопитательным, вдруг принужден принимать тучные и сальные брашна в сжавшиеся и ослабевшие проходы и, не имея требуемого довольства жизненных соков, несваренные ядения по жилам посылает: они спираются, пресекается течение крови, и душа в отворенные тогда райские двери из тесноты тела прямо, как думают, улетает. Для уверения о сем можно справиться по церковным запискам, около которого времени в целом году у попов больше меду на кутью исходит. Неоспоримое есть дело, что неравное течение жизни и круто переменное питание тела не токмо вредно человеку, но и смертоносно, так что вышеписанных строгих постников, притом усердных и ревностных праздниколюбцев самоубийцами почесть можно. Правда, что, ежели кто на Масленице приуготовляется к посту житием умеренным, в пост не изнуряет себя излишно и говеет более духом, нежели брюхом, на Св[ятой] неделе радуется о препровождении В[еликого] поста в истинных добродетелях, в трудах, обществу полезных и Богу любезных, а не о том, что дожил до разрешения на вся, – тот, конечно, меньше почувствует припадков от нездорового времени, а особливо когда трудами кровь приводит в движение и, словом, содержит себя хотя то постными, то скоромными пищами, однако равно умеренными, без крутых скачков и пригорков.

Но здесь, в севере, сие по концам тучное, а в середке сухое время есть самая праздная часть года, когда крестьяне не имеют никакой большой работы и только посеянные, пожатые, измолоченные и смолотые плоды полевые доедают. Купцам за испорченными дорогами и распутицами почти нет проезду из города в город с товарами; нет кораблям плавания и морским людям довольного движения; военные люди стоят в походах по зимним квартирам, а дома то для морозов, то для слякости не могут быть удобно экзерциции.

Итак, большая часть народа должна остаться в праздности, которая в заговенье и разговенье дает причину к необузданной роскоши, а в пост, с худыми прошлогодними пищами и с нездоровым воздухом соединенная, портит здоровье и жизнь коротит.

Многие скажут: «Да проживают же люди! Отцы наши и прадеды жили долгие веки!» Правда, живут и лопари, питаясь почти одною только рыбою; да посмотрите ж, коль они телом велики и коль многолюдны, и сравните их с живущими в том же климате самоядами, питающимися по большей части мясом: первые ростом мелки, малолюдны, так что на 700 верстах в длину, а в ширину на 300 – лопарей толь мало, что и в большие солдатские наборы со всей земли по два солдата с числа душ наймают из нашего народа, затем что из них весьма редко, чтобы кто и по малой мере в солдаты годился. Самояды, напротив того, ростом не малы, широкоплечи и сильны, и в таком множестве, что если бы междоусобные частые кровавые сражения между многими их князьками не случались, то бы знатная часть восточно-северного берега ими населилась многолюдно. Посмотрите, что те российские области многолюднее, где скотом изобильнее, затем что во многих местах, где скотом скудно, и в мясоед по большей части питаются рыбою или пустыми щами с хлебом. Если б наша Масленица положена была в мае месяце, то В[еликий] пост был бы в полной весне и в начале лета, а Св[ятая] неделя около Петрова дня; то[гда] бы кроме новых плодов земных и свежих рыб и благорастворенного воздуха: 1) поспешествовало бы сохранению здравия движение тела в крестьянах пахотною работою, в купечестве – дальнею ездою по земле и по морю, военным – экзерциею и походами; 2) ради исправления таких нужных работ меньше бы было праздности, матери невоздержания, меньше гостьбы и пирушек, меньше пьянства, неравного жития и прерывного питания, надрывающего человеческое здравие. А сверх того, хотя бы кто и напился, однако, возвращаясь домой, не замерз бы на дороге, как о Масленице бывает, и не провалился бы под лед, как случается на Св[ятой] неделе.

Я к вам обращаюсь, великие учители и расположители постов и праздников, и со всяким благоговением вопрошаю вашу святость: что вы в то время о нас думали, когда св[ятой] Великий пост поставили в сие время? Мне кажется, что вы по своей святости, кротости, терпению и праводушию милостивый ответ дадите и не так, как Андреевский протопоп Яков делал, – в церкви матерно не избраните, или еще, – как он с морским капитаном Яньковым в Светлое воскресение у креста за непоцелование руки поступил, – в грудь кулаком не ударите. Вы скажете: «Располагая посты и праздники, жили мы в Греции и в земле обетованной; Святую четыредесятницу тогда содержать установили, когда у нас полным сиянием вешнего солнца земное богатое недро отверзается, произращает здоровыми соками наполненную молодую зелень и воздух возобновляет ароматными духами; поспевают ранние плоды, в пищу, в прохлаждение и в лекарство купно служащие; пению нашему для славословия Божия соответствовали журчащие ручьи, шумящие листы и воспевающие сладкогласные птицы. А про ваши полуночные стороны мы рассуждали, что не токмо там нет и не будет христианского закона, но ниже единого словесного обитателя ради великой стужи. Не жалуйтесь на нас! Как бы мы вам предписали есть финики и смоквы и пить доброго виноградного вина по красоуле, чего у вас не родится? Расположите, как разумные люди, по вашему климату; употребите на пост другое, способнейшее время, или в дурное время пользуйтесь умеренно здоровыми пищами. Есть у вас духовенство, равную нам власть от Христа имеющее вязати и решити. Для толь важного дела можно в России вселенский собор составить: сохранение жизни толь великого множества народа того стоит. А сверх того ученьем вкорените всем в мысли, что Богу приятнее, когда имеем в сердце чистую совесть, нежели в желудке цынготную рыбу; что посты учреждены не для самоубивства вредными пищами, но для воздержания от излишества; что обманщик, грабитель, неправосудный, мздоимец, вор и другими образы ближнего повредитель прощения не сыщет, хотя бы он вместо обыкновенной постной пищи в семь недель ел щепы, кирпич, мочало, глину и уголье и большую бы часть того времени простоял на голове вместо земных поклонов. Чистое покаяние есть доброе житие, Бога к милосердию, к щедроте и к люблению нашему преклоняющее. Сохрани данные Христом заповеди, на коих весь закон и пророки висят: “Люби Господа Бога твоего всем сердцем (сиречь не кишками) и ближнего, как сам себя (т. е. совестию, а не языком)”». Исправлению сего недостатка ужасные обстоят препятствия, однако не больше опасны, как заставить брить бороды, носить немецкое платье, сообщаться обходительством с иноверными, заставить матрозов в летние посты есть мясо, уничтожить боярство, патриаршество и стрельцов и вместо их учредить Правительствующий Сенат, Святейший Синод, новое регулярное войско, перенести столицу на пустое место и новый год в другой месяц! Российский народ гибок!

9

Кроме сего впадает великое множество людей и в другие разные болезни, о излечении коих весьма еще мало порядочных есть учреждений, как вышеупомянуто, и только по большей мере простые, безграмотные мужики и бабы лечат наугад, соединяя часто натуральные способы, сколько смыслят, с вороженьем и шептаниями и тем не только не придают никакой силы своим лекарствам, но еще в людях укрепляют суеверие, больных приводят в страх унылыми видами и умножают болезнь, приближая их скорее к смерти.

Правда, много есть из них, кои действительно знают лечить некоторые болезни, а особливо внешние, как коновалы и костоправы, так что иногда и ученых хирургов в некоторых случаях превосходят, однако все лучше учредить [лечение] по правилам, медицинскую науку составляющим. К сему требуется по всем городам довольное число докторов, лекарей и аптек, удовольствованных лекарствами, хотя б только по нашему климату пристойными, – чего не токмо нет и сотой доли, но и войско российское весьма недовольно снабжено медиками, так что лекари не успевают перевязывать и раненых, не токмо чтобы всякого осмотреть, выспросить обстоятельно, дать лекарства и тем страждущих успокоить. От такого непризрения многие, коим бы ожить, умирают. Сего недостатка ничем не можно скорее наполнить, как для изучения докторства послать довольное число российских студентов в иностранные университеты и учрежденным и впредь учреждаемым внутри государства университетам дать, между прочими привилегиями, власть производить достойных в доктора. Медицинской канцелярии подтвердить накрепко, чтобы как в аптеках, так и при лекарях было довольное число учеников российских, коих бы они в определенное время своему искусству обучали и Сенату представляли. Стыдно и досадно слышать, что ученики российского народа, будучи по десяти и больше лет в аптеках, почти никаких лекарств составлять не умеют. А ради чего? Затем, что аптекари держат еще учеников немецких, а русские при иготе, при решете и при уголье до старости доживают и учениками умирают; а немецкими всего государства не наполнишь. Сверх того недостаточное знание языка, разность веры, несходные нравы и дорогая им плата много препятствуют.

10

Смертям от болезни следуют насильственные, натуральные и случайные обстоятельства как причины лишения жизни человеческой, то есть моровые язвы, пожары, потопления, морозы. Поветрия на людей хотя по большей части в южных пределах здешнего государства случаются, однако всякие способы против того употреблять должно. Оные состоят в истреблении уже начавшегося или в отвращении приходящего. К первому требуются известные употребительные против такого несчастия средства, и для того, лучшие выбрав из авторов, должно сочинить медицинскому факультету книжку и, напечатав, распродавать по государству. Ко второму надобно с бывших примеров собрать признаки, из которых главный есть затмение солнца, причиняющее почти всегда вскоре падеж на скот, а после и на людей поветрие. В наши просвещенные веки знают о том в великом свете обращающиеся люди от астрономов и могут предостеречься, не выпуская скота из дому и не давая травы, того дня снятой; так, в других государствах остерегаются два или три дня после, и сами никаких плодов в то время не снимают и не употребляют, говоря, что во время солнечного затмения падают ядовитые росы. Главная [сему] причина быть кажется, по моему мнению, что во время затмения закрывается солнце луною, таким же телом, как и земля наша; пресекается круто электрическая сила, которую солнце на все растения во весь день изливает, что видно на травах, ночью спящих и тоже страждущих в солнечное затмение. Время научит, сколько может электрическая сила действовать в рассуждении поветрия. Затмения во всем государстве не знают, и для того надобно заблаговременно публиковать и, что требуется, повелеть указами, по примеру, как водится в других государствах. Для избавления от огненной смерти служит предосторожность о утолении частых и великих пожаров, о чем покажется пространно в письме о лучшей государственной экономии. Потопления суть двояки: от наводнения и от неосторожной дерзости, особливо в пьянстве. Первое легко отвратить можно, запретив, чтоб при великих реках на низких местах, вешней особливо воде подверженных, никаких жилищ не было. Сие делается от одной лености, чтоб вода и сено и всякая от воды удобность была близко. Однако часто на высоких местах живущие видят весною, сами будучи в безопасности, как скот и людей и целые домы неприступный лед несет в отчаянии всякого спасения. Вторых потоплений ничем отвратить нельзя, не умалив много гощения и пьянства, для коих люди дерзают переезжать чрез реки в бурную погоду, перегрузив суда множеством, или переходить через лед осенью и весною, когда он весьма ненадежен и опасен. В главе о истреблении праздности предложатся [для избежания сего] способы, равно как и для избавления померзания многих зимою.

11

Немалый ущерб причиняется народу убивствами, кои бывают в драках и от разбойников. Драки происходят вредные между соседями, а особливо между помещиками, которых ничем, как межеванием, утушить не можно. На разбойников хотя посылаются сыщики, однако чрез то вывести сие зло или хотя знатно убавить нет почти никакой надежды. Основательнейшие и сильнейшие к тому требуются способы. Следующий кажется мне всех надежнее, бережливее и монархине всемилостивейшей славнее и притом любезнее, затем что он действие свое возымеет меньшим пролитием человеческой крови. Разбойники без пристанища в городах и около деревень пробыть и злодейством своим долго пользоваться не могут; при деревнях держатся, а в городах обыкновенно часто бывают для продажи награбленных пожитков. Итак, когда им сии места сделаны будут узки и тесны, то не могут долго утаиться; не занадобится далече посылать команды и делать

кровопролитные сражения со многими, когда можно иметь случай перебрать по одиночке и ловить их часто. Всевожделенный и долговременный покой внутри нашего отечества чрез полтораста лет, в кое время, после разорения от поляков, не нужно было стенами защищаться от неприятелей, подал нерадению нашему причину мало иметь попечения о градских ограждениях, и потому большая часть малых городов и посадов и много провинциальных и губернских городов не токмо стен каменных, или хотя надежных валов и рвов, но и деревянных палисадников или тынов не имеют – что не без сожаления вижу из ответов, присылаемых на географические вопросы в Академию наук изо всех городов указом Правительствующего Сената, по моему представлению. Кроме того, что проезжающие иностранные не без презрения смотрят на наши беспорядочные города или, лучше сказать, почти на развалины, разбойники употребляют их к своему прибежищу и также могут закрываться от достойного карания в городе или еще лучше, нежели в деревне, затем что город больше и со всех сторон в него на всяком месте ворота днем и ночью беспрестанно отворены ворам и добрым людям. Когда ж бы всемилостивейше повелеть благоизволено было все российские города, у коих ограждение рушилось, или его и не было, укрепить хотя не каменными стенами, но токмо валом и рвом и высоким палисадником и не во многих местах оставить ворота с крепкими запорами и с надежными мещанскими караулами – где нет гарнизонов, – так, чтобы ряды и лавки были внутри ограждения, то бы ворам провозить в город грабленные вещи для продажи было весьма трудно и все для осмотру предосторожности употребить было несравненно легче, нежели в месте, со всех сторон отворенном, а разбойник может быть в воротах скорее примечен, который, не продав грабленных вещей, корысти не получит. Сверх того в каждом огражденном городе назначить постоянные ночлеги для прохожих и проезжих с письменными дозволениями и с вывескою и приказать, чтобы каждый хозяин на всякий день объявлял в ратуше, кто у него был на ночлеге и сколько времени, а другие бы мещане принимать к себе в дом приезжих и прихожих воли не имели, под опасением наказания, кроме своих родственников, в городе известных. По всем волостям, погостам и деревням публиковать, что ежели крестьянин или двое и больше поймают разбойника, приведут его в город или в другое безопасное место и докажут надежными свидетелями, и спору в том не будет, то давать приводчикам за всякую голову по 10 руб. из мещанского казенного сбору, а за главных злодейских предводителей, за атамана, есаула, также и за поймание и довод того, кто держит воровские прибежища, – по 30 руб. Сие хотя довольно быть кажется, где города не в весьма дальном расстоянии, однако многие места есть в России глухие, на 500 и больше верст без городов, прямые убежища разбойникам и всяким беглым и беспашпортным людям. Примером служить может лесистое пространство около реки Ветлуги, которая, на 700 верст течением от вершин до устья простираясь, не имеет при себе ни единого города. Туда с Волги укрывается великое множество зимою бурлаков, из коих немалая часть разбойники. Крестьяне содержат их во всю зиму за полтину человека, а буде он что работает, то кормят и без платы, не спрашивая пашпорта. По таким местам должно основать и поставить города, дав знатным селам гражданские права учредить ратуши и воеводствы и оградив надежными укреплениями и осторожностями от разбойников, как выше показано. Сие будет служить не токмо для общей безопасности и к сбережению российского народа, но и к особливой славе всемилостивейшия нашея самодержицы, яко возобновительницы старых и состроительницы многих новых городов российских.

12

Переставая говорить о потере российского народа болезнями, несчастиями и убивствами, должно упомянуть о живых покойниках. С пограничных мест уходят люди в чужие государства, а особливо в Польшу, и тем лишается подданных российская корона. Подлинно, что расположены предосторожности на рубеже литовском, однако толь великой скважины силою совершенно запереть невозможно: лучше поступить с кротостию. Побеги бывают более от помещичьих отягощений крестьянам и от солдатских наборов. Итак, мне кажется, лучше пограничных с Польшею жителей облегчить податьми и снять солдатские наборы, расположив их по всему государству. Для расколу много уходит российских людей на Ветку; находящихся там беглецов не можно ли возвратить при нынешнем военном случае? А впредь могут служить способы, кои представятся [в статье] о исправлении нравов и [о] большем просвещении народа.

13

Место беглецов за границы удобно наполнить можно приемом иностранных, ежели к тому употреблены будут пристойные меры. Нынешнее в Европе несчастное военное время принуждает не токмо одиноких людей, но и целые разоренные семейства оставлять свое отечество и искать мест, от военного насильства удаленных. Пространное владение великия нашея монархини в состоянии вместить в свое безопасное недро целые народы и довольствовать всякими потребами, кои единого только посильного труда от человеков ожидают к своему полезному произведению. Условий, коими иностранных привлечь можно к поселению в России, не представляю, не ведая довольно союзных и враждебных обстоятельств между воюющими и мирными сторонами.

Хотел бы я сочинить примерный счет, сколько бы из сих 13 способов (а есть еще и больше) воспоследовало сохранения и приращения подданных ее императорского величества. Однако требуются к тому для известия многие обстоятельства и немало времени; для того только одною догадкою досягаю несколько, что на каждый год может взойти приращение российского народа больше против прежнего до полумиллиона душ, а от ревизии до ревизии, в 20 лет, – до 10 миллионов. Кроме сего, уповаю, что сии способы не будут ничем народу отяготительны, но будут служить к безопасности и успокоению всенародному.

Оканчивая сие, надеюсь, что вашему высокопревосходительству что-нибудь понравится из моих доброжелательных к обществу мнений, и прошу о вашем беспрерывном здравии и во всем удовольствии всевышнего строителя и правителя всех народов и языков, произведшего вас в сей день и влившего вам кровь сына отечества к произведению дел полезных, а паче к покровительству наук и художеств, к которым я, равно и к вам, от всей искренности усердствуя, с достодолжным высокопочитанием пребываю.

Ноября 1 дня 1761 года

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Андрология и генитальная хирургия» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

– название статьи,
– инициалы и фамилии всех авторов,
– ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
– полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
– адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
  – фамилия, имя, отчество полностью,
  – занимаемая должность,
  – ученая степень, ученое звание,
  – персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: http://orcid.org/),
  – персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial. asp),
  – контактный телефон,
  – рабочий адрес с указанием индекса,
  – адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– вклад всех авторов в работу,
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу androur@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.