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

АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИБРИДНАЯ ВЕРСИЯ

Издается с 2000 г.

№ 2 `18
ТОМ 19

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

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АНДРОЛОГОВ РОССИИ
ПААР

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 № 2 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 **М.А. Андросова**
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. № 2. 1–104

© 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

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АНДРОЛОГОВ РОССИИ
ПААР

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
№ 2
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 **M.A. Androsova**

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 (PI 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 2. 1–104

© 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

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, А.И. Стрельников, М.Н. Почерникова
Сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах 12

А.З. Винаров, А.М. Дымов, Н.И. Сорокин, В.П. Минаев, В.Ю. Лекарев
Лазерное гидродинамическое рассечение биоткани в оперативной урологии 21

С.А. Репина, С.А. Красовский, Р.В. Роживанов, Т.М. Сорокина, Л.В. Шилейко, М.И. Штаут, Л.Ф. Курило, Г.В. Шмарина, Т.А. Адян, Н.Ю. Каширская, А.В. Поляков, В.Б. Черных
Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза 31

Н.Ю. Сафина, Т.А. Яманди, В.Б. Черных, Л.В. Акуленко, С.В. Боголюбов, И.И. Витязева, О.П. Рыжкова, А.А. Степанова, Т.А. Адян, Е.А. Близнец, А.В. Поляков
Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности 40

С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов, А.Г. Горбачев, С.Х. Аль-Шукри, А.В. Левина
Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов 52

О.Б. Жуков, А.Э. Васильев, М.Б. Жуматаев
Новые методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции 58

О.Б. Жуков, Н.Д. Кибрик, Л.И. Астафьева, А.Э. Васильев
Современные аспекты диагностики и лечения преждевременной эякуляции. Междисциплинарный урологический консилиум 69

С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, В.В. Полозов, Н.П. Наумов, Н.Г. Гасанов
Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы 82

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Б. Долгов, А.А. Чураков, Р.Н. Фомкин, А.Ю. Королёв, В.М. Попков
Опыт применения локальной бароимпульсной терапии с использованием аппарата МКВ-01 «Ивавита» в комплексном лечении пациента с хроническим абактериальным простатитом, сочетанным с эректильной дисфункцией (клинический пример) 88

Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов, В.И. Шигапова
Проблемы оказания помощи лицам с нарушением половой идентификации 96

ВЕСТНИК АССОЦИАЦИИ

XIII Конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России в Дагомысе (23–25 мая 2018 г.) 102

CONTENTS

ORIGINAL REPORT

D.G. Pochernikov, N.T. Postovoytenko, A.I. Strel'nikov, M.N. Pochernikova
Comparative evaluation of microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples 12

A.Z. Vinarov, A.M. Dymov, N.I. Sorokin, V.P. Minaev, V.Yu. Lekarev
Laser hydrodynamic biotissue dissection in operative urology 21

S.A. Repina, S.A. Krasovsky, R.V. Rozhivanov, T.M. Sorokina, L.V. Shileiko, M.I. Shtaut, L.F. Kurilo, G.V. Shmarina, T.A. Adyan, N.Y. Kashirskaya, A.V. Polyakov, V.B. Chernykh
Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis 31

N.Yu. Safina, T.A. Yamandi, V.B. Chernykh, L.V. Akulenko, S.V. Bogolyubov, I.I. Vityazeva, O.P. Ryzhkova, A.A. Stepanova, T.A. Adyan, E.A. Bliznets, A.V. Polyakov
Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures 40

S.Yu. Borovets, M.A. Rybalov, A.G. Gorbachev, S.Kh. Al'-Shukri, A.V. Levina
Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug 52

O.B. Zhukov, A.E. Vasilyev, M.B. Zhumataev
New treatment approaches for vasculogenic erectile dysfunction 58

O.B. Zhukov, N.D. Kibrik, L.I. Astafyeva, A.E. Vasilyev
Premature ejaculation: current aspects on diagnosis and treatment. Interdisciplinary urological concilium 69

S.I. Gamidov, R.I. Ovchinnikov, A.Yu. Popova, V.V. Polozov, N.P. Naumov, N.G. Gasanov
Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes 82

CLINICAL CASE

A.B. Dolgov, A.A. Churakov, R.N. Fomkin, A.Yu. Korolev, V.M. Popkov
Impulse barotherapy in a complex treatment of patient with chronic abacterial prostatitis and erectile dysfunction using the MKV-01 "Ivavita" system (clinical case) 88

N.D. Kibrik, M.I. Yagubov, V.I. Shigapova
Problems of medical care in people with gender identity disorder 96

BULLETIN OF THE ASSOCIATION

13th Congress of the Professional Association of Andrologists of Russia in Dagomys (23–25 May 2018) 102

Сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах

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

[1]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8;
[2]ОБУЗ «Городская клиническая больница № 8»; Россия, 153032 Иваново, ул. Станкостроителей, 4

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

Цель исследования *– сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах методом стандартного бактериологического посева и методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с применением тест-систем «Андрофлор» у мужчин и «Фемофлор» у женщин.*
Материалы и методы. *Проведен ретроспективный анализ историй болезни 154 семейных пар, обратившихся к врачу для проведения прегравидарной подготовки. Все пациенты были разделены на 2 группы: у 121 супружеской пары выполнен стандартный бактериологический посев отделяемого цервикального канала и эякулята, а у 33 пар анализ эякулята и отделяемого цервикального канала проводился методом ПЦР-РВ с использованием тест-систем «Андрофлор» и «Фемофлор».*
Результаты. *Моноинфекция встречалась статистически значимо чаще в эякуляте, чем в отделяемом цервикального канала (p <0,05). У женщин статистически значимо чаще, чем у мужчин, посевы идентифицировались как стерильные (p = 0,01). По результатам стандартного бактериологического исследования микробиоценозы отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеской паре полностью не совпадали по составу микроорганизмов в большинстве наблюдений (69,4 %) и совпадали всего в 18,2 % случаев. При оценке методом ПЦР-РВ микробиоценозы эякулята и отделяемого цервикального канала не совпадали по составу микроорганизмов в 48 % наблюдений.*
Заключение. *Проведенное исследование демонстрирует уникальность микробиоценозов урогенитальных трактов супругов и свидетельствует о необходимости обследования обоих партнеров на этапе прегравидарной подготовки, а также о недопустимости назначения им одинакового лечения.*

Ключевые слова: *эякулят, цервикальный канал, микробиоценоз, супружеская пара, бактериологический анализ, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, андрофлор, фемофлор*

Для цитирования: *Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И., Почерникова М.Н. Сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):12–20.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-12-20

Comparative evaluation of microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples

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

[1]Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia;
[2]City Clinical Hospital No. 8; 4 Stankostroiteley St., Ivanovo 153032, Russia

The study objective *is to perform comparative evaluation of the microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples using standard bacteriological culture and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test systems Androflor for men and Femoflor for women.*
Materials and methods. *Retrospective analysis of medical histories of 154 married couples seeking medical help in the preconception period was conducted. All patients were divided into 2 groups: in 121 married couples, standard bacteriological cultures of the cervical canal discharge and the ejaculate were evaluated; in 33 couples, analysis of the cervical canal discharge and the ejaculate was performed using RT-PCR test systems Androflor and Femoflor.*
Results. *Monoinfection was significantly more frequent in the ejaculate than in the cervical canal discharge (p <0.05). In women, cultures were significantly more frequently identified as sterile compared to men (p = 0.01). According to the results of standard bacteriological study, in most observations microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate of married couples didn't match fully in microorganism composition (69.4 %) and matched exactly only in 18.2 % of cases. Evaluation using RT-PRC showed different microorganisms in the microbiocenoses of the ejaculate and the cervical canal discharge in 48 % of observations.*
Conclusion. *The study demonstrates the uniqueness of urogenital microbiocenoses and attests to the necessity of examination of both partners at the stage of preconception preparation and unacceptability of prescribing the same treatment to both partners.*

Key words: *ejaculate, cervical canal, microbiocenosis, married couple, bacteriological culture, real-time polymerase chain reaction, androflor, femoflor*

For citation: *Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strel'nikov A.I., Pochernikova M.N. Comparative evaluation of microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):12–20.*

Введение

Прегравидарная подготовка включает комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья половых партнеров и их подготовку к зачатию, хотя, к сожалению, на сегодняшний день в Российской Федерации не более 4 % супружеских пар проходят ее [1]. Общепризнано, что прегравидарная подготовка влияет на последующее вынашивание беременности и способствует рождению здорового ребенка [1, 2]. В прегравидарную подготовку супругов входит бактериологический анализ отделяемого цервикального канала и эякулята. Согласно систематическому обзору и метаанализу, включившему 4712 научных статей за 56 лет, инфекционные агенты, выявленные в урогенитальном тракте матери, увеличивают частоту осложнений беременности, в том числе преждевременных родов, перинатальную и детскую заболеваемость [3]. В структуре причин мужского бесплодия, по данным литературы, урогенитальные инфекции занимают от 6,6 до 32,0 % [4].

Наиболее изученными микроорганизмами сегодня считаются *Enterococcus spp.* и *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, которая снижает подвижность и ухудшает морфологические показатели сперматозоидов и вызывает неспецифические воспалительные заболевания мочеполовой сферы у женщины, которые становятся причиной невынашивания [5, 6]. *Enterococcus spp.* наиболее часто выявляется в эякуляте у мужчин с бесплодием [7–9] и, по нашим данным [10, 11], в первичных посевах спермы «экранирует» истинную патогенную флору, этиологически значимую для возникновения воспалительного процесса в предстательной железе.

Большинство пациентов, а также часть врачей не уделяют должного внимания мужскому фактору супружеского бесплодия, и часто в рамках прегравидарной подготовки гинеколог требует от мужчины только результаты спермограммы, в отдельных случаях – результаты анализов на инфекции, передающиеся половым путем, если таковые были обнаружены у партнерши. В общественном сознании и врачебном сообществе по-прежнему превалирует мнение о том, что микробиоценозы урогенитальных трактов супругов совпадают, и если у одного из них выявлен какой-либо микроорганизм, то он обязательно присутствует и у полового партнера. Часто именно на этапе прегравидарной подготовки после обнаружения инфекционного агента в мочеполовом тракте одного из супругов врач назначает одинаковую терапию обоим, и второй супруг, таким образом, получает ее необоснованно.

В литературе нам не встречалось публикаций, посвященных сравнению микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята у половых партнеров, которые не предъявляли жалоб, характерных для воспалительного процесса в урогенитальном тракте. Мы имеем опыт скринингового сравнительного анализа микробиоценозов цервикального канала и эякулята методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием тест-систем «Андрофлор» (у мужчин) и «Фемофлор» (у женщин) в супружеских парах, не предъявлявших жалоб и не имевших клинических проявлений воспалительного процесса в урогенитальном тракте [7].

Целью исследования стала сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах с помощью стандартных бактериологических посевов и метода ПЦР-РВ с использованием тест-систем «Андрофлор» и «Фемофлор».

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 154 семейных пар, обратившихся для прегравидарной подготовки в урологическую клинику Ивановской государственной медицинской академии в период с 2012 по 2017 г., в том числе с привычным невынашиванием беременности или бесплодием.

Все пациенты в течение последних 4 нед не получали антибактериальных препаратов, не пользовались барьерной контрацепцией и не предъявляли жалоб, характерных для воспалительных заболеваний мочеполовой сферы. Из исследования были исключены пациенты, в урогенитальном тракте которых по результатам ПЦР и ПЦР-РВ обнаружены *Ureaplasma spp., Mycoplasma spp., Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, Neisseria gonorrhoeae*.

Пациенты были разделены на 2 группы: у 121 супружеской пары в 2014–2016 гг. отделяемое цервикального канала и эякулят исследованы стандартными бактериологическими методами, а у 33 пар в 2016–2017 гг. – методом ПЦР-РВ с помощью тест-систем «Андрофлор» (у мужчин) и «Фемофлор» (у женщин). Средний возраст мужчин в 1-й группе составил 32,7 ± 6,8 года, женщин – 30,3 ± 5,6 года, во 2-й группе – 36,4 ± 7,6 и 33,7 ± 6,6 года соответственно.

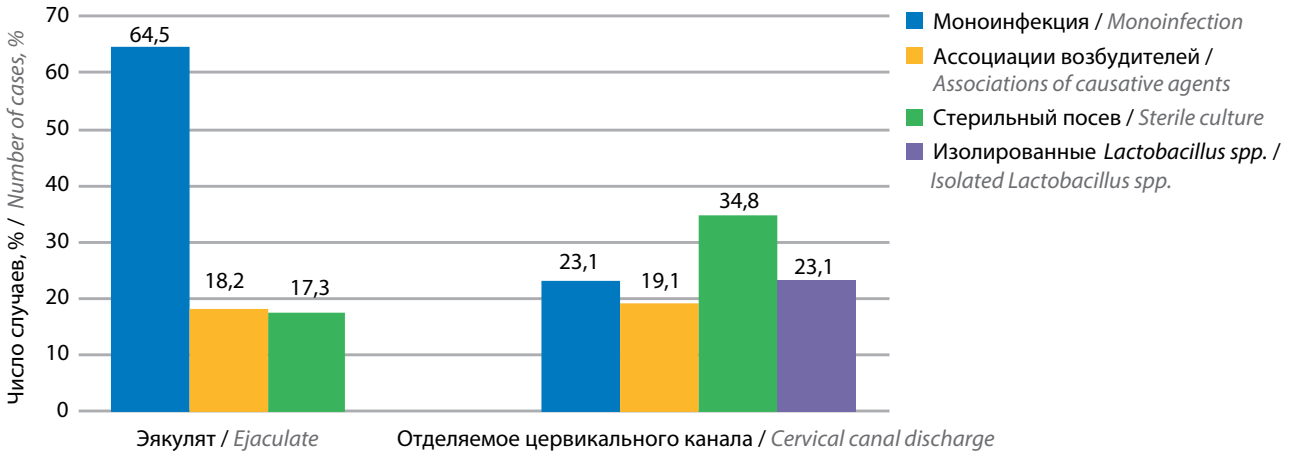


Рис. 1. *Структура инфицированности отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах*

Fig. 1. *Infections in the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples*

Материал забирали в стерильных условиях в специально подготовленную транспортную среду и доставляли в бактериологическую лабораторию в течение 1 ч с момента забора. Пациенты собирали эякулят методом мастурбации, предварительно они мочились и проводили тщательный туалет наружных половых органов с мылом. Перед взятием материала из цервикального канала ватным тампоном удаляли слизь, затем шейку матки обрабатывали стерильным физиологическим раствором. Зонд вводили в цервикальный канал на глубину 0,5–1,5 см, при извлечении зонда исключалось касание стенок влагалища. Обязательным условием перед забором эякулята и отделяемого цервикального канала было воздержание супругов от половой жизни не менее 3 сут для исключения контаминации флоры партнера.

Бактериологические анализы выполнялись на базе бактериологической лаборатории ОБУЗ «Противотуберкулезный диспансер им. М.Б. Стоюнина» г. Иванова. Процедуры посева на питательные среды, выделения и идентификации культур соответствовали регламентирующим нормативным документам [12, 13]. При работе с тест-системами «Андрофлор» (регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4490) и «Фемофлор» (регистрационное удостоверение МЗ СР РФ ФСР 2010/08810) использовался детектирующий амплификатор ДТ-96 производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия, Москва). Для микробной флоры диагностически значимым титром считали более 1000 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл), согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) 2017 г. [14].

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Статистическую значимость различий анализировали с помощью критерия Фишера, различия считали значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты

По данным бактериологических посевов в эякуляте выявлено 129 штаммов микроорганизмов, а в отделяемом цервикального канала – 102 штамма. В целом, как видно из рис. 1, эякулят был более инфицирован, чем отделяемое цервикального канала, при этом у мужчин моноинфекция встречалась в большем количестве случаев ($p < 0{,}05$), чем у женщин.

При статистическом анализе частоты встречаемости идентифицированных микроорганизмов в отделяемом цервикального канала и эякуляте статистически значимых совпадений между ними не выявлено (рис. 2).

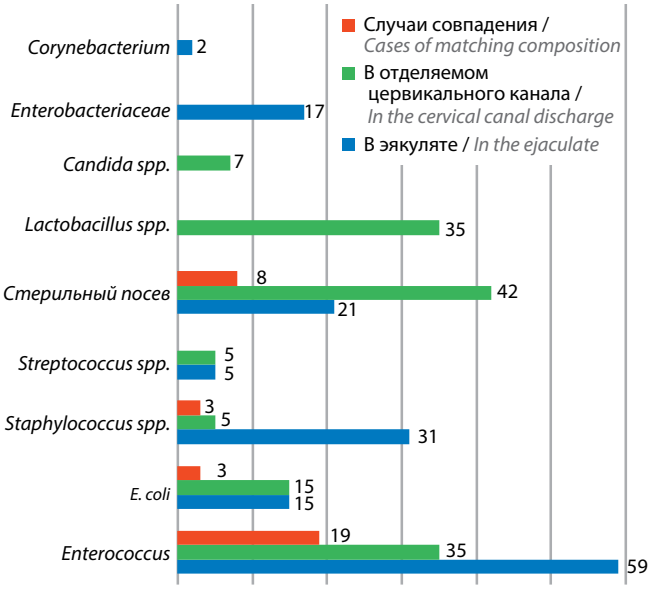


Рис. 2. *Случаи совпадения микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята по видовому составу по результатам бактериологического анализа*

Fig. 2. *Cases of matching microorganism composition of the microbiocenoses in the cervical canal discharge and the ejaculate identified using bacteriological cultures*

Стерильные посевы статистически значимо чаще ($p = 0{,}01$) встречались у женщин, чем у мужчин, что, вероятно, связано с физиологическими особенностями полового тракта женщин. Лактобактерии идентифицированы у каждой третьей обследованной (см. рис. 2).

На рис. 3 видно, что наиболее часто в значимых титрах как у мужчин, так и у женщин встречались *Enterococcus spp.*, а из семейства энтеробактерий – *E. coli*, что не противоречит данным литературы [8, 9]. Различием было то, что в эякуляте статистически значимо чаще, чем в отделяемом цервикального канала, встречались *Staphylococcus spp.* ($p < 0{,}05$), а в отделяемом цервикального канала – *Lactobacillus spp.* ($p < 0{,}05$). Частота выявления других микроорганизмов статистически значимо не различалась. В цервикальном канале и эякуляте в большинстве случаев микроорганизмы высеивались в значимом титре (114 и 88 случаев), при этом статистически значимых различий также не обнаружено. Стоит отметить, что из семейства *Enterobacteriaceae* у женщин была обнаружена только *E. coli*, тогда как

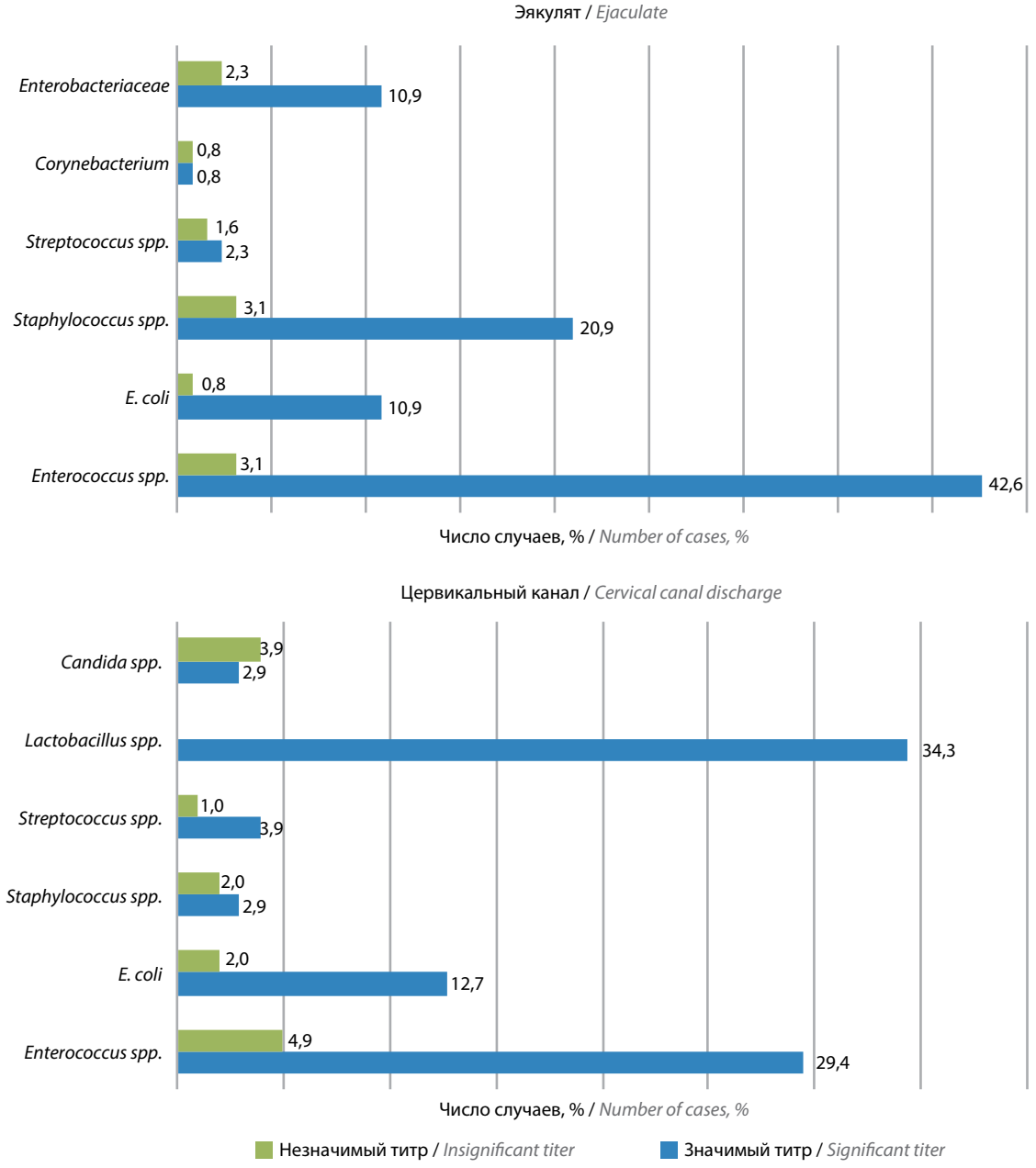


Рис. 3. *Частота выявления микроорганизмов в значимых титрах в цервикальном канале и эякуляте по результатам бактериологических посевов (доля от общего количества случаев идентификации штаммов)*

Fig. 3. *Frequency of detection of significant titers of microorganisms in the cervical canal discharge and the ejaculate in bacteriological cultures (fraction of the total number of strain identification cases)*

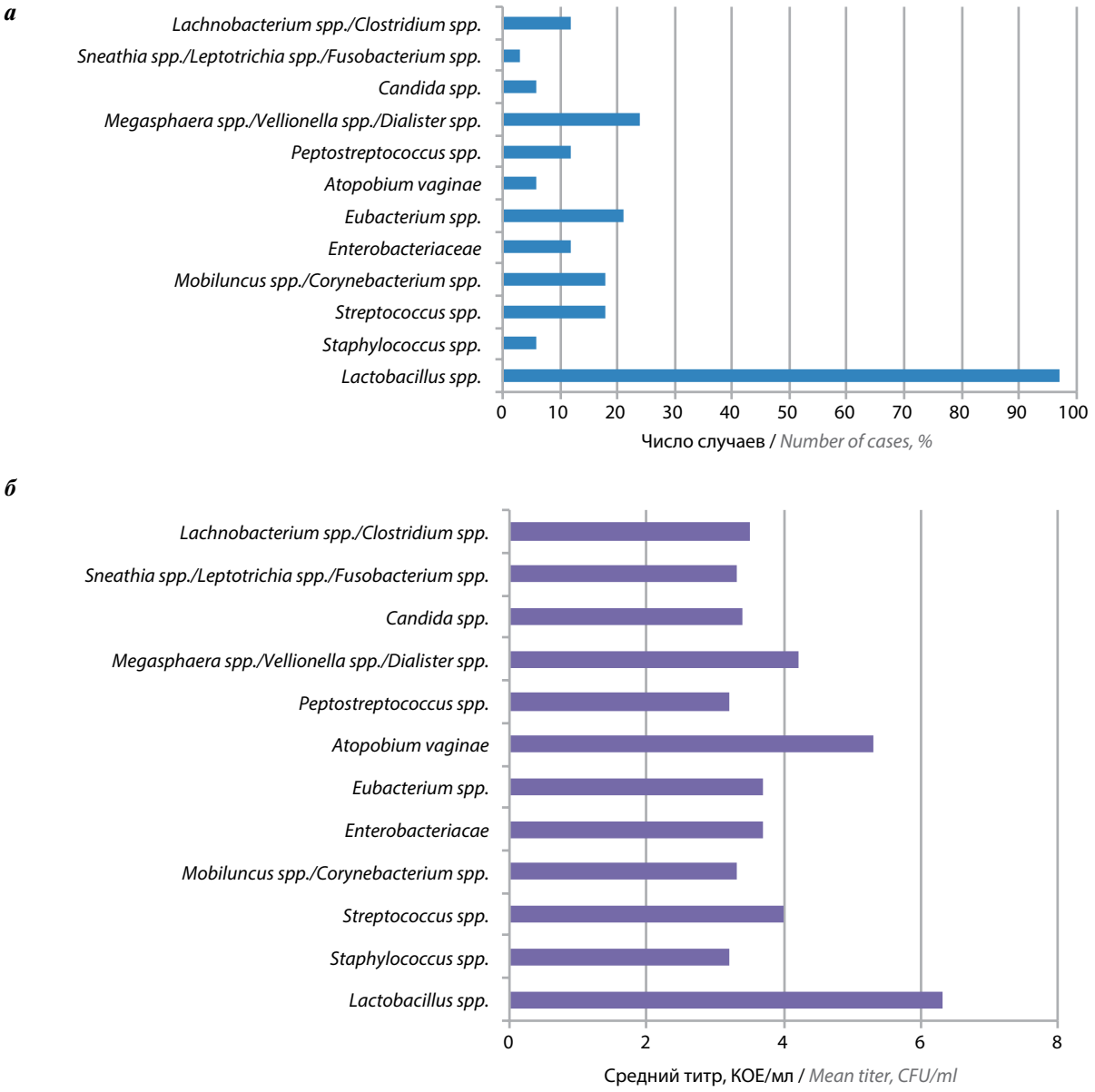


Рис. 4. *Частота выявления (а) и средний титр (б) микроорганизмов в отделяемом цервикального канала по результатам теста «Фемофлор»*

Fig. 4. *Frequency of detection (a) and mean titer (б) of microorganisms in the cervical canal discharge per the femoflor test*

у мужчин это семейство было представлено помимо *E. coli* такими микроорганизмами, как *Enterobacter spp.* (3,8 %), *Citrobacter spp.* (3,8 %), *Pseudomonas spp.* (1,6 %), *Proteus spp.* (0,8 %), *Morganella* (0,8 %), *Aeromonas* (1,6 %) и *Acinetobacter* (0,8 %). Под нормой мы понимали отсутствие как в эякуляте, так и в цервикальном канале роста микроорганизмов (6,6 %), а также отсутствие роста микрофлоры в эякуляте супруга и рост лактобактерий в цервикальном канале супруги (5,8 %). В 69,4 % случаев микробиоценозы отделяемого цервикального канала и эякулята полностью не совпадали. Полное совпадение по составу высеянных микроорганизмов обнаружено только в 18,2 % случаев.

По результатам теста «Фемофлор» присутствие в цервикальном канале *Lactobacillus spp.* выявлено в 32 (96,9 %) случаях, при этом в 44 % наблюдений *Lactobacillus spp.* встречались в ассоциации с другими микроорганизмами (рис. 4). По результатам теста «Андрофлор» в 4 (12,1 %) наблюдениях в эякуляте присутствовала нормальная микрофлора, представленная условно-патогенными микроорганизмами *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.* и *Corynebacterium spp.* У 13 (39,4 %) мужчин микроорганизмы в эякуляте не обнаружены. Дисбиоз эякулята выявлен у 16 (48,5 %) мужчин.

Спектр идентифицированных с помощью метода ПЦР-РВ микроорганизмов и их средний титр

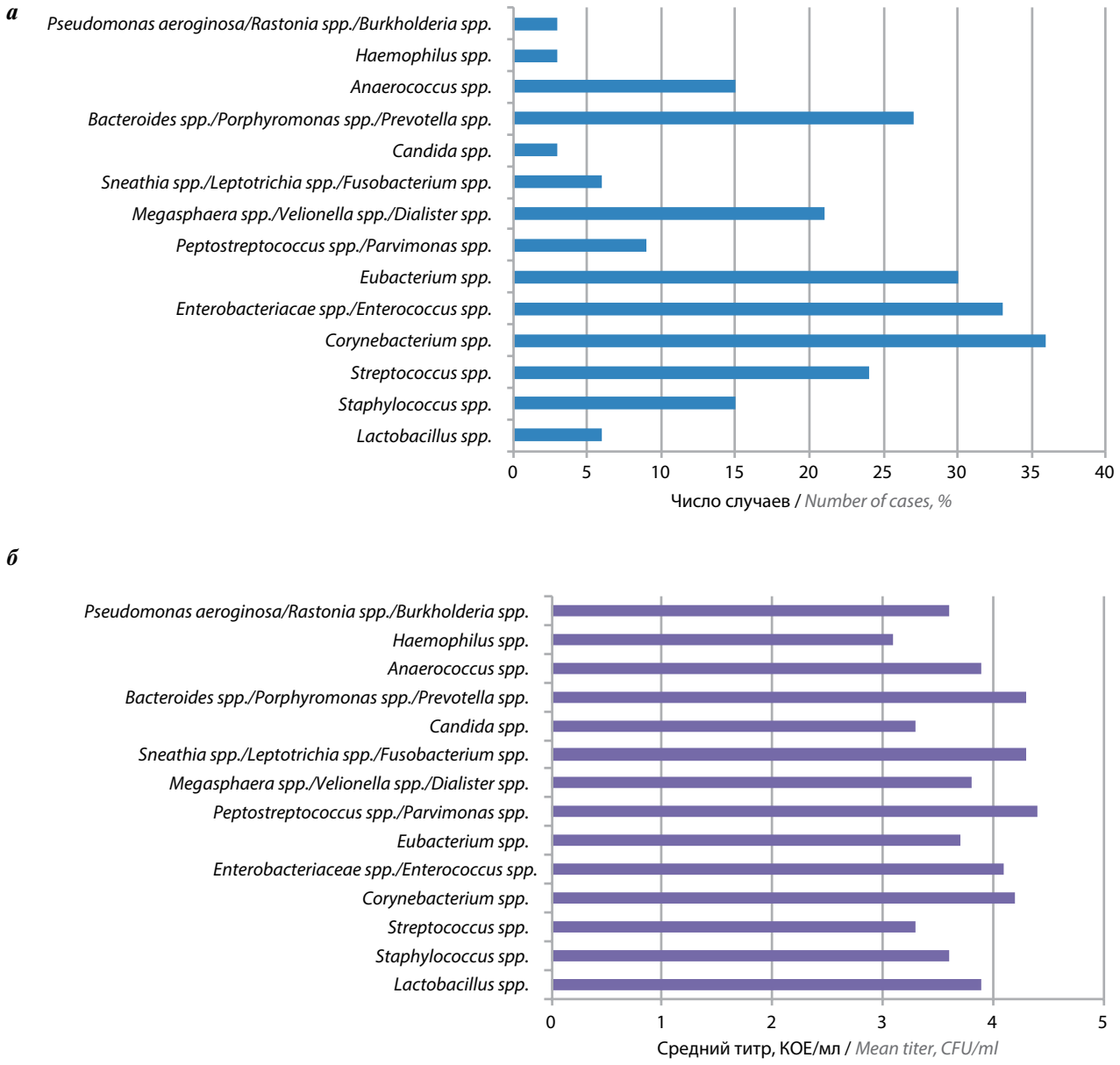


Рис. 5. *Частота выявления (а) и средний титр (б) микроорганизмов в эякуляте по результатам теста «Андрофлор»*

Fig. 5. *Frequency of detection (a) and mean titer (б) of microorganisms in the ejaculate per the androflor test*

в цервикальном канале и эякуляте представлен на рис. 4 и 5 соответственно. В цервикальном канале, по сравнению с эякулятом, статистически значимо чаще встречались *Lactobacillus spp.* (p <0,05); частота выявления других микроорганизмов статистически значимо не различалась. Рис. 6 демонстрирует малое число совпадений микроорганизмов, выявленных в цервикальном канале и эякуляте супругов, при высокой встречаемости микроорганизмов в одном из этих биотопов. При оценке общности микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в 9 (27,3 %) наблюдениях у супругов выявлены совпадения 1 и более микроорганизма, при этом в 16 (48,5 %) случаях микробиоценозы эякулята и цервикального канала полностью не совпадали ни по одному микроорганизму. Только у 8 (24,2 %) семейных пар по результатам ПЦР-РВ определена абсолютная норма – присутствие только *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале у супруги и отсутствие микроорганизмов в эякуляте супруга.

Обсуждение

Наше исследование демонстрирует разнообразие микроорганизмов и низкий уровень совпадений между составом микроорганизмов в отделяемом цервикального канала и эякуляте, выявленных методами стандартного бактериологического посева и ПЦР-РВ, что,

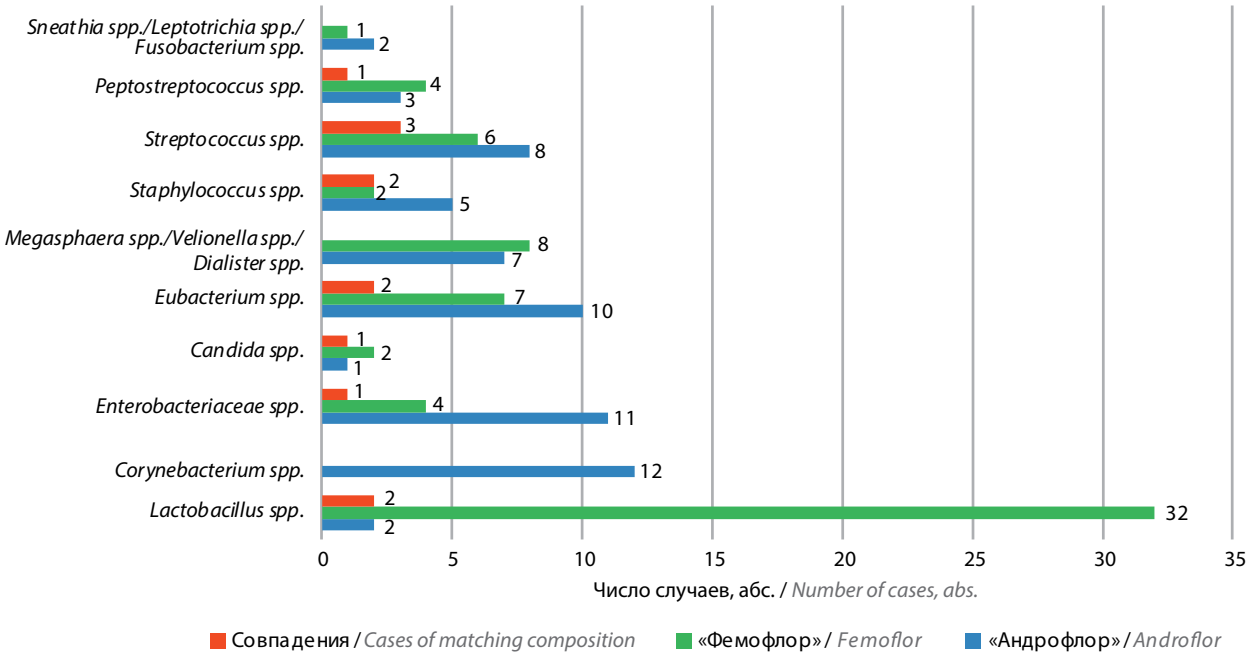


Рис. 6. *Случаи совпадения микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята по видовому составу по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени*

Fig. 6. *Cases of matching species composition of the microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate identified using real-time polymerase chain reaction*

по нашему мнению, свидетельствует об индивидуальности микробиоценозов урогенитальных трактов супругов, несмотря на то что они длительный период времени не предохранялись.

Отсутствие роста микрофлоры в цервикальном канале и наличие лактобактерий не гарантируют нормобиоценоз у женщины. По данным J. Ravel и соавт., у женщин репродуктивного возраста, считавших себя здоровыми, дисбиоз влагалища выявлен методом полного генетического секвенирования в 10,3 % случаев в европеоидной группе, 19,8 % в азиатской группе, 38,1 % в латиноамериканской и 40,6 % случаев в афроамериканской группе [15]. При обследовании 234 жительниц Екатеринбурга методом ПЦР-РВ с помощью тест-системы «Фемофлор» и проведения количественного анализа 6 видов лактобактерий дисбиоз влагалища был выявлен в 19,7 % случаев [16].

В современных клинических рекомендациях обследование мужчин, страдающих бесплодием и/или проходящих прегравидарную подготовку, включает бактериологический анализ эякулята, секрета предстательной железы или постмассажной порции мочи [4], но во многих случаях мужчины отказываются от массажа простаты с целью забора биологического материала для исследования, поэтому остаются недообследованными. Практически все пациенты готовы вместо секрета предстательной железы сдать эякулят на бактериологический анализ.

По нашему мнению, более предпочтительно выполнять исследование методом ПЦР-РВ у супружеских пар, проходящих прегравидарную подготовку, так как методы рутинной диагностики как у мужчин, так и у женщин малоинформативны ввиду того, что многие микроорганизмы не растут на стандартных питательных средах, а период ожидания результатов бактериологических посевов очень длителен. Кроме того, правильность идентификации микроорганизмов напрямую связана с компетенцией врача-лаборанта.

Заключение

Микробиоценозы цервикального канала и эякулята в супружеских парах в 69,4 % случаев по результатам стандартного бактериологического исследования и в 46 % случаев по результатам применения метода ПЦР-РВ не совпадают, что требует на этапе прегравидарной подготовки обязательного обследования обоих супругов, а также свидетельствует о недопустимости назначения одинакового лечения половым партнерам при выявлении микроорганизмов у одного из них.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с. [Radzinskiy V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V. et al. Pregravid training: clinical protocol. Moscow: StatusPraesens editorial office, 2016. 80 p. (In Russ.)].
2. Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В., Мордовина И.И. Инфекция цервикального канала и влагалища как причина невынашивания беременности. Вестник СурГУ. Медицина 2009;(1):66–70. [Belotserkovtseva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V., Mordovina I.I. Infection of the cervical canal and vagina as a cause of miscarriage. Vestnik SurGU. Meditsina = Bulletine of Surgut State University. Medicine 2009;(1):66–70. (In Russ.)].
3. Chan G.J., Lee A.C., Baqui A.H. et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2013;10(8):e1001502. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001502. PMID: 23976885.
4. Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум, 2016. 120 с. [Clinical guidelines for andrology urology. Ed. by P.A. Scheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)].
5. Diemer T., Huwe P., Ludwig M. et al. Urogenital infection and sperm motility. Andrologia 2003;35(5):283–7. PMID: 14535856.
6. Diemer T., Huwe P., Michelmann H.W. et al. *Escherichia coli*-induced alterations of human spermatozoa. An electron microscopy analysis. Int J Androl 2000;23(3):178–86. PMID: 10844544.
7. Почерников Д.Г., Галкина И.С., Постовойтенко Н.Т., Герасимов А.М. Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах. Вестник РГМУ 2017;(2):37–41. [Pochernikov D.G., Galkina I.S., Postovoytenko N.T., Gerasimov A.M. A comparative analysis of seminal and vaginal microbiota of married couples by real-time PCR with Androflor and Femoflor reagent kits. Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU 2017;(2):37–41. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-05.
8. Moretti E., Capitani S., Figura N. et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. J Assist Reprod Genet 2009;26(1):47–56. DOI: 10.1007/s10815-008-9283-5. PMID: 19089609.
9. Фаниев М.В., Шевченко Н.П., Кадыров З.А. Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):44–53. [Faniev M.V., Shevchenko N.P., Kadyrov Z.A. Modern strategies of infertile male's treatment with chronical bacterial prostatitis on the stage of preconception predation in protocols of auxiliary reproductive technologies. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(3):44–53. (In Russ.)]. DOI:10.17650/2070-9781-2017-18-3-44-53.
10. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительная оценка эффективности лечения бессимптомного простатита (категория IV), обусловленного *Enterococcus spp*. Эффективная фармакотерапия 2017;(34):6–12. [Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strel'nikov A.I. Comparative evaluation of the effectiveness of treatment of asymptomatic inflammatory prostatitis (category IV) due to *Enterococcus spp*. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2017;(34):6–12. (In Russ.)].
11. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Винокуров Е.Ю., Черкасова М.Ю. Микробиологические особенности спермы больных хроническим простатитом. Вестник Ивановской медицинской академии 2009;14(прил.):72. [Pochernikov D.G., Strel'nikov A.I., Vinokurov E.Yu., Cherkasova M.Yu. Microbiological features of semen of patients with chronic prostatitis. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy 2009;14(suppl):72. (In Russ.)].
12. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Расширенное совещание Межрегиональной ассоциации Микробиологии и антимикробной химиотерапии. М., 2015. 162 с. [Determination of microorganism sensitivity to antimicrobial drugs. Clinical guidelines. Extended meeting of the Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Moscow, 2015. 165 p. (In Russ.)].
13. Стецюк О.У. Среды и диски для определения чувствительности к антибиотикам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2004;6(3):290–2. [Stetsuk O.U. Disks and media for antimicrobial susceptibility testing. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2004;6(3):290–2. (In Russ.)].
14. European Association of Urology Guidelines – 2017. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2017-Edn.pdf.
15. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(Suppl 1):4680–7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107. PMID: 20534435.
16. Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Хаютин Л.В. и др. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Вестник РГМУ 2017;(2):47–51. [Voroshilina E.S., Plotko E.E., Khayutin L.V. et al. Prevalence of *Lactobacillus iners* in the vaginal microbiota of women with moderate dysbiosis is associated with clinical symptoms of infectious inflammatory condition of the vagina. Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU 2017;(2):47–51. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-07

Вклад авторов
Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.Т. Постовойтенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.И. Стрельников: анализ полученных данных, написание текста статьи;
М.Н. Почерникова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.
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;
N.T. Postovoytenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.I. Strel'nikov: analysis of the obtained data, article writing;
M.N. Pochernikova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов
Д.Г. Почерников: https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24
Н.Т. Постовойтенко: https://orcid.org/0000-0001-7573-6942
А.И. Стрельников: https://orcid.org/0000-0001-7237-3437
М.Н. Почерникова: https://orcid.org/0000-0003-2283-3655
ORCID of authors
D.G. Pochernikov: https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24
N.T. Postovoytenko: https://orcid.org/0000-0001-7573-6942
A.I. Strel'nikov: https://orcid.org/0000-0001-7237-3437
M.N. Pochernikova: https://orcid.org/0000-0003-2283-3655

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: 20.02.2018. **Принята к публикации:** 10.03.2018.
Article received: 20.02.2018. **Accepted for publication:** 10.03.2018.

Лазерное гидродинамическое рассечение биоткани в оперативной урологии

А.З. Винаров[1], А.М. Дымов[2], Н.И. Сорокин[2], В.П. Минаев[3], В.Ю. Лекарев[2]

[1]Кафедра урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;
[2]клиника урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;
[3]ООО НТО «ИРЭ-Полюс»; Россия, 141190 Московская обл., Фрязино, пл. Введенского, 1

***Контакты:** Андрей Зиновьевич Винаров avinarov@mail.ru*

Рассмотрены характеристики лазерных медицинских аппаратов, работающих на длинах волн 1,94; 2,01 и 2,1 мкм, которые используются в урологии для хирургических операций. Показано, что в отличие от воздействия в воздушной среде рассечение биоткани в водной среде (физиологическом растворе) осуществляется парогазовой струей, которая образуется в результате сверхинтенсивного кипения в тонком (около 0,1 мм) слое жидкости, поглощающем лазерное излучение. Коагуляция биоткани происходит за счет тепла, которое образуется при конденсации пара.

***Ключевые слова:** лазерное излучение, лазерная энуклеация аденомы предстательной железы, лазерное удаление рака мочевого пузыря*

***Для цитирования:** Винаров А.З., Дымов А.М., Сорокин Н.И. и др. Лазерное гидродинамическое рассечение биоткани в оперативной урологии. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):21–30.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-21-30

Laser hydrodynamic biotissue dissection in operative urology

A.Z. Vinarov[1], A.M. Dymov[2], N.I. Sorokin[2], V.P. Minaev[3], V.Yu. Lekarev[2]

[1]Department of urology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119992, Russia;
[2]University Clinic of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119992, Russia;
[3]NTO IRE-Polus; 1 Vvedenskogo Sq., Fryazino, Moscow Region 141190, Russia

There are considered characteristics of the laser medical devices working at the wavelengths 1.94; 2.01 and 2.1 μm, which are used in urology for surgical operations. It is shown that unlike action in the air environment, section of the biotissue in the water environment (physiological solution) is performed by the steam-gas stream which is formed as a result of superintensive boiling in thin (about 0.1 mm) a liquid layer in which absorbed laser radiation. Coagulation of the biotissue, adjacent to a section, happens due to heat which is produced via vapor condensation.

***Key words:** laser radiation, laser enucleation of prostate adenoma, laser removal of bladder cancer*

***For citation:** Vinarov A.Z., Dymov A.M., Sorokin N.I. et al. Laser hydrodynamic biotissue dissection in operative urology. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):21–30.*

Введение

Лазерное излучение с длиной волны ~2 мкм рассматривается в урологии в качестве одного из наиболее перспективных, поскольку оно может быть эффективно использовано и для оперативных вмешательств на мягких тканях, и для литотрипсии [1]. Неудивительно, что аппараты этого диапазона выпускаются многими производителями, каждый из которых настаивает на преимуществе своей продукции.

Цель исследования – провести сравнительный анализ свойств излучений разных лазеров с длиной волны ~2 мкм, возможностей лазерных аппаратов, разработанных на их основе, в урологии, а также осветить перспективы их совершенствования.

Типы лазеров, генерирующих излучение с длиной волны ~2 мкм

Сразу отметим, что принятое деление лазеров на «тулиевые» и «гольмиевые» не дает исчерпывающей их характеристики. Дело в том, что характеристики лазеров и возможности аппаратов, созданных на их основе, определяются не только ионом активатора лазера,

но и матрицей, в которую он внедрен. В настоящее время выпускаются аппараты, использующие лазеры на:
– алюмоиттриевом гранате, активированном гольмием (АИГ:Ho),
– алюмоиттриевом гранате, активированном тулием (АИГ:Tm),
– волокне, активированном тулием (Tm).

Для применения в урологии представляют интерес несколько близких по выходным параметрам аппаратов, включая отечественный аппарат «Уролаз» (регистрационное удостоверение № РЗН 2017/5446), генерирующих лазерное излучение с длиной волны ~2 мкм и максимальной выходной мощностью этого излучения 120 Вт (см. таблицу, рис. 1).

Необходимо отметить, что в аппарате «Уролаз» в соответствии с патентом [2] реализована возможность подачи в рабочий световод дополнительного излучения с длиной волны 1,55 мкм. При этом мощности и временные режимы работы этих излучений регулируются независимо.

Для уменьшения инвазивности хирургических вмешательств желательно применение световодов с минимальным диаметром светонесущей сердцевины. Хорошее качество излучения волоконных лазеров позволяет легко вводить излучение в оптическое волокно диаметром 100 мкм и меньше. Для получения выходного излучения в световоде диаметром около 200 мкм в аппаратах на кристаллах приходится использовать так называемые тейперированные (tapered – конические, зауженные) световоды, диаметр светонесущей сердцевины которых на входном оптическом разъеме больше, чем диаметр на выходном (дистальном) конце волокна. И даже в этом случае не удается достигнуть диаметра 200 мкм, так что используемые в аппаратах компании Lumenis световоды HB-200 и RBLF-200 имеют на выходе диаметр светонесущей сердцевины 274 мкм.

Высокая эффективность диодной накачки позволяет улучшить весогабаритные характеристики аппаратов по сравнению с аппаратами, использующими лазеры с ламповой накачкой, и уменьшить их энергопотребление. Дальнейшее улучшение этих характеристик реализуется при переходе с жидкостного охлаждения на воздушное, что применено в аппарате «Уролаз».

Лазеры на АИГ:Ho с ламповой накачкой не позволяют обеспечить непрерывный режим работы и имеют

Сравнительная характеристика аппаратов, генерирующих излучение с длиной волны ~2 мкм

Comparative characteristics of lasers emission radiation with wavelength ~2 μm

Характеристика Characteristic	Pulse 120H	RevoLix	Vela-XL	«Уролаз» Urolaz
Активная среда Active medium	Алюмоиттриевый гранат, активированный гольмием (АИГ:Ho) Yttrium aluminum garnet activated by holmium (YAG:Ho)	Алюмоиттриевый гранат, активированный тулием (АИГ:Tm) Yttrium aluminum garnet activated by thulium (YAG:Tm)	Волокно, активированное тулием (Tm) Thulium-doped fiber (Tm)	Волокно, активированное тулием (Tm) и эрбием (Er) Thulium (Tm) and erbium (Er) doped fiber
Длина волны λ, мкм Wavelength λ, μm	2,1	2,01	1,94	1,94 + 1,55
Мощность, Вт Output, W	120 (средняя) 120 (medium)	120	120	120 + 15
Режим работы Mode of operation	Имп. 0,2–6,0 Дж, 5–80 Гц Imp. 0.2–6.0 J, 5–80 Hz	Имп. 50 мс – 1 с, непрерывный Imp. 50 ms – 1 s, continuous	Имп. 1 мс – непрерывный Imp. 1 ms – continuous	Имп. 0,2 мс – 1 с, непрерывный Imp. 0.2 ms – 1 s, continuous
Длина волны лазера наведения, мкм Pilot beam wavelength, μm	0,53	0,53 или 0,635 0.53 or 0.635	0,53	0,53
Масса, кг Weight, kg	245	150	150	<40
Габариты, см Dimensions, cm	47 × 116 × 105	42 × 95 × 89	30 × 95 × 105	55 × 46 × 29
Питание Power supply	200–240 В, <46А	200–240 В, <15А	200–240 В, <16А	220 ± 10 %, <10А
Изготовитель Manufacturer	Lumenis, Израиль Lumenis, Israel	Lisa Laser, ФРГ Lisa Laser, Germany	StarMedTec, ФРГ StarMedTec, Germany	НТО «ИРЭ-Полюс», РФ NTO IRE-Polus, Russia

Рис. 1. *Лазерные аппараты, генерирующие излучение с длиной волны ~2 мкм: а – Pulse 120H; б – RevoLix; в – Vela-XL; г – «Уролаз»*
Fig. 1. *Lasers generating emission with wavelength ~2 μm: а – Pulse 120H; б – RevoLix; в – Vela-XL; г – Urolaz*

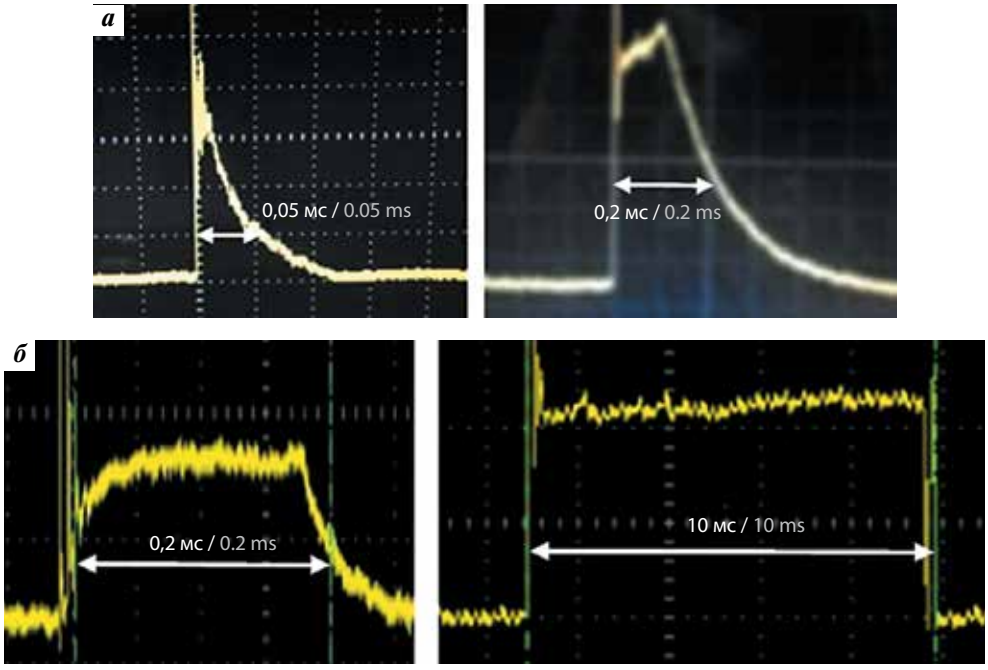


Рис. 2. *Форма импульсов аппаратов: а – VersaPulse Power Suite P100 (диапазон длительностей импульсов 0,05–0,3 мс), б – «Уролаз»*
Fig. 2. *Pulse shape of the lasers: а – VersaPulse Power Suite P100 (pulse duration range 0.05–0.3 ms), б – Urolaz*

только импульсно-периодический режим, причем длительность импульсов и частота их следования могут изменяться в ограниченных диапазонах. Лазеры на АИГ:Tm и Tm-активированном волокне с накачкой лазерными диодами могут функционировать как в непрерывном, так и в импульсно-периодическом режиме, в котором длительность импульсов и пауз задается временем включения и выключения накачки. Дополнительные возможности появляются при модуляции мощности питания диодов накачки, благодаря которой можно управлять формой импульсов излучения. На рис. 2 представлены для примера типичные осциллограммы импульса излучения аппарата VersaPulse Power Suite P100 (предшественника Pulse 120H с мощностью

излучения 100 Вт) и аппарата «Уролаз» при генерации прямоугольных импульсов, длительность которых в «Уролазе» может изменяться от 0,05 мс до непрерывного режима.

Таким образом, при применении волоконных лазеров открываются широкие возможности оптимизации режимов работы лазерных аппаратов для различных применений.

Поглощение излучения

Результаты воздействия лазерного излучения на биологические объекты определяются процессом поглощения его в веществе с последующим превращением поглощенной энергии в тепло, а значит, количеством энергии, доставленной излучением в точку воздействия, и величиной той части этой энергии, которая была поглощена. При распространении излучения в биоткани происходит его поглощение хромофорами (компонентами биоткани, поглощающими излучение) и его рассеяние на неоднородностях. Оба этих процесса ведут к ослаблению излучения. При распространении излучения через прозрачные среды (вода, физиологический раствор) рассеяние отсутствует, и ослабление определяется поглощением в среде. Именно величина ослабления определяет толщину слоя, в котором будет поглощено излучение и выделится тепло.

Коэффициент поглощения в хромофорах определяет соотношение между величинами поглощенных в них энергий. Основными хромофорами для излучения рассматриваемой области инфракрасного диапазона являются вода и гемоглобин. На рис. 3 для диапазона длин волн 1,4–2,1 мкм представлена зависимость коэффициента поглощения μ_a излучения в воде [3]. Близкая зависимость поглощения у коэффициента поглощения в крови (рис. 4) [4].

Принципиальная разница между лазерами на кристаллах и волоконными лазерами заключается в том, что лазеры, использующие кристаллические среды, в частности АИГ:Ho и АИГ:Tm, генерируют излучение с малой шириной спектра на определенной длине волны (показаны стрелками на рис. 3), в то время как волоконные лазеры способны генерировать излучение в широких полосах спектра, и можно выбрать рабочую длину волны в пределах этих полос. Широкими линиями на рис. 3 представлены области, в которых возможна реализация генерации в лазерах на Tm- и Er-активированных волокнах, – 1,86–2,09 мкм для тулия и 1,53–1,62 мкм для эрбия [5]. В частности, для медицинского применения лазеров на Tm-активированном волокне обычно выбирают длину волны рабочего излучения около 1,94 мкм (указана на рис. 3 стрелкой), соответствующую, с одной стороны, максимальной эффективности генерации и, с другой стороны, максимальной величине μ_a в воде и цельной крови.

Кроме того, стрелкой на рисунке отмечена длина волны излучения дополнительного лазера на Er-активированном волокне (1,55 мкм), выводимого в аппарате «Уролаз» через то же волокно, что и основное излучение (1,94 мкм).

Именно величина поглощения μ_a определяет глубину проникновения лазерного излучения в биоткани, а значит и область, в которой выделяется тепло при поглощении лазерного излучения.

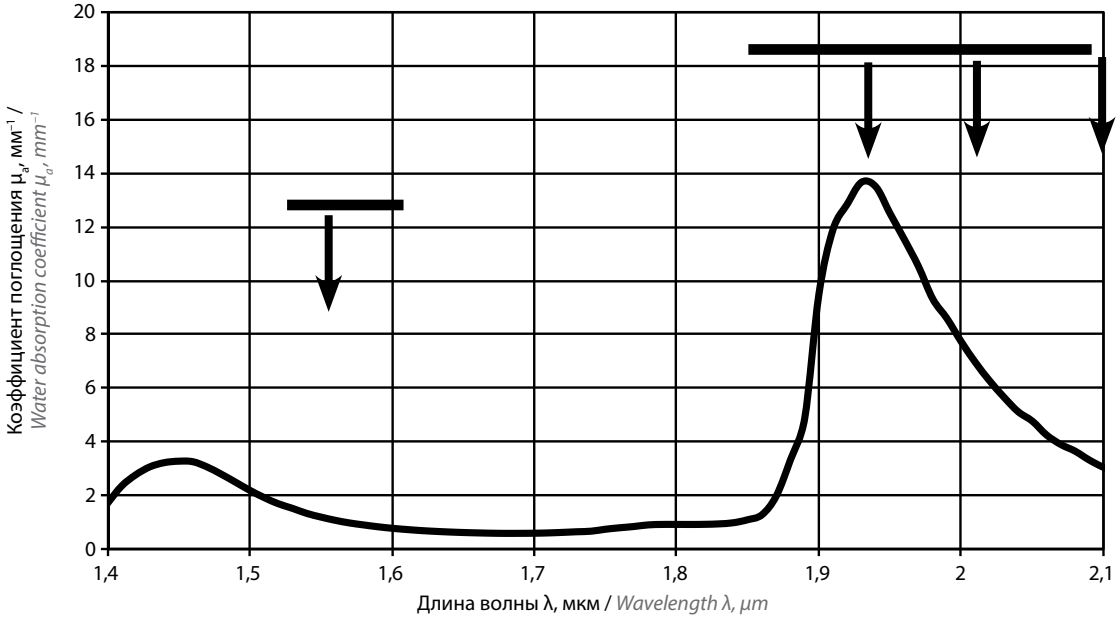


Рис. 3. *Зависимость коэффициента поглощения в воде от длины волны излучения (стрелками показаны длины волн 1,55; 1,94; 2,01 и 2,1 мкм)*

Fig. 3. *Dependence of the water absorption coefficient on emission wavelength (arrows show 1.55, 1.94, 2.01, and 2.1 μm wavelengths)*

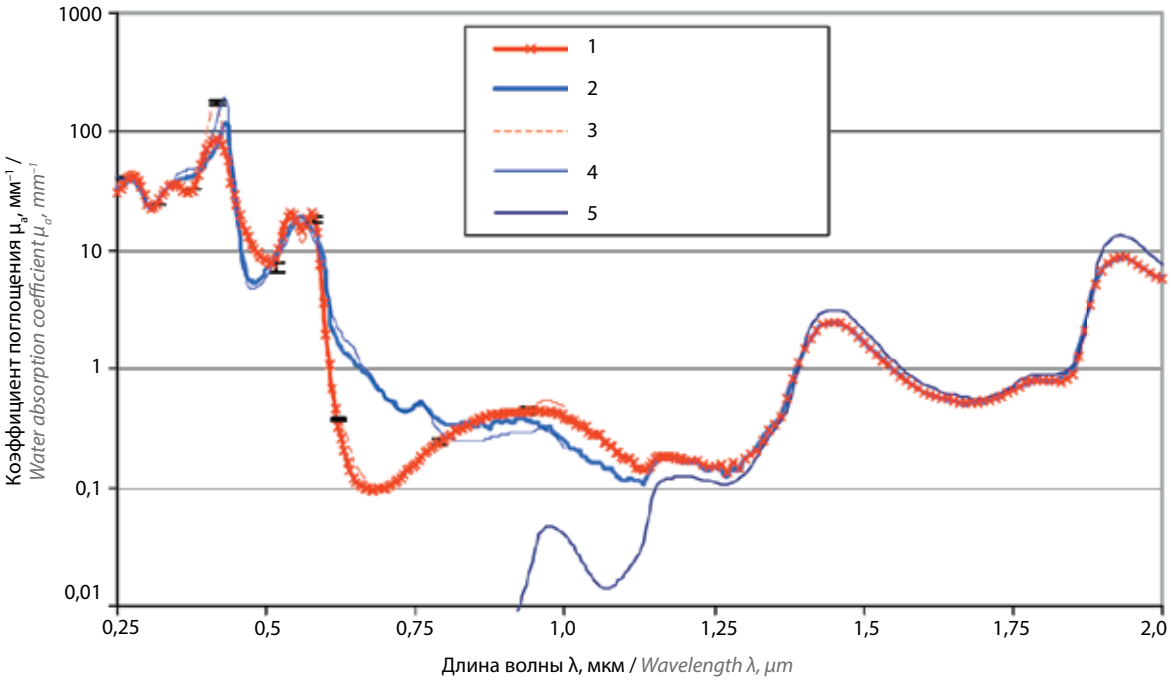


Рис. 4. *Зависимость коэффициентов поглощения от длины волны излучения в суспензиях оксигенированных (1) и неоксигенированных (2) эритроцитов, моделирующих кровь с гематокритом 33,2 %, растворах окси- (3) и деоксигемоглобина (4) с концентрацией 96,5 г/л и воде (5) (адаптировано из [4])*

Fig. 4. *Dependence of the absorption coefficients on emission wavelength in oxygenated (1) and non-oxygenated (2) erythrocyte emulsion imitating blood with a hematocrit of 33.2 %, in solutions of oxy- (3) and deoxyhemoglobin (4) with a concentration of 96.5 g/l and in water (adapted from [4])*

В свою очередь, коэффициенты поглощения лазерного излучения в воде и цельной крови на длине волны 1,94 мкм, используемой в аппаратах Vela-XL и «Уролаз», примерно в 2 раза выше, чем на длине волны 2,01 мкм (RevoLix), в 4 раза выше, чем на длине волны 2,1 мкм (VersaPulse Power Suite P100 и Pulse 120H), и примерно в 10 раз выше, чем на длине волны 1,55 мкм.

Воздействие на мягкие ткани

Применение лазерного излучения для рассечения и абляции (вапоризации) биоткани требует высокой скорости ее удаления с минимальным нежелательным тепловым повреждением окружающих тканей и надежной остановкой кровотечения. Для решения первых 2 задач требуется сильное поглощение излучения, поскольку в этом случае энергия излучения поглощается в малом объеме и происходит быстрый локальный нагрев ткани до температур, вызывающих ее абляцию. Естественно, при уменьшении области поглощения энергии уменьшается толщина зоны прилегающих к месту воздействия тканей, подвергающихся нежелательному нагреву. С этой точки зрения эффективность воздействия растет в ряду длин волн излучения 2,1; 2,01 и 1,94 мкм.

Вместе с тем для остановки кровотечения необходимо обеспечить достаточную глубину нагрева до температуры коагуляции прилегающих к области воздействия тканей. Поскольку длина волны 1,94 мкм может оказаться недостаточной для такого нагрева, в аппарате «Уролаз» предусмотрена возможность добавления к основному излучению дополнительного излучения с длиной волны 1,55 мкм, более глубоко проникающего в воду и кровь. Благодаря этому можно увеличить толщину слоя коагулированной ткани, достигая более надежной остановки кровотечения. Степень коагуляции можно изменять в некоторых пределах, поскольку мощность этого излучения может регулироваться независимо от мощности основного излучения.

Одной из актуальных проблем урологии является доброкачественная гиперплазия (аденома) предстательной железы (ПЖ). Для оперативного лечения этого заболевания применяется традиционно открытое хирургическое вмешательство, сопровождающееся большим числом осложнений по сравнению с современными малоинвазивными технологиями, которые все более широко применяются в клинической практике. Схематически ход операции с применением лазерного излучения при 2 подходах изображен на рис. 5.

При лазерной вапоризации (рис. 5*а*) с помощью волоконных инструментов, выводящих лазерное излучение под углом к оси волокна (рис. 5*в*), производится послойная абляция патологической ткани. Перспективность применения тулиевых волоконных лазеров для вапоризации аденомы ПЖ показали, например, N.M. Fried и соавт. [6]. В рамках доклинических испытаний аппарата «Уролаз» были выявлены оптимальные режимы воздействия на мягкие ткани [7].

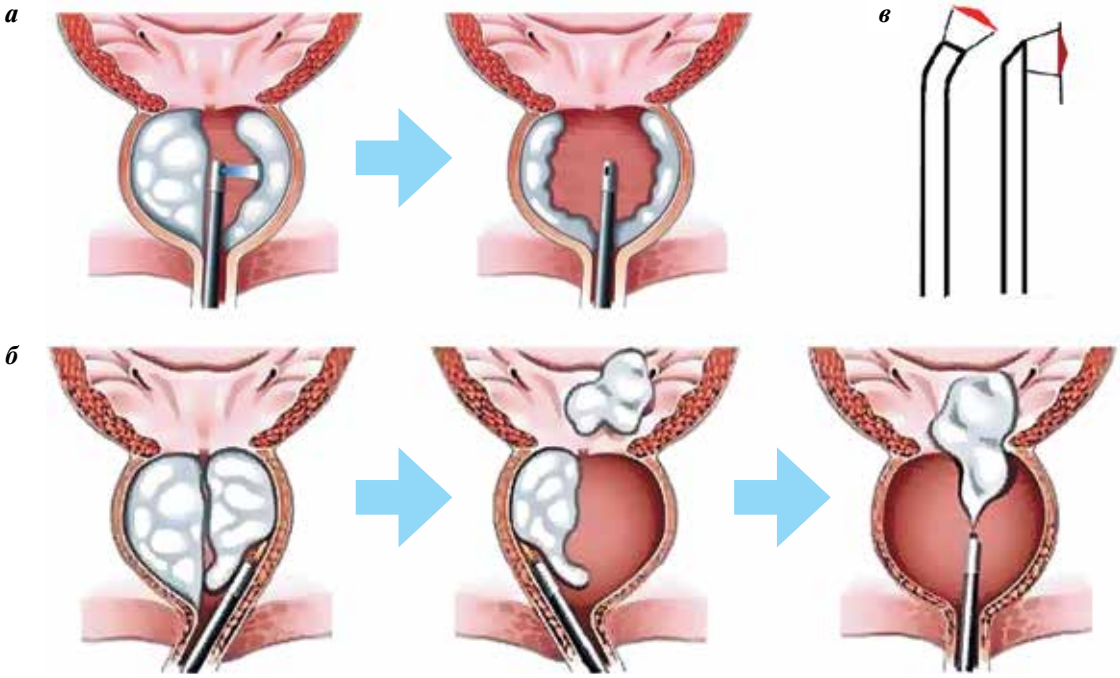


Рис. 5. *Трансуретральное удаление аденоматозной ткани: а – при вапоризации; б – при энуклеации лазерным излучением; в – волоконные инструменты, используемые при вапоризации, – twister и side-fiber*

Fig. 5. *Transurethral removal of adenomatous tissue: a – vaporization; б – laser enucleation; в – fiber devices used in vaporization – twister and side-fiber*

В настоящее время при лечении гиперплазии ПЖ все большее внимание привлекает малоинвазивный метод трансуретральной лазерной энуклеации (рис. 5*б*), при котором лазерным излучением, подводимым с помощью волоконного световода, рассекают сращения аденоматозной ткани с капсулой и коагулируют кровоточащие сосуды. Эта граница хорошо дифференцируется через видеоканал эндоскопа. Отделенную ткань выталкивают в мочевой пузырь, откуда извлекают с помощью морцеллятора.

Эта методика имеет следующие преимущества по сравнению с вапоризацией:

– не требуется время и энергия лазерного излучения на испарение всей патологической ткани, что уменьшает длительность операции;
– повышается точность воздействия, особенно на границе патологической и здоровой тканей, благодаря этому возможно полное удаление патологической ткани без увеличения риска интраоперационных осложнений (повреждения капсулы ПЖ или стенки мочевого пузыря);
– появляется возможность забора ткани для гистологического исследования;
– операция выполняется с помощью самого простого и дешевого инструмента с торцевым выводом излучения, допускающего многократную стерилизацию и повторное применение.

Аналогичный подход применяется и для удаления неинвазивного рака мочевого пузыря [8].

Остановимся на характере воздействия лазерного излучения на биоткани в газовой среде и среде физиологического раствора. В газовой среде (рис. 6) при разогреве вещества до температуры выше 250 °С в месте поглощения излучения происходит карбонизация биоткани, из-за чего резко увеличивается коэффициент поглощения и уменьшается область, в которой выделяется энергия поглощенного излучения. Температура этой области возрастает до величины порядка 1000 °С. Это в свою очередь ведет к ускорению абляции биоткани. При контакте конца световода происходит и его разогрев до столь же высоких температур. В результате

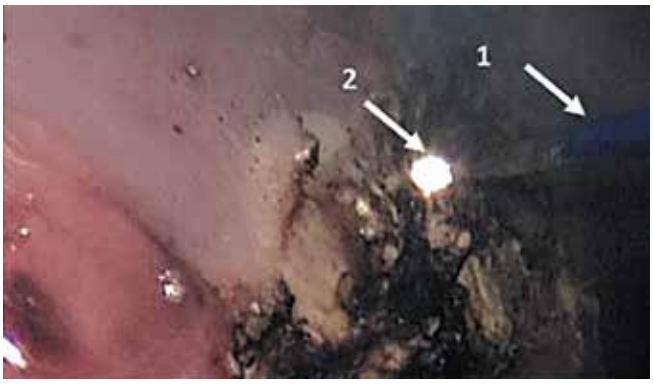


Рис. 6. *Эндоскопическая резекция почки в газовой среде: 1 – световод; 2 – место контакта с биотканью*

Fig. 6. *Endoscopic nephrectomy in gaseous medium: 1 – waveguide; 2 – point of contact with biological tissue*

к действию излучения добавляется действие раскаленного конца световода [9]. При рассечении биоткани образуется дым, который необходимо отсасывать.

При энуклеации ПЖ и оперативных вмешательствах внутри мочевого пузыря воздействие осуществляется в физиологическом растворе, т. е. фактически в водной среде, а ткани слабо наполнены кровью. В данных условиях процессы оказываются более сложными. При отсутствии контакта с биотканью лазерное излучение поглощается в тонком слое жидкости вблизи выходного торца световода. Это ведет к выделению растворенных в жидкости газов и сверхинтенсивному кипению [10, 11]. В результате формируется интенсивная двухфазная (жидкостно-газовая) струя (далее просто «струя»), образуемая мелкими (около 50 мкм в диаметре) парогазовыми пузырями и разогретой жидкостью. Появление этой струи носит пороговый характер: для излучения 1,94 мкм и диаметра светонесущей сердцевины волокна 0,4 мм она проявляется при мощности излучения примерно >3 Вт. Скорость потока в этой струе быстро нарастает с мощностью излучения – от 85 ± 15 мм/с при P = 3 Вт до 450 ± 65 мм/с при P = 10 Вт [11]. При увеличении диаметра волокна с 0,4 до 0,6 мм мощность необходимо увеличить примерно вдвое (пропорционально площади сечения волокна). Благодаря высокой кинетической энергии струи она рассекает биоткани.

На рис. 7 представлены фотографии рассечения биоткани струей при лазерной энуклеации ПЖ, осуществляемой излучением 1,94 мкм в импульсно-периодическом режиме со средней мощностью 60 Вт, энергией импульсов 1,4 Дж и длительностью импульсов 12 мс. В некоторые моменты парогазовые микропузырьки сливаются, начинает формироваться (рис. 7*б*) и формируется (рис. 7*в*) макропузырек размером 3–5 мм.

Длина секущей части струи при пиковой мощности излучения 120 Вт составляет около 3–5 мм. При конденсации пар отдает свое тепло биоткани, коагулируя прилегающие к разрезу слои. Поскольку температура струи существенно меньше температуры карбонизации (около 250 °C), то карбонизация при рассечении практически отсутствует.

Если происходит плотный контакт конца световода с биотканью, то он разогревается на короткое время

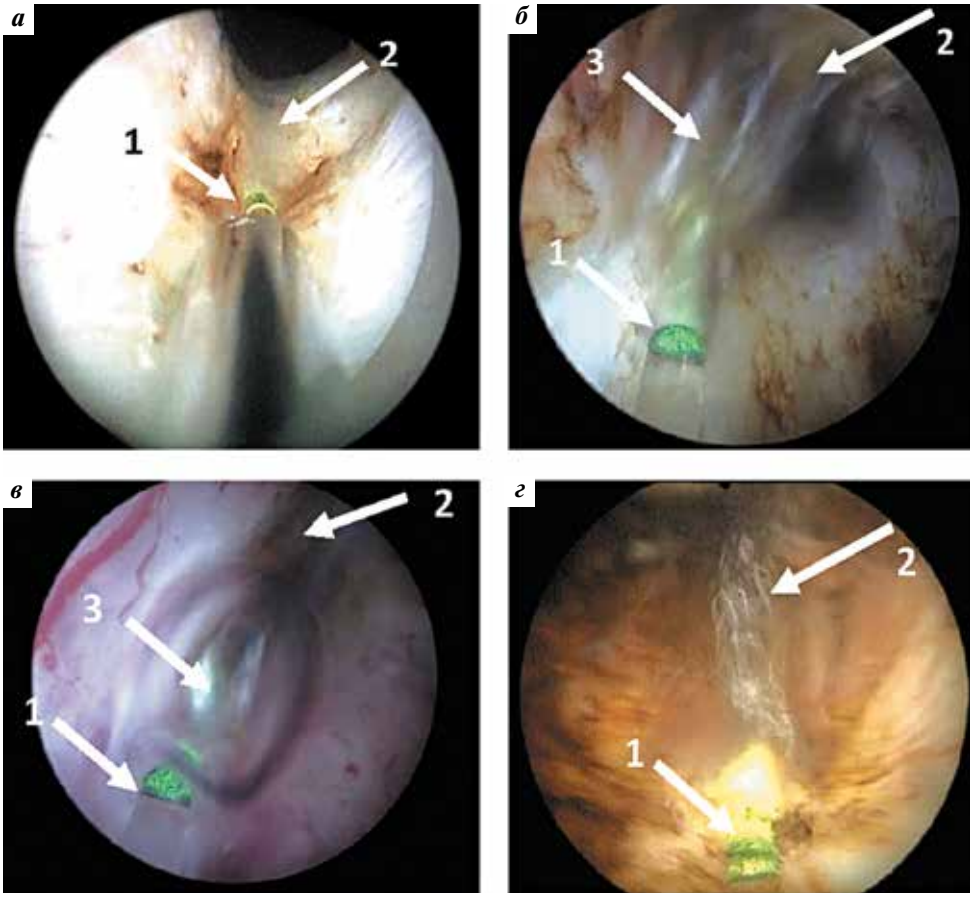


Рис. 7. *Лазерное воздействие на аденоматозную ткань: а, б, в – при отсутствии контакта с тканью; г – при контакте с тканью; 1 – конец световода; 2 – струя; 3 – макропузырек*

Fig. 7. *Laser effect on adenomatous tissue: а, б, в – without tissue contact; г – with tissue contact; 1 – end of the waveguide; 2 – jet; 3 – macrovesicle*

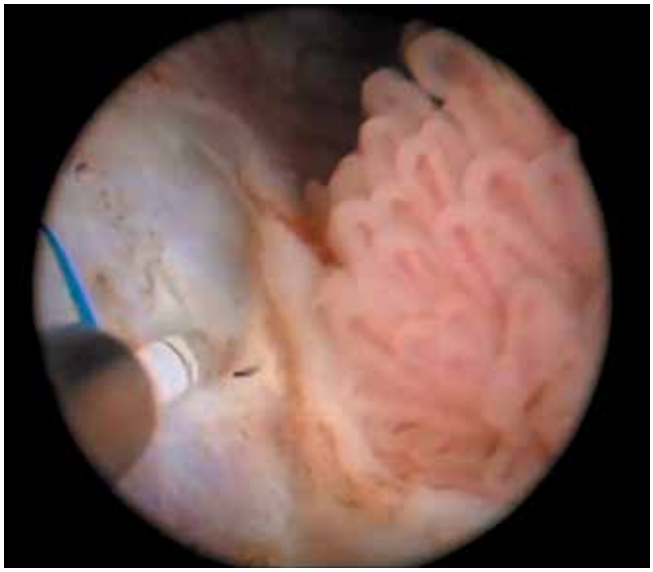


Рис. 8. *Лазерная энуклеация опухоли мочевого пузыря единым блоком*
Fig. 8. *En bloc laser enucleation of a bladder tumor*

(1 на рис. 7*г*) и начинает светиться, при этом из-за пиролиза биоткани происходит карбонизация, значительная часть обуглившейся ткани сгорает из-за повышенного поглощения излучения. При этом в течение всего времени наблюдается струя (2 на рис. 6), осуществляющая рассечение ткани.

На рис. 8 представлена фотография резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком, выполненной излучением 1,94 мкм со средней мощностью 10 Вт (1 Дж, 10 Гц) при бесконтактном воздействии. Даже при такой небольшой мощности излучения интенсивности струи достаточно для резекции ткани.

На фотографии хорошо видно мышечный слой, отсутствие карбонизации в зоне воздействия. Резекция производится очень деликатно, в отличие от вапоризации опухоли, без образования фрагментов патологической ткани, которые могут стать причиной диссеминации.

Техника проведения энуклеации аденомы ПЖ или резекции стенки мочевого пузыря, а также их эффективность при применении аппаратов с лазером на АИГ:Ho (Lumenis Pulse-120) и тулиевым волоконным лазером оказываются близкими. При этом не следует забывать о преимуществах отечественного аппарата «Уролаз» с лазером на Tm-активированном волокне в части веса, габаритов и удобства работы. Кроме этого, сравнение проводилось при близких режимах работы, а тулиевые лазеры позволяют оптимизировать воздействие за счет варьирования параметров. Аппарат «Уролаз», благодаря наличию 2-го излучения с длиной волны 1,55 мкм, дополнительно расширяет лечебные возможности.

При применении лазерного излучения с длиной волны ~2 мкм для хирургических вмешательств в среде физиологического раствора характер воздействия существенно меняется по сравнению с газовой средой из-за сверхинтенсивного кипения, следствием которого является образование двухфазной струи из парогазовых микропузырьков и горячей воды.

При отсутствии контакта на стадии двухфазной струи:

– температура не поднимается выше 100 °C, практически нет карбонизации;
– практически отсутствуют оторвавшиеся частицы – причина диссеминации;
– глубина воздействия значительно превышает глубину поглощения излучения в воде.

Микропузырьки могут слиться в макропузырек, слабо поглощающий излучение, которое проходит до стенки пузырька, противоположной торцу волокна. Если дальше располагается физиологический раствор, то опять формируется двухфазная струя, которая может воздействовать на ткани.

Если в конце пузырька располагается камень, то излучение будет на него воздействовать (явление, которое коллеги из Lumenis назвали эффектом Мозеса). При этом повышается эффективность литотрипсии и уменьшается ретропульсия камней. Большее поглощение на 1,94 мкм по сравнению с 2,1 мкм, по-видимому, приближает начало эффекта Мозеса, а значит, повышает эффективность литотрипсии и уменьшает ретропульсию, что подтверждено экспериментально.

В работе V.I. Yusupov и соавт. показано, что режим сверхинтенсивного кипения может быть реализован и при использовании лазерного излучения, слабо, по сравнению с 1,94 мкм, поглощаемого водой, например с длиной волны 0,97 мкм. Но для этого необходимо создать поглощающий слой на торце световода. Отсюда следует, что если удастся создать такой слой, обладающий достаточной прочностью, то режим гидродинамического рассечения тканей будет реализован с помощью более простых и дешевых аппаратов на основе полупроводниковых лазеров [12].

Возможно, при подаче воды в зону воздействия при использовании лазерного излучения в газовой среде можно будет реализовать режим гидродинамической резекции, избавиться от карбонизации в месте разреза и уменьшить количество дыма, образующегося в процессе лазерного рассечения в газовой среде.

Заключение

1. Лазерные аппараты с длиной волны излучения ~2 мкм – эффективный инструмент для выполнения малоинвазивных трансуретральных вмешательств при гиперплазии ПЖ и неинвазивном раке мочевого пузыря.
2. В отличие от воздействия в воздушной среде, рассечение биоткани в водной среде (физиологическом растворе) осуществляется двухфазной

(жидкостно-газовой) струей. Она состоит из разогретой жидкости и мелких (около 50 мкм в диаметре) парогазовых пузырей, образующихся в результате сверхинтенсивного кипения в тонком (порядка 0,1 мм) слое жидкости, в котором происходит поглощение лазерного излучения.

3. В аппаратах с волоконными лазерами рабочие параметры могут изменяться в более широких пределах по сравнению с лазерами на кристаллах, что позволяет продолжить исследования по оптимизации режимов работы для повышения эффективности.
4. Аппараты с лазерами на Tm-активированном волокне обладают лучшими эксплуатационными характеристиками (весом, габаритами, энергопотреблением и надежностью) и практически не требуют инженерного обслуживания при эксплуатации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Herrmann T.R., Liatsikos E.N., Nagele U. et al. EAU guidelines on laser technologies. Eur Urol 2012;61(4): 783–795. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.010. PMID: 22285403.
2. Патент на изобретение № 2535454/10.12.2014. Бюл. № 34. Минаев В.П. Способ рассечения биоткани лазерным излучением и устройство для его осуществления. [Patent RUS № 2535454/10.12.2014. Bull. No. 34. Minaev V.P. Method for biotissue incision by laser light and device for implementing it (In Russ.)]. Доступно по: http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2535/2535454/patent-2535454.pdf. Ссылка активна на 26.04.2018.
3. Kou L., Labrie D., Chylek P. Refractive indices of water and ice in the 0.65 to 2.5 μm spectral range. Appl Opt 1993;32(19):3531–40. DOI: 10.1364/AO.32.003531. PMID: 20829977.
4. Friebel M., Helfmann J., Netz U., Meinke M. Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm. J Biomed Opt 2009; 14(3):034001. DOI: 10.1117/1.3127200. PMID: 19566295.
5. Курков А.С., Дианов Е.М. Непрерывные волоконные лазеры средней мощности. Квантовая электроника 2004;34(10):881–900. [Kurkov A.S., Dianov E.M. Medium-power continuous-wave fiber laser. Kvantovaya elektronika = Quantum Electronics 2004;34(10):881–900. (In Russ.)].
6. Fried N.M., Murray K.E. High-power thulium fiber laser ablation of the canine prostate. Progress in Biomedical Optics and Imaging: Proceedings of SPIE 2005; 5686:176–82. DOI: 10.1117/12.586358.
7. Sadykov A.R., Dymov A.M., Enikeev N.N. et al. Tm fiber laser application for soft tissue surgery. In: Proceedings of the 17th International Conference “Laser Optics 2016”. Saint Petersburg, 2016. P. 77.
8. Сорокин Н.И. Лазерная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком. В сб.: Научно-практическая конференция с международным участием «Высокие технологии в урологии». М., 2017. [Sorokin N.I. Laser resection of the bladder wall with a tumor as a single block. In: Scientific-and-practical conference with international participation “High technologies in urology”. Moscow, 2017. (In Russ.)].
9. Плужников М.С., Березин Ю.Д., Иванов Б.С. Лазерный коагулятор в оториноларингологии. Вестник оториноларингологии 1986;(6):68–72. [Pluzhnikov M.S., Berezin Yu.D., Ivanov B.S. Laser coagulator in otorhinolaryngology. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 1986;(6):68–72. (In Russ.)].
10. Чудновский В.М., Буланов В.А., Юсупов В.И. Лазерное индуцирование акустогидродинамических эффектов в хирургии. Фотоника 2010;(1):30–6. [Chudnovskiy V.M., Bulanov V.A., Yusupov V.I. Laser induction of acoustic hydrodynamical effects in medicine. Fotonika = Photonics 2010;(1):30–6. (In Russ.)].
11. Чудновский В.М., Юсупов В.И., Дыдыкин А.В. и др. Лазероиндуцированное кипение биологических жидкостей в медицинских технологиях. Квантовая электроника 2017;47(4):361–70. [Chudnovskiy V.M., Yusupov V.I., Dydykin A.V. Laser-induced boiling of biological liquids in medical technologies. Kvantovaya elektronika = Quantum Electronics 2017;47(4):361–70. (In Russ.)].
12. Yusupov V.I., Chudnovskiy V.M., Bagratashvili V.N. Laser-induced hydrodynamics in water-saturated biotissues. 1. Generation of bubbles in liquid. Laser Physics 2010;20(7):1–6.

Вклад авторов

А.З. Винаров: анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.М. Дымов: разработка дизайна исследования;
Н.И. Сорокин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
В.П. Минаев: написание текста рукописи, описание физико-технических характеристик аппаратуры и воздействия излучения на биоткани;
В.Ю. Лекарев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors’ contributions

A.Z. Vinarov: analysis of the obtained data, article writing;
A.M. Dymov: developing the research design;
N.I. Sorokin: reviewing of publications of the article’s theme, analysis of the obtained data;
V.P. Minaev: article writing focusing on physical and technical characteristics of equipment and radiation effects on biological tissues;
V.Yu. Lekarev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов
А.З. Винаров: https://orcid.org/0000-0001-9510-9487
А.М. Дымов: https://orcid.org/0000-0001-6513-9888
Н.И. Сорокин: https://orcid.org/0000-0001-9466-7567
В.П. Минаев: https://orcid.org/0000-0001-9165-3039
В.Ю. Лекарев: https://orcid.org/0000-0002-9459-5847
ORCID of authors
A.Z. Vinarov: https://orcid.org/0000-0001-9510-9487
A.M. Dymov: https://orcid.org/0000-0001-6513-9888
N.I. Sorokin: https://orcid.org/0000-0001-9466-7567
V.P. Minaev: https://orcid.org/0000-0001-9165-3039
V.Yu. Lekarev: https://orcid.org/0000-0002-9459-5847

Конфликт интересов. В статье наряду с другими рассматривается аппарат «Уролаз», выпускаемый ООО НТО «ИРЭ-Полюс», в котором работает один из авторов.
Conflict of interest. The article considers the device Urolaz along with others. It is produced by NTO “IRE-Polus”, in which one of the authors works.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 16-02-00743.
Financing. The study was performed with the financial support of RSCI, grant No. 16-02-00743.

Статья поступила: 15.02.2018. Принята к публикации: 15.03.2018.
Article received: 15.02.2018. Accepted for publication: 15.03.2018.

Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза

С.А. Репина[1, 2], С.А. Красовский[3], Р.В. Роживанов[4], Т.М. Сорокина[1], Л.В. Шилейко[1], М.И. Штаут[1], Л.Ф. Курило[1], Г.В. Шмарина[1], Т.А. Адян[1, 2], Н.Ю. Каширская[1], А.В. Поляков[1], В.Б. Черных[1, 2]

[1]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[2]кафедра молекулярной генетики и клеточной генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1
[3]ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: *Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru*

Введение. *Муковисцидоз – частое моногенное заболевание, вызванное мутациями гена CFTR. У большинства мужчин с муковисцидозом наблюдается бесплодие из-за обструктивной азооспермии, однако механизмы снижения фертильности у пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей, а также влияние генетических и средовых факторов на этот процесс недостаточно изучены.*
Цель исследования *– изучить влияние генотипа по гену CFTR, клинической формы муковисцидоза и возраста на мужскую репродуктивную систему и фертильность, гормональные и спермиологические показатели.*
Материалы и методы. *Обследован 71 мужчина 17–39 лет (средний возраст 24,9 ± 5,3 года) с легочной (n = 34) и смешанной (n = 37) формами муковисцидоза. Выполнено клиническое, андрологическое и лабораторно-инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов мошонки, стандартное и биохимическое спермиологическое исследование и определение уровня гормонов).*
Результаты. *Гипоплазия яичек выявлена у 40,5 % мужчин с муковисцидозом. У 62 % пациентов обнаружены диффузные изменения придатков яичек, кисты придатков и/или яичек, у 10 % – симптомы гипогонадизма. У 88 % пациентов обнаружены спермиологические признаки двусторонней обструкции семявыносящих путей на уровне семявыносящих протоков и эпидидимиса, аплазии семенных пузырьков (азооспермия, олигоспермия, низкий pH и уровень фруктозы эякулята). Для смешанной формы муковисцидоза характерна обструкция семявыносящих протоков, более частые морфологические изменения в мошонке. У 23 % пациентов моложе 25 лет и у 72 % носителей мутации 3849+10kbC>T сохранялась проходимость семявыносящих протоков.*
Заключение. *Легочная форма муковисцидоза, молодой возраст и наличие мутации 3849+10kbC>T способствуют сохранению проходимости семявыносящих протоков и возможной фертильности у мужчин с муковисцидозом.*

Ключевые слова: *муковисцидоз, ген CFTR, мужское бесплодие, обструктивная азооспермия, сперматогенез*

Для цитирования: *Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):31–39.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39

Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis

S.A. Repina[1, 2], S.A. Krasovsky[3], R.V. Rozhivanov[4], T.M. Sorokina[1], L.V. Shileiko[1], M.I. Shtaut[1], L.F. Kurilo[1], G.V. Shmarina[1], T.A. Adyan[1, 2], N.Y. Kashirskaya[1], A.V. Polyakov[1], V.B. Chernykh[1, 2]

[1]Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;
[2]Department of molecular genetics and cell genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;
[3]Pulmonology Research Institute; Federal Medical Biological Agency; 28 Orekhoviy Ave., Moscow 115682, Russia;
[4]National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia

Introduction. *Cystic fibrosis (CF) is common monogenic disease resulted from CFTR gene mutations. A most of CF male patients are infertile due to the obstructive azoospermia, however, the mechanisms of the reduced fertility in male patients without the obstruction of seminal ducts, also as the influence of CFTR genotype on their development is understudied.*
Objective *is to assess an influence the effect of CFTR genotype, clinical form of CF and age on men reproductive system organs, fertility, and testosterone level and semen parameters in male patients with CF.*

Materials and methods. *We examined 71 Russian men (17–39 years old, mean 24.9 ± 5.3) with CF (pancreatic-sufficient, n = 34, and pancreatic-insufficient, n = 37). Clinical, andrology, laboratory and instrumental examination, including scrotal ultrasonography, biochemical semen, and hormonal analyses were performed.*

Results. *Testicular hypoplasia was reveled in 40,5 % CF patients. Diffuse alterations of epididymis, of epididymal and/or testicular cysts were detected in 62 % patients; 10 % of the patients presented symptoms of hypogonadism. As many as 88 % patients showed spermiological signs of bilateral obstruction of seminal ducts at the level of the vas deferens and epididymis, aplasia of the seminal vesicles (azoospermia, oligospermia, low pH and fructose level of the ejaculate). Pancreatic-insufficient CF is an unfavorable prognostic sign for the obstruction of vas deferens, morphological changes in the scrotum. Patients until 25 years (23 %) as 3849+10kb C>T mutation's carriers (72 %) significantly more frequently presented preserved vas deferens.*

Conclusion. *Pancreatic-sufficient CF, young age and 3849+10kbC>T mutation are favorable factors presented preserved vas deferens and the possible fertility in men with CF.*

Key words: *cystic fibrosis, CFTR, male infertility, obstructive azoospermia, spermatogenesis*

For citation: *Repina S.A., Krasovskiy S.A., Rozhivanov R.V. et al. Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):31–39.*

Введение

Мутации гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) – один из наиболее частых генетических факторов мужского бесплодия [1–3]. Наличие 2 мутаций приводит к развитию муковисцидоза или ассоциированных заболеваний (*CFTR*-патий): врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (congenital bilateral aplasia of vas deferens, CBAVD), изолированной обструктивной азооспермии, хронического панкреатита, диссеминированных бронхоэктазов. Выделяют легочную и смешанную (с панкреатической недостаточностью) формы муковисцидоза. У 97–98 % мужчин с муковисцидозом и у всех пациентов с синдромом CBAVD наблюдается бесплодие вследствие обструктивной азооспермии [3–5].

Ген *CFTR* располагается на хромосоме 7 (локус 7q31.2), имеет размер около 250 т. п. н. и состоит из 27 экзонов [1, 4, 6]. Белок цАМФ-зависимого хлорного канала, кодируемый данным геном, участвует в регуляции трансмембранного транспорта хлора, натрия, бикарбоната и других ионов [4, 6]. Хлорный канал располагается на апикальной поверхности мембраны эпителиальных клеток и состоит из 2 АТФ-гидролитических (нуклеотид-связывающих) доменов, регуляторного домена и 2 трансмембранных доменов. Причиной нарушения работы хлорного канала являются мутации или сочетания полиморфизмов (комплексные аллели) в гене *CFTR* [1]. В зависимости от степени нарушения продукции/функционирования белка CFTR мутации в гене *CFTR* подразделяют на «тяжелые» и «мягкие». Для легочной формы муковисцидоза характерны генотипы с наличием 1 или 2 «мягких» *CFTR*-мутаций. Для смешанной формы характерно наличие 2 «тяжелых» мутаций [1, 7].

Нарушение фертильности у большинства мужчин с муковисцидозом возникает в результате нарушения проходимости семявыносящих путей вследствие аплазии семявыносящих протоков, семенных пузырьков, эпидидимиса [3]. Семявыносящие протоки имеют наибольшую чувствительность к снижению доли функционального белка хлорного канала, кодируемого геном *CFTR*, поэтому поражаются в первую очередь по сравнению с другими органами и тканями-мишенями для данного гена [1]. Нарушение фертильности у мужчин без муковисцидоза/CBAVD, имеющих мутации гена *CFTR*, чаще подразумевает патозооспермию, сниженное количество сперматозоидов и их худшие свойства [1, 8–10].

Цель исследования – изучить влияние генотипа по гену *CFTR*, клинической формы муковисцидоза и возраста на мужскую репродуктивную систему и фертильность, гормональные и спермиологические показатели.

Материалы и методы

Обследован 71 российский мужчина с муковисцидозом. Возраст пациентов составил от 17 до 39 лет (в среднем 24,9 ± 5,3 года). Пациенты были разделены на 2 группы: с легочной ($n = 34$) и смешанной ($n = 37$) формами заболевания, в зависимости от сохранности функции поджелудочной железы.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Выполнены анамнестическое и генеалогическое исследование, осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки, стандартное и биохимическое спермиологическое исследование и анализ уровня гормонов (тестостерона) в сыворотке крови.

УЗИ проводили на аппарате Aloka ProSound SSD-α 10 (Hitachi Aloka, Япония) с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц.

Результаты стандартного спермиологического исследования и биохимического анализа эякулята (на уровень фруктозы, лимонной кислоты, α-гликозидазы) оценивали согласно рекомендациям и нормативам Руководства Всемирной организации здравоохранения

(2010) [11]. Использовали коммерческие диагностические наборы: для лимонной кислоты – FertiPro Citric Acid Test, для фруктозы – FertiPro Fructose Test, для нейтральной α-глюкозидазы – EpiScreen Plus Neutral Alpha-Glucosidase, исследование проводили в соответствии с протоколами производителя (FertiPro NV, Бельгия). В качестве референсных значений использованы данные T.G. Cooper и соавт.: уровень фруктозы в семенной жидкости – 13 мкмоль (2,4 мг в эякуляте), лимонной кислоты – 2,4 мкмоль (10 мг в эякуляте) и нейтральной α-глюкозидазы (20 мМЕ в эякуляте) [12].

Концентрацию тестостерона определяли на автоматическом анализаторе Vitros ECi (Johnson & Johnson, Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции. Уровень общего тестостерона исследовали в 3 аликвотах сыворотки крови. Кровь забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Гипогонадизм диагностировали при уровне общего тестостерона крови менее 12 нмоль/л [13].

Молекулярно-генетическое исследование проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. Анализировали наличие 30 частых мутаций в гене *CFTR*. Для регистрации точечных мутаций использовали метод мультиплексного аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией (multiplex ligation probe-depended amplification); небольшие инсерционно-делеционные мутации определяли методом анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (amplified fragment length polymorphism), и в случае необнаружения мутации выполняли секвенирование ДНК по Сэнгеру.

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы StatSoft Statistica 8.0 (Dell Technologies, США). Сравнение данных проводили, применяя точный критерий Фишера и критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности $p < 0{,}05$.

Результаты

В зарегистрированном или гражданском браке состоял 31 из 71 (43,7 %) мужчины с муковисцидозом. Из анамнеза известно, что у 2 пациентов фертильность ранее была сохранена (беременность супруг в анамнезе). У 3 пациентов с легочной формой муковисцидоза, имевших азооспермию, после успешной тестикулярной биопсии и прохождения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), использующих технологию интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI), у супруг наступила беременность и родились здоровые дети.

У всех пациентов развитие половых органов соответствовало возрасту и полу. У 21 % пациентов в анамнезе были паховая грыжа ($n = 9$), варикоцеле ($n = 4$), гидроцеле ($n = 2$), крипторхизм ($n = 1$), перекрут яичка ($n = 1$); 6 пациентов с паховой грыжей имели смешанную форму муковисцидоза. Средний возраст наступления пубертата составил 15,0 ± 1,8 года (у пациентов с легочной формой – 14,6 ± 0,8 года; со смешанной формой – 15,4 ± 1,7 года). Пубертат был поздним (позже 14 лет) у 54 % пациентов – у 43 % ($n = 6$) пациентов с легочной формой и у 65 % ($n = 17$) со смешанной формой муковисцидоза.

УЗИ органов мошонки проведено у 35 пациентов. Средний объем яичек составил 27,4 ± 7,8 см^3 (левое яичко – 13,0 ± 4,0 см^3; правое – 14,4 ± 4,3 см^3) (рис. 1). Односторонняя или двусторонняя гипоплазия яичек выявлена у 40,5 % пациентов с муковисцидозом, немного чаще у пациентов со смешанной формой, чем с легочной – 41,7 % против 38,5 % (см. таблицу). Морфологические изменения отмечены у 62 % пациентов. Диффузные изменения эпididимиса и кисты эпididимиса и/или яичек обнаружены у 33,3 и 23,0 % соответственно; у 11,4 % пациентов присутствовали оба изменения. У пациентов со смешанной формой чаще, чем у больных с легочной формой (66,7 % против 53,9 %) обнаружены диффузные изменения придатков, кисты яичек или придатков яичек. У 2 мужчин (у 1 с легочной и у 1 со смешанной формой муковисцидоза) при обследовании выявлены объемные образования яичек. При дополнительном андрологическом обследовании (магнитно-резонансная томография (МРТ) органов мошонки, анализ наличия онкомаркеров: лактатдегидрогеназы, хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеина) данных, указывающих на наличие новообразований тестикул, не получено (результаты исследования не приведены).

Стандартное спермиологическое исследование выполнено у 69 пациентов; из них у 5 – двукратно (у 3 с легочной формой и у 2 со смешанной); 2 пациента со смешанной формой муковисцидоза не смогли сдать эякулят.

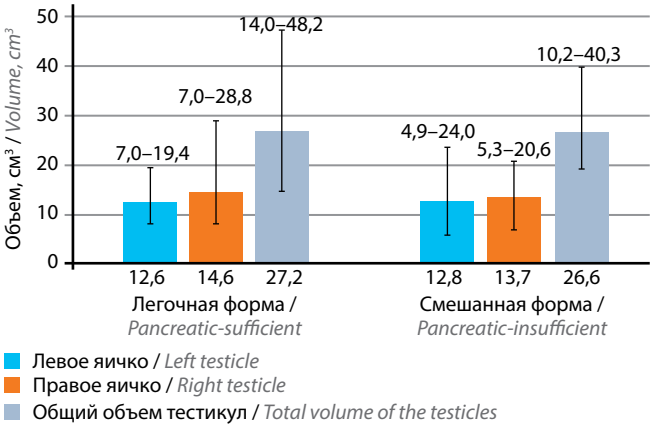


Рис. 1. *Объем тестикул у мужчин с легочной и смешанной формами муковисцидоза. Результаты представлены в виде средних значений с указанием диапазона (минимальное – максимальное значение)*

Fig. 1. *Testicular volume in men with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. The results are presented as averages with a range (minimum–maximum)*

Изменения мужских половых органов, выявленные при ультразвуковом исследовании у пациентов с легочной и смешанной формой муковисцидоза

Changes of male genital organs revealed during ultrasound examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis

Структурные изменения Structural changes	Число пациентов, % Number of patients	
	с легочной формой, *n* = 13 with pancreatic-sufficient	со смешанной формой, *n* = 24 with pancreatic-insufficient
Одно-/двусторонняя гипоплазия яичек Unilateral/bilateral testicular hypoplasia	38,5	41,7
Диффузные изменения придатков яичек Diffuse changes of testicular appendages	23,0	33,3
Кисты эпидидимиса и/или яичек Epididymal or/and testicular cysts	15,4	25,0
Диффузные изменения придатков яичек + кисты эпидидимиса и/или яичек Diffuse changes of testicular appendages + epididymal or/and testicular cysts	15,4	8,3

Олигоспермия и азооспермия/криптозооспермия выявлены соответственно в 80 и 88,4 % образцов эякулята. Олиго-/астенозооспермия и нормозооспермия обнаружены соответственно у 7 и 1 пациента; все они имели легочную форму муковисцидоза. Азооспермия и криптозооспермия зафиксированы соответственно у 26 (78,8 %) пациентов с легочной и у 33 (100 %) с легочно-кишечной формой. Олигоспермия обнаружена соответственно в 76,7 и 100 % образцов данных групп. Выявлено статистически значимое различие встречаемости азооспермии/криптозооспермии и олигоспермии у пациентов с разными формами муковисцидоза (p = 0,002). Таким образом, установлено, что частота сохранения проходимости семявыносящих путей зависела от клинической формы заболевания.

«Мягкие» формы патозооспермии (n = 7) или нормозооспермия (n = 1) выявлены у 8 из 14 пациентов с мутацией 3849+10kbC>T, характерной для легочной формы муковисцидоза. Данная мутация обнаружена у 9,8 % пациентов с обструкцией семявыносящих путей и у 100 % пациентов без обструкции (рис. 2). У 2 мужчин с мутацией 3849+10kbC>T беременность супруги в анамнезе наступила естественным путем, 1 беременность закончилась родами, а 2-я прервана медицинским абортом по желанию.

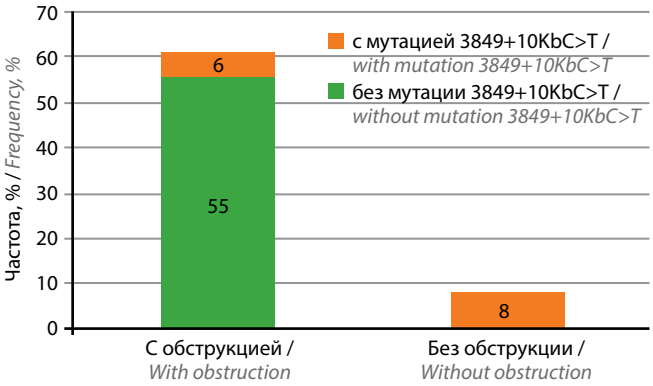


Рис. 2. *Частота обструкции семявыносящих протоков у пациентов с муковисцидозом, имеющих и не имеющих мутацию 3849+10kbC>T (p <0,0001). Расчет выполнен на группе из 69 пациентов, поскольку у 2 пациентов эякулят не получен*

Fig. 2. *Frequency of obstruction of the vas deferens in patients with cystic fibrosis who have and do not have mutation 3849+10kbC>T (p <0.0001). The calculation was performed on a group of 69 patients, as in 2 patients ejaculate was not received*

Частота сохранения проходимости и наличия двусторонней обструкции *vas deferens* зависела от возраста пациентов (рис. 3). Среди пациентов в возрасте от 17 до 24 лет (n = 36) «мягкие» формы патозооспермии выявлены у 4 (11,4 %), нормальный объем эякулята – у 8 (22,9 %). Среди пациентов в возрасте 25 лет и старше (n = 32) «мягкие» формы патозооспермии диагностированы у 3 (9,7 %), нормальный объем эякулята – у 4 (12,9 %).

Изменения в показателях спермограммы у повторно сдавших эякулят (с интервалом 1–5 лет) позволили констатировать ухудшение показателей эякулята, у 2 из 5 пациентов – уменьшение объема (олигоспермию). У 2 мужчин с мутацией 3849+10kbC>T, у которых диагностирована азооспермия, в анамнезе отмечена беременность супруги.

Биохимическое исследование семенной жидкости выполнено у 27 пациентов. Снижение уровня фруктозы обнаружено в 26 (96 %) из 27 образцов, нейтральной α-глюкозидазы – в 16 (73 %) из 22, цитрата – в 8 (50 %) из 16. Это указывает на непроходимость семявыносящих протоков, аплазию или гипоплазию семенных пузырьков и нарушение секреции предстательной железы у мужчин с муковисцидозом. Наблюдали выраженное снижение уровня фруктозы у пациентов со смешанной формой муковисцидоза. У остальных мужчин биохимическое исследование эякулята не выполнено вследствие недоступности биологического материала или малого объема эякулята.

Уровень общего тестостерона в сыворотке крови определен у 32 пациентов. Средний уровень тестостерона составил 19,1 ± 5,7 нмоль/л (норма 12,0–33,3 нмоль/л). Снижение этого показателя имело место в 3 (9,7 %) случаях (у 1 мужчины с легочной формой муковисцидоза

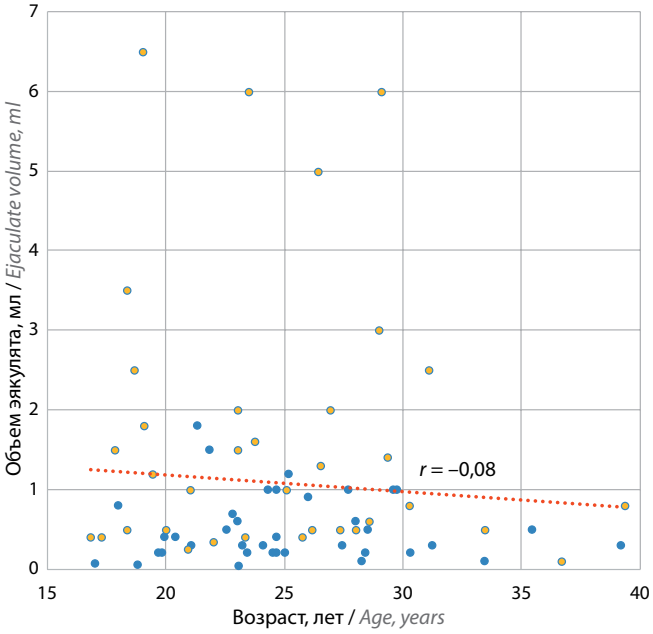


Рис. 3. *Объем эякулята у пациентов с муковисцидозом разного возраста. Желтым цветом обозначены показатели пациентов с легочной формой муковисцидоза, голубым – со смешанной формой*

Fig. 3. *Ejaculate volume in patients of different ages with cystic fibrosis. Yellow color indicates the characteristics of patients with pancreatic-sufficient form of cystic fibrosis, blue color – pancreatic-insufficient form*

и у 2 со смешанной); из них двусторонняя гипоплазия тестикул отмечена у обоих пациентов со смешанной формой муковисцидоза и не отмечена у пациента с легочной формой.

Обсуждение

Результаты представленного и предыдущих исследований [1, 14, 15] свидетельствуют о том, что мутации в гене *CFTR* не влияют на дифференцировку пола и внутриутробное развитие половых органов. У мужчин с муковисцидозом наблюдается не отсутствие, а аплазия семявыносящих протоков. Наличие единичных сперматозоидов в эякуляте может свидетельствовать о неполном нарушении проходимости семявыносящих путей, а прогрессирование поражения семявыносящих протоков и семенных пузырьков с возрастом требует дальнейшего исследования патогенетических механизмов обструкции при муковисцидозе и синдроме CBAVD.

Очевидно, что на фертильность у мужчин с муковисцидозом оказывает влияние не только отсутствие или выраженное снижение количества нормального белка CFTR, но и сопутствующая антибиотикотерапия, низкий индекс массы тела и другие генетические и средовые факторы. Негативное воздействие муковисцидоза на половую систему у мальчиков-подростков с муковисцидозом проявляется и задержкой полового созревания в среднем на 1–1,5 года. Однако задержка полового созревания наблюдается не у всех и зависит от формы муковисцидоза и генотипа. Поздний пубертат более характерен для пациентов со смешанной формой муковисцидоза и низким индексом массы тела, поскольку при гипотрофии метаболизм стероидных гормонов замедляется. По результатам УЗИ органов мошонки и малого таза, выполненного у мальчиков с муковисцидозом в возрасте от 2 до 12 лет, семенные пузырьки выявлены у 5 из 12 пациентов (у 8 из 16 в контроле), в то время как двустороннюю аплазию/гипоплазию семявыносящих протоков и семенных пузырьков диагностируют более чем у 98 % взрослых мужчин с муковисцидозом [14].

Нами выявлена статистически значимая зависимость состояния репродуктивной системы от формы муковисцидоза, генотипа, возраста пациентов. Наличие в генотипе 2 «тяжелых» *CFTR*-мутаций («тяжелого» генотипа), смешанная форма муковисцидоза являются неблагоприятными прогностическими признаками в отношении обструкции семявыносящих путей и повышения частоты морфологических изменений органов мошонки. Легочная форма муковисцидоза, молодой возраст, наличие мутации 3849+10kbC>T – благоприятные факторы для сохранения проходимости семявыносящих путей и фертильности у мужчин с муковисцидозом.

В других исследованиях также отмечены тестикулярный микролитиаз у пациентов со смешанной формой муковисцидоза (в 4 из 18 тестикул у 12 мальчиков), наличие кист, гипо- или гиперэхогенность головки эпididимиса (при смешанной форме – в 5 из 18 тестикул, при легочной форме – в 1 из 6) [14]. При клиническом обследовании 25 мужчин с муковисцидозом установлены характерные андрологические нарушения: отсутствие хвоста эпididимиса и семявыносящих протоков, азооспермия, олигоспермия и низкий pH, низкие показатели маркеров семенных пузырьков и придатка яичка, при этом отмечен нормальный объем тестикул [16]. Авторы не выявили взаимосвязь между характеристикой эякулята и генотипом, зарегистрировали нормальные показатели секреторной функции предстательной железы (уровень лимонной кислоты). У обследованных нами пациентов с муковисцидозом также обнаружены характерные УЗИ-признаки нарушения проходимости семявыносящих путей и секреторной функции придаточных половых желез (гипоплазия яичек, диффузные изменения придатков яичек, кисты придатков и/или яичек), спермиологических показателей (азооспермия, олигоспермия, низкий pH), биохимических показателей семенной жидкости (низкий уровень фруктозы), эпididимиса (низкий уровень α-глюкозидазы) и предстательной железы (низкий уровень лимонной кислоты) [17, 18].

Мутация 3849+10kbC>T относится к «мягким» мутациям гена *CFTR*. У носителей и компаунд-гетерозигот по данной мутации в сочетании с «тяжелой» мутацией могут быть сохранены проходимость семявыносящих

путей и репродуктивная функция [1, 7]. У большинства обследованных нами носителей мутации 3849+10kbC>T также сохранена проходимость семявыносящих путей.

Возрастной фактор негативно влияет на состояние репродуктивной системы многих пациентов с нарушением фертильности, в том числе мужчин с муковисцидозом. Так, у более молодых чаще наблюдаются мягкие формы патозооспермии и сохранный объем эякулята, свидетельствующие о проходимости семявыносящих путей и нормальной секреторной функции половых желез. Негативные изменения в спермограмме указывают на возможное ухудшение ее показателей с возрастом. Выявленное снижение концентрации тестостерона у 10 % мужчин с муковисцидозом указывает на наличие гипогонадизма, однако вопрос о необходимости терапии препаратами мужских половых гормонов остается открытым [19].

С появлением новых подходов в лечении, включая генотерапию, медиана продолжительности жизни пациентов с муковисцидозом в США, Западной Европе, Москве, Московской области увеличилась и приблизилась к 40 годам [4, 20]. Возросло число мужчин, достигших репродуктивного возраста, и возникли вопросы об их репродуктивном и сексуальном здоровье. Вопрос о фертильности и контрацепции у мужчин с муковисцидозом должен быть поставлен в 16–18 лет [8]. Рекомендовано обследование состояния репродуктивной системы мальчиков с муковисцидозом с 12 лет, так как характерно раннее возникновение урогенитальных аномалий и их прогрессирование. При сохраненной фертильности у мальчиков-подростков с муковисцидозом может быть рекомендована оценка в динамике показателей сперматогенеза и при их ухудшении – криоконсервация сперматозоидов для последующего деторождения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ICSI).

Согласно полученным нами сведениям, 44 % взрослых мужчин с муковисцидозом состояли в официальном или гражданском браке, малое их число имеет собственное потомство – 7 %. В Великобритании 26 % мужчин с муковисцидозом состоят в браке, и только у 1,3 % есть дети [21]. Существует несколько вариантов получения потомства у пациентов с муковисцидозом: 1) самопроизвольное; 2) с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (биопсии яичек для получения сперматозоидов и программ ЭКО/ICSI); 3) искусственное оплодотворение донорской спермой; 4) усыновление. Исследование, проведенное во Франции, продемонстрировало хорошую эффективность применения ЭКО/ICSI в парах, где мужчина болен муковисцидозом, – в 40 % случаев наступала беременность, которая в 47 % случаев закончилась рождением ребенка [16]. Важно правильное ведение таких пациентов, применение новых технологий лечения бесплодия, таких как ЭКО/ICSI, чтобы с успехом сравнивать понятия качества и продолжительности жизни [21].

Преконцепционная профилактика муковисцидоза у пациентов и супружеских пар с муковисцидозом при планировании беременности должна включать медико-генетическое консультирование, так как у них повышен риск рождения ребенка с муковисцидозом [21–23]. Рекомендуется проведение анализа частых мутаций гена *CFTR* у супруга пациента с муковисцидозом, а в случае выявления носительства патогенных вариантов гена *CFTR* – проведение преимплантационной и/или пренатальной диагностики [8, 21].

Заключение

У мужчин с муковисцидозом наблюдается гетерогенность поражения репродуктивной системы – от сохранной функции до явного поражения. Состояние репродуктивной системы зависит от фенотипических (возраст, степень поражения органов бронхолегочной системы) и генетических факторов. Легочная форма муковисцидоза, молодой возраст, наличие мутации 3849+10kbC>T являются благоприятными факторами для сохранения проходимости семявыносящих путей и фертильности у мужчин с муковисцидозом. При планировании беременности рекомендовано молекулярно-генетическое обследование супруги на наличие частых мутаций гена *CFTR*, раннее решение вопроса репродукции.

Выявленные случаи объемных образований тестикул у пациентов с муковисцидозом требуют онкологической настороженности и проведения соответствующего обследования (МРТ, определение уровня лактатдегидрогеназы, хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеина). Остается открытым вопрос о гормональной терапии у пациентов с муковисцидозом. Алгоритмы ведения этих пациентов с решением проблем репродукции требуют разработки. Деторождение у мужчин с обструкцией семявыносящих протоков возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте, биопсии яичка для получения сперматозоидов, программ ЭКО/ICSI).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2010;(4):23–31. [Chernykh V.B. Cystic fibrosis gene and fertility disorders in men. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2010;(4):23–31. (In Russ.)].
2. Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-T-полиморфизма гена *CFTR* среди российских мужчин с бесплодием. Генетика 2010;46(6):844–52. [Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainaya T.S. et al. The frequency and spectrum of mutations and the IVS8-T polymorphism of the *CFTR* gene in Russian infertile men. Genetika = Russian Journal of Genetics 2010;46(6):844–52. (In Russ.)].
3. Claustres M. Molecular pathology of the *CFTR* locus in male infertility. Reprod Biomed Online 2005;10(1):14–41. PMID: 15705292.
4. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2014. [Cystic fibrosis. Ed. by N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M, 2014. (In Russ.)].
5. Bombieri C., Claustres M., De Boeck K. et al. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. J Cyst Fibros 2011;10(2):86–102. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3. PMID: 21658649.
6. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. Под ред. Т.Э. Иващенко, В.С. Баранова. СПб.: Интермедика, 2002. [Biochemical and molecular genetic basis of cystic fibrosis pathogenesis. Ed. by T.E. Ivashchenko, V.S. Baranov. Saint Petersburg: Intermedica, 2002. (In Russ.)].
7. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология 2012;(6):5–11. [Krasovsky S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A. et al. Clinical course of cystic fibrosis on adult patients carrying "mild" mutations. Pul'monologiya = Russian Pulmonology 2012;(6):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-6-5-11.
8. Thorpe-Beeston J.G. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. J R Soc Med 2009;102(1):3–10. DOI: 10.1258/jrsm.2009.s19002. PMID: 19605868.
9. Xu W.M., Chen J., Chen H. et al. Defective *CFTR*-dependent CREB activation results in impaired spermatogenesis and azoospermia. PLoS One 2011;6(5):e19120. DOI: 10.1371/journal.pone.0019120. PMID: 21625623.
10. Li C.Y., Jiang L.Y., Chen W.Y. et al. *CFTR* is essential for sperm fertilizing capacity and is correlated with sperm quality in humans. Hum Reprod 2010;25(2):317–27. DOI: 10.1093/humrep/dep406. PMID: 19923167.
11. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. [WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Trans. from English by N.P. Makarova. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5th ed. Moscow: Kapital Print, 2012. (In Russ.)].
12. Cooper T.G., Weidner W., Nieschlag E. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. Int J Androl 1990;13(5):329–36. PMID: 2283178.
13. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology, 2015. 24 p. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf.
14. Blau H., Freud E., Mussaffi H. et al. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2002;87(2):135–82. PMID: 12138064.
15. Marcorelles P., Gillet D., Friocourt G. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. Hum Pathol 2012;43(3):390–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.031. PMID: 21840567.
16. Hubert D., Patrat C., Guibert J. et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. Hum Reprod 2006;21(5):1232–6. DOI: 10.1093/humrep/dei453. PMID: 16431902.
17. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А. и др. Комплексное спермотологическое обследование пациентов с муковисцидозом. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(4):69–76. [Shtaut M.I., Schileiko L.V., Repina S.A. et al. Comprehensive semen examination in patients with cystic fibrosis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(4):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76.
18. Von Eckardstein S., Cooper T.G., Rutscha K. et al. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene mutations in men with obstructive azoospermia. Fertil Steril 2000;73(6):1226–31. PMID: 10856487.
19. Green H.D., Barry P.J., Jones A.M. Anabolic agent use in adults with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2015;16(1):28–30. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.07.014. PMID: 26410285.
20. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология 2012;(3):79–86. [Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L. et al. Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011. Pul'monologiya = Russian Pulmonology 2012;(3):79–86. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86.
21. Boyd J.M., Mehta A., Murphy D.J. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. Hum Reprod 2004;19(10):2238–43. DOI: 10.1093/humrep/deh405. PMID: 15243000.
22. Llabador M.A., Pagin A., Lefebvre-Maunoury C. et al. Congenital bilateral absence of vas defference: the impact of spermatogenesis quality on intra-cytoplasmic sperm injection outcomes in 108 men. Andrology 2015;3(3):473–80. DOI: 10.1111/andr.12019. PMID: 25755137.
23. Radpour R., Gourabi H., Dizaj A.V. et al. Genetic investigations of *CFTR* mutations in congenital absence of vas deferens, uterus and vagina as a cause of infertility. J Androl 2008;29(5):506–13. DOI: 10.2164/jandrol.108.005074. PMID: 18567645.

Вклад авторов

С.А. Репина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов), анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
С.А. Красовский: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);
Р.В. Роживанов: получение данных для анализа (ультразвуковое исследование);
Т.М. Сорокина: получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов);
Л.В. Шилейко: получение данных для анализа (спермиологическое исследование);
М.И. Штаут: получение данных для анализа (спермиологическое исследование);
Л.Ф. Курило: разработка дизайна исследования;
Г.В. Шмарина: получение данных для анализа (биохимическое исследование эякулята, анализ крови на содержание гормонов), статистический анализ данных;
Т.А. Адян: получение данных для анализа (молекулярно-генетическое исследование);
Н.Ю. Каширская: разработка дизайна исследования, отбор пациентов;
А.В. Поляков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа (разработка молекулярно-генетического исследования);
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа (клиническое обследование пациентов), анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.A. Repina: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
S.A. Krasovsky: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);
R.V. Rozhivanov: obtaining data for analysis (ultrasound examination);
T.M. Sorokina: obtaining data for analysis (clinical examination of patients);
L.V. Shileiko: obtaining data for analysis (spermiological examination);
M.I. Shtaut: obtaining data for analysis (spermiological examination);
L.F. Kurilo: developing the research design;
G.V. Shmarina: obtaining data for analysis ((biochemical study of ejaculate, blood test for hormones), statistical analysis;
T.A. Adyan: obtaining data for analysis (molecular genetic research);
N.Y. Kashirskaya: developing the research design, selection of patients;
A.V. Polyakov: developing the research design, obtaining data for analysis (development of molecular genetic research);
V.B. Chernykh: developing the research design, obtaining data for analysis (clinical examination of patients), analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

С.А. Репина: https://orcid.org/0000-0001-5244-3901
С.А. Красовский: https://orcid.org/0000-0001-9642-0947
Р.В. Роживанов: https://orcid.org/0000-0002-5386-4289
Т.М. Сорокина: https://orcid.org/0000-0002-4618-2466
Л.В. Шилейко: https://orcid.org/0000-0001-7895-8751
М.И. Штаут: https://orcid.org/0000-0002-0580-5575
Л.Ф. Курило: https://orcid.org/0000-0003-3603-4838
Г.В. Шмарина: https://orcid.org/0000-0003-4851-8987
Т.А. Адян: https://orcid.org/0000-0002-7714-9538
Н.Ю. Каширская: https://orcid.org/0000-0003-0503-6371
А.В. Поляков: https://orcid.org/0000-0002-0105-1833
В.Б. Черных: https://orcid.org/0000-0002-7615-8512

ORCID of authors

S.A. Repina: https://orcid.org/0000-0001-5244-3901
S.A. Krasovsky: https://orcid.org/0000-0001-9642-0947
R.V. Rozhivanov: https://orcid.org/0000-0002-5386-4289
T.M. Sorokina: https://orcid.org/0000-0002-4618-2466
L.V. Shileiko: https://orcid.org/0000-0001-7895-8751
M.I. Shtaut: https://orcid.org/0000-0002-0580-5575
L.F. Kurilo: https://orcid.org/0000-0003-3603-4838
G.V. Shmarina: https://orcid.org/0000-0003-4851-8987

T.A. Adyan: https://orcid.org/0000-0002-7714-9538
N.Y. Kashirskaya: https://orcid.org/0000-0003-0503-6371
A.V. Polyakov: https://orcid.org/0000-0002-0105-1833
V.B. Chernykh: https://orcid.org/0000-0002-7615-8512

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: 10.02.2018. **Принята к публикации:** 25.02.2018.
Article received: 10.02.2018. **Accepted for publication:** 25.02.2018.

Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности

Н.Ю. Сафина[1], Т.А. Яманди[1], В.Б. Черных[2, 3], Л.В. Акуленко[1], С.В. Боголюбов[4], И.И. Витязева[4], О.П. Рыжкова[2], А.А. Степанова[2], Т.А. Адян[2], Е.А. Близнец[2], А.В. Поляков[2]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
[2]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[3]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: *Наталия Юрьевна Сафина natal.s@mail.ru*

Цель исследования *– установить частоту генетических факторов, влияющих на мужскую репродуктивную функцию, их сочетаний и изучить их влияние на сперматогенез и сперматологические показатели.*
Материалы и методы. *Обследовано 393 мужчины с бесплодием в браке, которые по результатам цитогенетического анализа распределены по 3 группам: 135 мужчин с числовыми аномалиями половых хромосом; 58 пациентов, имеющих сбалансированные структурные аномалии хромосом; 200 мужчин с нормальным кариотипом. Выполнен поиск микроделеций Y-хромосомы, мутаций гена CFTR и анализ числа CAG-повторов гена AR.*
Результаты. *У 13 % пациентов с мутациями половых хромосом обнаружены микроделеции Y-хромосомы, представленные частичными делециями региона AZFc. В группе пациентов со структурными перестройками сочетание хромосомных нарушений с AZF-делециями и/или мутациями гена CFTR и повышенным числом CAG-повторов в гене AR отмечено у 19 % пациентов. У мужчин с нормальным мужским кариотипом частота исследованных генетических факторов примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с аномалиями хромосом. Среди мужчин с бесплодием с нормальным кариотипом и мужчин с аномалиями кариотипа азооспермия диагностирована с одинаковой частотой (58 %). У всех мужчин, у которых выявлено наличие 2 и более различных генетических факторов мужского бесплодия, выявлены тяжелые формы патозооспермии.*
Заключение. *При наличии в генотипе сочетания генетических факторов мужского бесплодия наблюдаются более тяжелые формы патозооспермии. Это свидетельствует о возможном аддитивном влиянии сочетания генетических факторов на сперматогенез и фертильность мужчин.*

Ключевые слова: *азооспермия, дисомия Y-хромосомы, мужское бесплодие, олигозооспермия, синдром Клайнфельтера, хромосомные аномалии, AR, AZF, CFTR*

Для цитирования: *Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б. и др. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):40–51.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51

Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures

N.Yu. Safina[1], T.A. Yamandi[1], V.B. Chernykh[2, 3], L.V. Akulenko[1], S.V. Bogolyubov[4], I.I. Vityazeva[4], O.P. Ryzhkova[2], A.A. Stepanova[2], T.A. Adyan[2], E.A. Bliznets[2], A.V. Polyakov[2]

[1]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;
[2]Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;
[3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;
[4]National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia

The objective *is to study the occurrence of common genetic factors of male infertility in men with reproductive problems, their combinations and spermatological characteristics.*
Materials and methods. *393 men with infertility in marriage were examined. According to the results of the cytogenetic study, the sample is divided into 3 groups: 135 men with numerical sex chromosome abnormalities; 58 male patients with a balanced structural rearrangement;*

200 men with normal karyotype. Y chromosome microdeletions, CFTR gene mutations and CAG-repeats polymorphism of AR gene were analyzed.

Results. *The Y-chromosome microdeletions partially AZFc deletions were detected in 13 % male patients with sex chromosome abnormalities. A combination of chromosomal abnormalities with AZF deletions and/or CFTR gene mutations and long CAG repeats of AR gene was found in 19 % infertile men with balanced chromosome rearrangements. Infertile men with normal male karyotype presented the frequency of common genetic factors of male infertility was almost 2 times higher than the combined frequency of these factors in groups of patients with chromosomes abnormalities. Azoospermia in men with normal karyotype and patients with chromosome abnormalities was diagnosed with the same frequency (58 %). In all men who have identified the presence of two or more genetic factors of male infertility, severe forms of pathozoospermia (azoospermia and severe oligozoospermia) were found.*

Conclusion. *The combination of genetic factors of male infertility is accompanied by severe forms of pathozoospermia that indicates a possible additive effect of negative effect on spermatogenesis and male fertility.*

Key words: *azoospermia, disomy Y, male infertility, oligozoospermia, Klinefelter syndrome, chromosomal abnormalities, AR, AZF, CFTR*

For citation: *Safina N.Yu., Yamandi T.A., Chernykh V.B. et al. Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):40–51.*

Введение

Бесплодие диагностируют у 5–7 % мужчин в общей популяции [1]. Нарушение репродуктивной функции может быть вызвано генетическими, средовыми факторами, а также их сочетанием. К генетическим факторам нарушения фертильности относят хромосомные и генные мутации, эпигенетические изменения. Хромосомными аномалиями, обусловливающими нарушения фертильности у мужчин, являются числовые аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера, гоносомный мозаицизм, сбалансированные структурные перестройки хромосом и несбалансированные перестройки хромосом, вариации числа копий (copy number variation)) [2].

Частыми генетическими нарушениями, которые связаны с мужским бесплодием, считаются синдром Клайнфельтера, микроделеции Y-хромосомы, мутации и полиморфизмы в гене муковисцидоза (*CFTR*) и в гене андрогенового рецептора (*AR/HUMARA*) [3].

Наиболее изученные микроструктурные хромосомные перестройки при мужском бесплодии – микроделеции длинного плеча Y-хромосомы. Их обнаруживают с частотой примерно 1 на 1000 мужчин [4]. AZF-делеции могут быть полными, т. е. целиком удаляющими один или более регион локуса AZF (AZFa, AZFb или AZFc), и частичными, не полностью захватывающими какой-либо из AZF-регионов. Почти все полные AZF-делеции являются мутациями *de novo* и приводят к секреторной азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. Влияние частичных AZF-делеций на сперматогенез и фертильность мужчин может быть негативным, а может отсутствовать [5].

Мутации гена *CFTR* достаточно часто встречаются у мужчин с нарушением фертильности. Они вызывают муковисцидоз, синдром врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (congenital bilateral aplasia of vas deferens, CBAVD), обструктивную форму азооспермии [6, 7].

У мужчин с нарушением фертильности наблюдаются различные варианты CAG-полиморфизма в экзоне 1 гена *AR/HUMARA*. Нарушение сперматогенеза выявляется чаще у носителей «длинных» (27 и более) CAG-аллелей, чем у фертильных мужчин [3, 8].

Анализ научных публикаций свидетельствует о том, что, несмотря на большое количество исследований, четкой классификации генетических причин мужского бесплодия, которая учитывала бы все формы и фенотипические проявления, до сих пор не существует. Мало или фрагментарно изучены сочетания различных генетических факторов, снижающих фертильность, их клинические последствия и фенотипические эффекты.

Цель исследования – установить частоту генетических факторов, влияющих на мужскую репродуктивную функцию, их сочетаний и изучить их влияние на сперматогенез и сперматологические показатели.

Материалы и методы

Обследованы 393 неродственных российских мужчины, обратившихся по поводу бесплодия в браке. Проводили стандартное спермиологическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследование (микроделеций локуса AZF, мутаций и полиморфизмов гена *CFTR* и числа CAG-повторов гена *AR*).

По результатам цитогенетического исследования были сформированы 3 группы: 1-я группа – 135 мужчин с числовыми аномалиями половых хромосом (с синдромами Клайнфельтера, дисомии Y-хромосомы); 2-я группа – 58 мужчин, имеющих сбалансированные структурные мутации хромосом (реципрокные и робертсоновские транслокации, инверсии); 3-я группа – 200 мужчин с нормальным кариотипом (46,XY).

Стандартный спермиологический анализ выполняли по общепринятой методике; его результаты оценивали по критериям Руководства Всемирной организации здравоохранения по лабораторному исследованию

эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью [9].

Для цитогенетического исследования использовали препараты метафазных хромосом культивированных лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной процедурой с использованием GTG-окрашивания. Результаты цитогенетического исследования приведены согласно Международной системе цитогенетической номенклатуры хромосом человека [10].

Молекулярно-генетическое исследование выполняли на ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep100 по протоколу производителя.

Для поиска микроделеций Y-хромосомы применяли метод мультиплексной амплификации. Для определения микроделеций в локусе AZF использовали набор из 19 маркеров (SRY, ZFY, sY84, sY86, sY127, sY134, sY254, sY255, sY615, sY1237, sY1235, sY121, sY124, sY1302, sY142, sY1192, sY1197, sY1206, sY1125). Детально методика описана ранее [11].

Ген *CFTR* анализировали на наличие 22 частых мутаций (F508del, CFTRdele2,3 (21kb), 394delTT, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, L138ins, G542X, W1282X, N1303K, R334W, 3849+10kbC>T, 604insA, 3944delGT, S1196X,621+1q>t, E92K, 4022insT, 4015delA, 3272-26A>T), суммарно составляющих около 77 % от общего числа поврежденных хромосом, а также полиморфизм IVS8-Tn. Детально методика описана ранее [6].

Для анализа CAG-полиморфизмов экзона 1 гена *AR/HUMARA* применяли подход, предложенный R.C. Allen и соавт. [12].

Статистический анализ проводили с помощью программы Excel из пакета программ Microsoft Office 2013, используя точный критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при уровне вероятности $p < 0{,}05$.

Результаты

Микроделеции Y-хромосомы выявлены у 71 (18 %) обследованного пациента. Полные AZF-делеции в 1-й группе не обнаружены, а во 2-й и 3-й группах обнаружены соответственно у 1 (1,7 %) и 25 (12,5 %) пациентов. Частичные делеции региона AZFc определены у 43 мужчин: у 13 (9,6 %), 7 (12 %) и 23 (11,5 %) пациентов соответственно 1, 2 и 3-й групп. Не установлено значимых различий частоты частичных AZFc-делеций как между группами, так и между мужчинами, имеющими и не имеющими аномалии кариотипа ($\chi^2 = 0{,}131$; $p > 0{,}05$).

Частые мутации и полиморфизм IVS8-5T гена *CFTR* проанализированы у 164 пациентов: у 25 мужчин из 1-й группы, 16 пациентов 2-й группы, 123 пациентов 3-й группы. Мутации или IVS8-5T (аллель 5T – мягкая варьирующая мутация гена *CFTR*) обнаружены у 18 пациентов: у 2 пациентов 1-й группы (5T), у 3 мужчин 2-й группы (мутация и гомозиготность по 5T), у 13 пациентов 3-й группы (3 мутации и 10 аллелей 5T). Между этими группами не выявлено значимых различий в частоте мутаций ($\chi^2 = 0{,}971$; $p > 0{,}05$). Обнаружены следующие мутации: у 8 пациентов – аллель 5T, у 3 – мутации в гетерозиготной форме (F508del/N, 2184insA/N, N1303K/N), у 2 – мутации *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии с IVS8-5T (mutCFTR/5T), что характерно для генотипа, не вызывающего муковисцидоз, но приводящего у мужчин к развитию синдрома CBAVD и обструктивной азооспермии.

Полиморфизм числа CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR/HUMARA* исследован у 152 мужчин: у 86 пациентов 1-й группы, 16 пациентов 2-й группы и 52 пациентов 3-й группы. Количество CAG-повторов варьировало от 14 до 37. Среднее количество CAG-повторов существенно не различалось между группами и составило в 1-й группе 22 ± 3, во 2-й группе – 22 ± 3, в 3-й группе – 23 ± 3. Полные мутации данного локуса гена *AR* (количество CAG-повторов более 40) не выявлены ни у одного из обследуемых. Повышенное количество CAG-повторов (≥ 27) обнаружено у 11 (13 %) пациентов 1-й группы, у 1 (7 %) пациента 2-й группы и у 7 (13,4 %) пациентов 3-й группы. Сниженное (≤ 17) количество CAG-повторов определено у 5 (5,8 %) мужчин с синдромом Клайнфельтера и 1 (7 %) пациента из 2-й группы. Среди пациентов 3-й группы «короткие» CAG-аллели не выявлены. Значимых различий частоты «длинных» CAG-аллелей между пациентами с нормальным и аномальным кариотипом не обнаружено ($\chi^2 = 0{,}003$; $p > 0{,}5$).

Сперматологическая характеристика мужчин с нарушениями репродуктивной функции, имеющих числовые аномалии половых хромосом (1-я группа). В этой группе обследовано 120 пациентов с синдромом Клайнфельтера и 15 пациентов с дисомией Y-хромосомы, имеющих их мозаичные или другие цитогенетические варианты (табл. 1).

Наиболее частый цитогенетический вариант синдрома Клайнфельтера представлен кариотипом 47,XXY, который выявлен у 105 (87,5 %) пациентов. Мозаичные формы и другие цитогенетические варианты синдрома Клайнфельтера обнаружены у 15 (12,5 %) пациентов.

Среди мужчин с дисомией Y-хромосомы ее регулярная форма – кариотип 47,XYY – определен у 13 (86,6 %). У 2 (13,4 %) мужчин с дисомией Y-хромосомы выявлены мозаичный вариант 46,XY/47,XYY и сочетание дисомии Y-хромосомы с робертсоновской транслокацией – 46,XYY,der(13;14)(q10;q10).

В 1-й группе спермиологическое исследование проводили у 87 пациентов, из них 76 – с синдромом Клайнфельтера и 11 – с дисомией Y-хромосомы. Анализ эякулята не выполнен остальным пациентам в связи с недоступностью биологического материала. Нарушения сперматогенеза различной степени тяжести диагностированы у всех обследованных пациентов (табл. 1).

Таблица 1. *Цитогенетическая и сперматологическая характеристика пациентов 1-й группы*

Table 1. *Cytogenetic and spermatological characteristics of the group I patients*

Кариотип Karyotype	Число пациентов Number of patients			Форма патозооспермии Pathozoospermia form	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.		%		абс. abs.	%
Цитогенетические варианты синдрома Клайнфельтера *Klinefelter syndrome cytogenetic variants*						
47,XXY	105		87,5	Азооспермия Azoospermia	55	52,4
				Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	6	5,7
				Криптозооспермия Cryptozospermia	2	1,9
mos 46,XY/47,XXY	9	12	10	Азооспермия Azoospermia	7	58,3
				Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	2	16,6
mos 46,XX/47,XXY	1			Азооспермия Azoospermia	2	16,6
mos 46,XY/46,XX/47,XXY	1					
mos 46,XY/47,XXY/48,XXXY	1			Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	1	8,3
47,XX,+derY	1	3	2,5	Не исследовали Not examined	–	–
47,XXY,9ph	1			Не исследовали Not examined	–	–
47,XXY,t(3,8)(q23;p21)	1			Азооспермия Azoospermia	1	33,3
Цитогенетические варианты синдрома дисомии Y-хромосомы *Cytogenetic variants of uniparental disomy syndrome*						
47,XYY	13		86,7	Азооспермия Azoospermia	4	36,3
				Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	5	45,4
				Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	1	9
				Астенозооспермия Asthenozoospermia	1	9
mos 46,XY/47,XYY	1		0,7	Не исследовали Not examined	–	–
46,XYY,der(13;14)(q10;q10)	1		0,7	Не исследовали Not examined	–	–

Азооспермия или криптозооспермия обнаружена у 67 (88 %), олигоастенотератозооспермия тяжелой степени – у 7 (9 %), астенотератозооспермия – у 2 (2,6 %), астенозооспермия – у 3 % спермиологически обследованных пациентов с синдромом Клайнфельтера. Азооспермия обнаружена у 4 (36,4 %), олигоастенотератозооспермия – у 5 (45,5 %), астено-/тератозооспермия – у 2 (18 %) спермиологически обследованных пациентов с дисомией Y-хромосомы.

При молекулярно-генетическом анализе у 23 (17 %) из 123 обследованных пациентов 1-й группы выявлены различные генетические факторы: у 12 пациентов

с синдромом Клайнфельтера, у 3 пациентов с дисомией Y-хромосомы – частичные делеции региона AZFc (b2/b3, gr/gr), у 7 пациентов с синдромом Клайнфельтера – увеличенное (27 и более), у 2 – уменьшенное (17 и менее) количество CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR/HUMARA*. Гетерозиготность по CAG-аллелям определена у 55 пациентов, гомозиготность – у 53 пациентов с синдромом Клайнфельтера, в том числе среди мозаиков гетерозиготы – 3, гомозиготы – 9.

У всех пациентов, имеющих сочетание хромосомных аномалий и генных мутаций/факторов нарушения мужской фертильности, выявлены тяжелые формы патозооспермии (табл. 2).

Сперматологическая характеристика мужчин с нарушением репродуктивной функции, имеющих структурные мутации хромосом (2-я группа). Данная группа включала 58 пациентов с первичным бесплодием, у которых по результатам цитогенетического исследования выявлены сбалансированные структурные мутации хромосом. Эта группа составила 30 % обследованных пациентов с хромосомными аномалиями.

В спектре исследованных структурных мутаций хромосом большую часть составили сбалансированные реципрокные (преимущественно аутосомно-аутосомные) транслокации, обнаруженные у 27 (47 %) пациентов, а также робертсоновские транслокации, в основном с вовлечением хромосом 13 и 14 (кариотип 45,XY,der(13;14)(q10;q10)), выявленные у 23 (40 %) пациентов. Перицентрические инверсии определены у 4 (7 %) пациентов, из них аутосомные (хромосом 7, 18) – у 3, хромосомы Y – у 1. Комплексные хромосомные перестройки выявлены у 3 (5 %) пациентов: 46,XY,t(5;15)(p22;q32);t(6;12)(q15;q21); 46,XY,t(5;11)(q31,1;q33)t(6;18)(q25,1;p11,2), сочетание транслокации и инверсии –

Таблица 2. *Сочетания аномалий половых хромосом с генетическими факторами, связанными со снижением фертильности у мужчин*

Table 2. *Combinations of sex chromosome anomalies with genetic factors associated with decreased fertility in men*

Генотип Genotype	Число пациентов, *n* = 23 Number of patients		Тип патозооспермии Pathozoospermia type	Число пациентов, *n* = 21 Number of patients	
	абс. abs.	%		абс. abs.	%
47,XXY; del b2/b3	5	22	Азооспермия Azoospermia	4	100
47,XXY; del gr/gr	3	13	Азооспермия Azoospermia	2	100
mos 46,XY/47,XXY; del b2/b3	2	9	Азооспермия Azoospermia	2	100
47,XXY; CAG>28	5	22	Азооспермия Azoospermia	5	100
47,XXY; CAG<16	1	4	Не исследовали Not examined	–	–
47,XXY; del b2/b3; CAG<16	1	4	Азооспермия Azoospermia	1	100
mos 46,XX/47,XXY; CAG>28	1	4	Азооспермия Azoospermia	1	100
47,XXY; IVS8-5T(5T/9T); CAG>28	1	4	Азооспермия Azoospermia	1	100
mos 46,XY/47,XXY; del b2/b3; IVS8-5T(5T/7T)	1	4	Азооспермия Azoospermia	1	100
47,XYY; del b2/b3	3	13	Азооспермия Azoospermia	1	33,3
			Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	2	66,6

Таблица 3. *Сперматологическая характеристика у мужчин с нарушением репродукции, имеющих структурные мутации хромосом*

Table 3. *Sperm characteristics in men with reproduction disorders carrying structural chromosomal mutations*

Тип аномалии хромосом Chromosome anomaly type	Число пациентов Number of patients		Тип патозооспермии Pathozoospermia type	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%		абс. abs.	%
Транслокации Translocations	33	89	Азооспермия Azoospermia	7	18
			Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	17	43,5
			Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	7	18
			Криптозооспермия Cryptozoospermia	1	2,6
			Нормозооспермия Normozoospermia	1	2,6
Инверсии Inversions	2	5,5	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	1	2,6
			Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	1	2,6
Кольцевая хромосома (22) Ring chromosome (22)	1	2,7	Азооспермия Azoospermia	1	2,6
Транслокация, инверсия Translocation, inversion	1	2,7	Астенозооспермия Asthenozoospermia	1	2,6

46,XY,t(7;9)(q31;q34)inv(9)(q32;q34). У 1 мужчины с азооспермией обнаружена кольцевая хромосома 22 (кариотип 46,XY,r(22)(::p11→q13::)).

Спермиологическое исследование выполнено у 37 пациентов со структурными мутациями хромосом (табл. 3). Различные формы патозооспермии диагностированы у 36 (97 %) пациентов: азооспермия – у 8 (21 %), криптозооспермия – у 1 (3 %), олигоастенотератозооспермия тяжелой степени – у 18 (46 %), астенотератозооспермия – у 8 (21 %). У 1 пациента с робертсоновской транслокацией (13;14) определена нормозооспермия.

При молекулярно-генетическом исследовании у 11 (19 %) из 58 пациентов 2-й группы обнаружено сочетание структурных мутаций хромосом с другими генетическими факторами бесплодия (микроделеции Y-хромосомы, мутации гена *CFTR* и «коротких» или «длинных» CAG-повторов гена *AR*).

У одного мужчины с робертсоновской транслокацией установлено наличие полной делеции региона AZFc (del b2/b4) Y-хромосомы (табл. 4). Частичные микроделеции региона AZFc (del b2/b3, del gr/gr) выявлены у 6 (14,3 %) пациентов (от общего числа пациентов с транслокациями) и у 1 пациента с инверсией. Сочетание структурных перестроек хромосом и мутаций или аллели 5T гена *CFTR* выявлено у 3 (3,5 %) пациентов.

Таким образом, у пациентов с сочетанием хромосомных и генных мутаций выявлены преимущественно тяжелые формы патозооспермии (азооспермия, олигозооспермия тяжелой степени).

Сперматологическая характеристика мужчин с нарушением репродуктивной функции, имеющих нормальный кариотип (3-я группа). К данной группе отнесены пациенты, обратившиеся по поводу первичного бесплодия, у которых в ходе цитогенетического исследования не обнаружено хромосомных аномалий. В нее вошли 200 мужчин с различными формами патозооспермии или нарушения сперматогенеза и нормальным мужским кариотипом (46,XY).

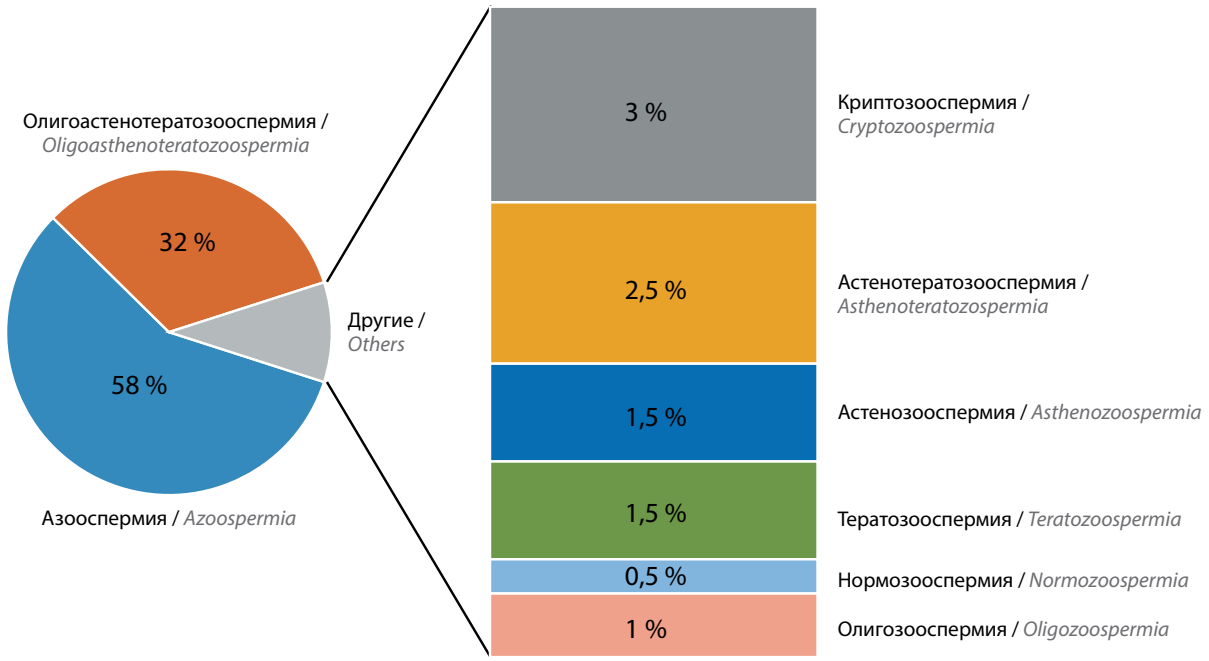
В структуре спермиологических заключений у 186 (93 %) пациентов 3-й группы отмечена азооспермия, криптозооспермия или олигозооспермия тяжелой степени, у 13 (6,5 %) – астено-/тератозооспермия или олигозооспермия умеренной степени. У 1 пациента выявлена нормозооспермия (см. рисунок).

При молекулярно-генетическом исследовании у 56 (28,7 %) пациентов 3-й группы диагностированы различные генетические факторы мужского бесплодия (табл. 5). Полные делеции одного AZF-региона (a, b или c) обнаружены у 19 (34 %) мужчин 3-й группы. У 5 (9 %) пациентов выявлены делеции AZFb+c, в том числе у 1 – в сочетании вариантом IVS8-5T гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии (см. табл. 5).

Таблица 4. *Сочетание структурных хромосомных мутаций с генетическими нарушениями, связанными с нарушением фертильности у мужчин*

Table 4. *Combinations of structural chromosomal mutations with genetic disorders associated with decreased fertility in men*

Тип аномалии / генотип Anomaly type / genotype	Число пациентов Number of patients		Нарушения сперматогенеза Spermatogenesis disorders	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%		абс. abs.	%
Робертсоновская транслокация, полная (b2/b4) делеция AZFc Robertsonian translocation, full (b2/b4) AZFc deletion	1	1,6	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	1	100
Робертсоновская транслокация, частичная делеция AZFc (del b2/b3) Robertsonian translocation, partial AZFc deletion (del b2/b3)	4	6,4	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	3	75
			Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	1	25
Робертсоновская транслокация, IVS8-5T вариант гена *CFTR* Robertsonian translocation, IVS8-5T *CFTR* gene variant	2	3,2	Астенозооспермия Asthenozoospermia	2	100
Реципрокная транслокация, частичная делеция AZFc (del b2/b3) Reciprocal translocation, partial AZFc deletion (del b2/b3)	2	3,2	Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	2	100
Реципрокная транслокация, *CFTR*-мутация N1303K/- Reciprocal translocation, N1303K/-*CFTR* mutation	1	1,6	Азооспермия Azoospermia	1	100
Инверсия, частичная делеция AZFc (del b2/b3) Inversion, partial AZFc deletion (del b2/b3)	1	1,6	Не исследовали Not examined	–	–



Спектр спермиологических нарушений у мужчин 3-й группы

Spectrum of sperm disorders in men of group III

Таблица 5. *Типы и частота генетических аномалий у пациентов с нормальным мужским кариотипом (3-я группа)*

Table 5. *Types and frequency of genetic anomalies in patients with normal male karyotype (group III)*

Тип аномалии / генотип Anomaly type / genotype		Число пациентов Number of patients		Тип патозооспермии Pathozoospermia type	Число пациентов Number of patients	
		абс. abs.	%		абс. abs.	%
Делеция AZFb+c AZFb+c deletion		5	9	Азооспермия Azoospermia	5	100
Делеция AZFa AZFa deletion		1	1,8	Азооспермия Azoospermia	1	100
Делеция AZFb AZFb deletion		4	3,6	Азооспермия Azoospermia	2	50
				Криптозооспермия Cryptozoospermia	2	50
Полная делеция AZFc Full AZFc deletion		14	2,6	Азооспермия Azoospermia	11	79
				Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	2	14
				Криптозооспермия Cryptozoospermia	1	7
Частичная делеция AZFc Partial AZFc deletion	del b2/b3	12	21	Азооспермия Azoospermia	7	58
				Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	5	42
	del gr/gr	8	14,3	Азооспермия Azoospermia	5	63
				Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	3	38
Мутация *CFTR* (F508del) *CFTR* mutation (F508del)		1	1,8	Азооспермия Azoospermia	1	100
IVS8-5T(5T/7T)		3	5,4	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	3	100
Полная делеция AZFb+c, IVS8-5T (5T/7T) Full AZFb+c deletion, IVS8-5T(5T/7T)		1	1,8	Азооспермия Azoospermia	1	100
Частичная делеция AZFc (del b2/b3; del gr/gr), IVS8-5T(5T/7T) Partial AZFc deletion (del b2/b3; del gr/gr), IVS8-5T(5T/7T)		2	3,6	Азооспермия Azoospermia	1	50
				Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	1	50
Частичная делеция AZFc (del b2/b3), CAG = 30 Partial AZFc deletion (del b2/b3), CAG = 30		1	1,8	Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	1	100
IVS8-5T(5T/7T)	CAG = 33	2	3,6	Азооспермия Azoospermia	1	50
	CAG = 28			Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	1	50
Мутация *CFTR*, IVS8-5T *CFTR* mutation, IVS8-5T	F508del/5T	1	3,6	Азооспермия Azoospermia	1	100
	2184insA/5T	1		Азооспермия Azoospermia	1	100

Таблица 6. *Формы патозооспермии у мужчин с сочетанием различных генетических факторов мужского бесплодия (AZF, CFTR, AR)*

Table 6. *Pathozoospermia forms in men with combinations of various genetic factors of male infertility (AZF, CFTR, AR)*

Тип патозооспермии Pathozoospermia type	Вид сочетания генетических факторов Type of genetic factors' combination					
	Числовые хромосомные аномалии, генные варианты, *n* = 21 Abnormal number of chromosomes		Структурные хромосомные аномалии, генные варианты, *n* = 10 Structural chromosomal anomalies, genetic mutations		Нормальный кариотип, генные варианты, *n* = 56 Normal karyotype, genetic mutations	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Азооспермия Azoospermia	19	90,5	1	10	37	66
Олигоастенотератозооспермия тяжелой степени Severe oligoasthenoteratozoospermia	2	9,5	6	60	16	28,6
Астенотератозооспермия Asthenoteratozospermia	–	–	1	10	3	5,4
Астенозооспермия Asthenozoospermia	–	–	2	20	–	–

У 1 (1,8 %) пациента диагностирована мутация F508del гена *CFTR*. Мутации в гене *CFTR* в компаунд-гетерозиготе с вариантом IVS8-5T выявлены у 2 (3,6 %) пациентов с обструктивной формой азооспермии (генотипы 2184insA/N,5T/7T и F508del/N,5T/9T). У 2 мужчин обнаружено сочетание варианта IVS8-5T гена *CFTR* и увеличенное количество CAG-повторов гена *AR* (генотипы CFTR 5T/7T; AR CAGn = 28 и CFTR 5T/7T; CAGn = 33).

Как можно видеть из табл. 5, среди генетических факторов (AZF, *CFTR* и *AR*) чаще всего отмечены микроделеции региона AZFc, выявленные у 23 (41 %) пациентов 3-й группы. У 3 мужчин определены частичные делеции региона AZFc (del b2/b3), которые сочетались у одного пациента с повышенным (*n* = 30) количеством CAG-повторов гена *AR*, а у 2 – с вариантом IVS8-5T гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии. Сочетание нескольких различных генетических факторов, связанных с нарушением фертильности у мужчин, выявлено у 6 (10,7 %) пациентов 3-й группы.

В выявленных случаях сочетания генетических факторов мужского бесплодия во всех 3 группах преобладали тяжелые формы патозооспермии (азооспермия, олигоастенотератозооспермия тяжелой степени), которые выявлены соответственно у 100, 70 и 94,5 % пациентов 1, 2 и 3-й групп (табл. 6). У мужчин с сочетанием генетических факторов бесплодия не обнаружено изолированной тератозооспермии и нормозооспермии.

Обсуждение

В данном исследовании впервые изучены сочетания различных генетических факторов, связанных с нарушением мужской фертильности (AZF, *CFTR, AR*), у мужчин с нормальным кариотипом и с хромосомными мутациями (с числовыми и структурными аномалиями).

В группе пациентов с числовыми аномалиями хромосом встречали частичные AZF-делеции, изменение количества CAG-повторов гена *AR* и не встречали полные делеции региона AZF, мутации в гене *CFTR*. У пациентов со структурными перестройками хромосом выявлены частичные AZF-делеции, мутации в гене *CFTR*, но не обнаружены «короткие» и «длинные» CAG-повторы гена *AR*. Это может указывать на то, что наличие у пациента 2 генетических причин мужского бесплодия (например, хромосомной мутации и полной делеции региона AZF) является случайным, встречается редко, и, очевидно, эти генетические факторы не зависят друг от друга.

У мужчин с бесплодием, не имеющих аномалий кариотипа, частота других исследованных генетических факторов, нарушающих сперматогенез (*AZF*, *CFTR* и *AR*), примерно в 2 раза превысила совокупную частоту данных факторов в группах пациентов с числовыми и структурными аномалиями хромосом. У пациентов с нормальным кариотипом сочетания микроструктурных перестроек Y-хромосомы и генных вариантов (в генах *CFTR* и *AR*) обнаружены чаще, чем у пациентов с хромосомными аномалиями. Сочетание 2 изменений в одном и том же факторе – мутации и аллели 5T в гене *CFTR* – может вызывать синдром CBAVD или обструктивную азооспермию.

Примечательно, что в структуре патозооспермии обследованных групп нами выявлено сходство.

В частности, азооспермию у мужчин с нормальным кариотипом и мужчин с хромосомными аномалиями регистрировали с одинаковой частотой – 58 %.

Наличие дополнительных генетических факторов, очевидно, существенно не влияло на тяжесть нарушения сперматогенеза у пациентов с синдромом Клайнфельтера, у которых в основном диагностирована азооспермия. У мужчин со структурными аномалиями чаще обнаруживали олигозооспермию тяжелой степени. Больше всего сочетаний генетических факторов, приводящих к тяжелым формам патозооспермии, выявлено у пациентов с нормальным кариотипом.

Наличия полной делеции AZF-региона(ов), мутаций в генах *AR* или *CFTR* достаточно для развития тяжелых генетически обусловленных форм мужского бесплодия, как правило первичного. Для данных микроделеций Y-хромосомы характерно тяжелое угнетение сперматогенеза, вплоть до синдрома наличия только клеток Сертоли и секреторной азооспермии, криптозооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. Наличие в генотипе мутаций или аллели 5T в гене *CFTR* может приводить к развитию синдрома CBAVD, проявляющегося первичным бесплодием вследствие обструктивной формы азооспермии [6]. Следует подчеркнуть, что наличие частичных микроделеций AZFc-региона, только 1 мутации или аллели 5T гена *CFTR*, увеличенное или уменьшенное количество CAG-повторов в гене *AR* не сами по себе вызывают мужское бесплодие, а только в сочетании с другими факторами, поскольку нарушение фертильности имеет мультифакторную этиологию. Их чаще отмечают у мужчин с тяжелыми формами патозооспермии, в частности с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени, однако они встречаются у мужчин с различной фертильностью и показателями спермограммы [3].

Заключение

Данное исследование свидетельствует, что у пациентов с бесплодием может наблюдаться сочетание 2 и более разных генетических факторов, влияющих на мужскую фертильность. Подобные сочетания генетических факторов в генотипе (в частности, микроделеций Y-хромосомы, мутаций гена *CFTR* и увеличенного числа CAG-повторов гена *AR*) могут чаще встречаться у пациентов с бесплодием. Если они выявляются в комбинации друг с другом, это производит аддитивный эффект, усиливает негативное действие каждого, утяжеляет клинические (фенотипические) проявления. Дальнейшее изучение данного вопроса очень важно как для понимания причин мужского бесплодия, выбора адекватной тактики лечения, в том числе с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, так и для планирования профилактики генетических нарушений у потомства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. Physiol Rev 2016;96(1):55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015/ PMID: 26582516.
2. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. и др. Структура генетически обусловленных заболеваний органов репродуктивной системы. Андрология и генитальная хирургия 2011; (3):17–25. [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;(3):17–25. (In Russ.)].
3. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Влияние CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (*AR*) на сперматогенез у мужчин с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(4):55–61. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. An influence of androgen receptor (*AR*) gene CAG-polymorphism on spermatogenesis in infertile men. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015; 16(4):55–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/ 2070-9781-2015-16-4-55-61.
4. Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M., Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology 2014;2(1):5–19. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x. PMID: 24357628.
5. Черных В.Б. AZF-делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. Проблемы репродукции 2009;(1):10–5. [Chernykh V.B. AZF deletions as frequent genetic cause of male infertility: current state of study. Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction 2009;(1):10–5. (In Russ.)].
6. Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-T-полиморфизма гена *CFTR* среди российских мужчин с бесплодием. Генетика 2010;46(6):844–52. [Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainaya T.S. et al. The frequency and spectrum of mutations and the IVS8-T polymorphism of the *CFTR* gene in Russian infertile men. Genetika = Russian Journal of Genetics 2010;46(6):844–52. (In Russ.)].
7. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А. и др. Комплексное спермато-логическое обследование пациентов с муковисцидозом. Андрология и генитальная хирургия 2017;18 (4):69–76. [Shtaut M.I., Schileiko L.V., Repina S.A. et al. Comprehensive semen examination in patients with cystic fibrosis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(4):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76.
8. Nenonen H.A., Giwercman A., Hallengren E., Giwercman Y.L. Non-linear association between androgen receptor CAG repeat length and risk of male subfertility – a meta-analysis. Int J

Androl 2011;34(4):327–32. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01084.x. PMID: 20579136.
9. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд., 2010 г. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. [WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed., 2010. Trans. from English by N.P. Makarova. Scientific ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. (In Russ.)].
10. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human. Ed.: L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. Basel: Karger, 2013. 140 p.
11. Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескоровайная Т.С. и др. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием. Генетика 2006;42(8):1130–6. [Chernykh V.B., Chukhrova A.L., Beskorovainaya T.S. et al. Types of y chromosome deletions and their frequency in infertile men. Genetika = Russian Journal of Genetics 2006;42(8):1130–6. (In Russ.)].
12. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B. et al. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. Am J Hum Genet 1992;51(6):1229–39. PMID: 1281384.

Вклад авторов

Н.Ю. Сафина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, включая статистический, написание текста статьи;
Т.А. Яманди: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, включая статистический;
Л.В. Акуленко: разработка дизайна исследования;
С.В. Боголюбов: получение данных для анализа;
И.И. Витязева: получение данных для анализа;
О.П. Рыжкова: получение данных для анализа;
А.А. Степанова: получение данных для анализа;
Т.А. Адян: получение данных для анализа;
Е.А. Близнец: получение данных для анализа;
А.В. Поляков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

N.Yu. Safina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, including statistics, article writing;
T.A. Yamandi: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
V.B. Chernykh: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, including statistics;
L.V. Akulenko: developing the research design;
S.V. Bogolyubov: obtaining data for analysis;
I.I. Vityazeva: obtaining data for analysis;
O.P. Ryzhkova: obtaining data for analysis;
A.A. Stepanova: obtaining data for analysis;
T.A. Adyan: obtaining data for analysis;
E.A. Bliznets: obtaining data for analysis;
A.V. Polyakov: developing the research design.

ORCID авторов

Н.Ю. Сафина: https://orcid.org/0000-0002-6236-0445
Т.А. Яманди: https://orcid.org/0000-0002-0347-7475
В.Б. Черных: https://orcid.org/0000-0002-7615-8512
Л.В. Акуленко: https://orcid.org/0000-0002-2959-0716
С.В. Боголюбов: https://orcid.org/0000-0003-1974-5005
И.И. Витязева: https://orcid.org/0000-0002-7916-02-12
Т.А. Адян: https://orcid.org/0000-0002-7714-9538
А.В. Поляков: https://orcid.org/0000-0002-0105-1833

ORCID of authors

N.Yu. Safina: https://orcid.org/0000-0002-6236-0445
T.A. Yamandi: https://orcid.org/0000-0002-0347-7475

V.B. Chernykh: https://orcid.org/0000-0002-7615-8512
L.V. Akulenko: https://orcid.org/0000-0002-2959-0716
S.V. Bogolyubov: https://orcid.org/0000-0003-1974-5005
I.I. Vityazeva: https://orcid.org/0000-0002-7916-02-12
T.A. Adyan: https://orcid.org/0000-0002-7714-9538
A.V. Polyakov: https://orcid.org/0000-0002-0105-1833

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: 10.02.2018. **Принята к публикации:** 25.02.2018.
Article received: 10.02.2018. **Accepted for publication:** 25.02.2018.

Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов

С.Ю. Боровец[1], М.А. Рыбалов[1], А.Г. Горбачев[1], С.Х. Аль-Шукри[1], А.В. Левина[2]

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
[2]ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России»; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Контакты: *Сергей Юрьевич Боровец sborovets@mail.ru*

Цель исследования *– оценить результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции через 1, 2 и 3 мес после окончания терапии.*
Материалы и методы. *Обследованы 35 мужчин 21–46 лет (в среднем 31,3 ± 4,3 года) с верифицированным диагнозом: «хронический абактериальный простатит, связанные с ним нарушения репродуктивной функции, эпизод замершей на ранних сроках беременности у супруги/полового партнера в анамнезе». Все больные получали Простатилен® АЦ в виде ректальных свечей в течение 10 сут ежедневно с проведением повторного курса через 20 дней. До и после лечения, а также через 1, 2 и 3 мес после его окончания у всех пациентов определяли долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом анализа структуры хроматина сперматозоидов (sperm chromatin structure assay) с использованием проточной цитофлюориметрии. Риск нарушений фертильности считали низким при числе сперматозоидов с фрагментированной ДНК 15 % и менее (данное значение принято за норму). При числе 16 % и более степень фрагментации ДНК сперматозоидов считали повышенной.*
Результаты. *Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК в процессе лечения статистически значимо уменьшилась и составила через 1 мес после окончания терапии 7,5 ± 4,2 % (до лечения – 17,8 ± 6,7 %) (p <0,005). До лечения Простатиленом® АЦ усиление фрагментации ДНК сперматозоидов имело место у 18 (51 %) больных, а через 1 мес после лечения – только у 6 (17 %), данные различия статистически значимы (p <0,001). Через 2 мес с момента окончания лечения повышенная степень фрагментации ДНК сперматозоидов выявлена у 7 (20 %), через 3 мес – у 15 (42 %) пациентов. Кроме того, если доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК до лечения составляла более 30 %, то снижение данного показателя в процессе лечения оказалось статистически незначимым.*
Заключение. *Простатилен® АЦ способствует снижению степени фрагментации ДНК сперматозоидов при лечении больных хроническим абактериальным простатитом. Стойкий положительный эффект сохраняется в течение 2 мес с тенденцией к ослаблению к концу 3-го месяца, что свидетельствует о целесообразности проведения повторных курсов лечения Простатиленом® АЦ через 2 мес с момента окончания терапии.*

Ключевые слова: *Простатилен® АЦ, хронический абактериальный простатит; нарушения репродуктивной функции, фрагментация ДНК, сперматозоиды*

Для цитирования: *Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г. и др. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):52–57.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57

Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug

S.Yu. Borovets[1], M.A. Rybalov[1], A.G. Gorbachev[1], S.Kh. Al'-Shukri, A.V. Levina[2]

[1]I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;
[2]Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency; 1 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia

The study objective *is to evaluate the results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis, increased level of sperm DNA fragmentation, and concomitant reproductive function disorders with the Prostatilen® AC drug 1, 2, and 3 months after the end of therapy.*
Materials and methods. *Thirty five men aged 21–46 years (mean age 31.3 ± 4.3 years) with a verified diagnosis of "chronic nonbacterial prostatitis, associated reproductive function disorders, history of early-stage missed miscarriage in a wife/sex partner" were examined. All*

patients received Prostatilen® AC as rectal suppositories daily for 10 days with a repeat course 20 days later. Before and after the treatment, as well as after 1, 2, and 3 months after its end, the fraction of spermatozoa with fragmented DNA was measured in all patients using sperm chromatin structure assay with flow cytofluorometry. The risk of decreased fertility was considered low if the number of spermatozoa with fragmented DNA was 15 % or lower (this value is considered the norm). If DNA fragmentation was 16 % or higher, it was considered increased.

Results. *The fraction of spermatozoa with fragmented DNA significantly decreased during the treatment, and 1 month after the end of the therapy it was 7.5 ± 4.2 % (prior to treatment it was 17.8 ± 6.7 %) (p <0.005). Prior to Prostatilen® AC treatment, enhanced DNA fragmentation was observed in 18 (51 %) patients, 1 month after treatment – only in 6 (17 %); the difference is statistically significant (p <0.001). Two months after the end of treatment, increased level of DNA fragmentation was detected in 7 (20 %) patients, 3 months after – in 15 (42 %) patients. Aside from that, if the fraction of spermatozoa with fragmented DNA was more than 30 % before treatment, then a decrease in this value during treatment wasn't statistically significant.*

Conclusion. *Prostatilen® AC promotes a reduction in the level of sperm DNA fragmentation in patients with chronic nonbacterial prostatitis. A steady positive effect persists for 2 months with a tendency to weaken at the end of month 3 which indicates advisability of repeated courses of Prostatilen® AC treatment 2 months after the end of therapy.*

Key words: *Prostatilen® AC, chronic nonbacterial prostatitis; reproductive function disorders, DNA fragmentation, spermatozoa*

For citation: *Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G. et al. Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):52–57.*

Введение

Фрагментацию ДНК определяют как наличие одно- и/или двунитевых разрывов молекулы ДНК [1]. Основными причинами фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС) считают нарушение упаковки хроматина в процессе спермиогенеза, окислительный стресс и усиление процессов апоптоза [2]. ФДНКС – одна из основных причин остановки развития, дезинтеграции и элиминации эмбриона на ранних этапах эмбриогенеза [3, 4]. Идиопатическое мужское бесплодие в 20 % случаев обусловлено ФДНКС [5]. Прекращение развития плода на ранних сроках (замершая беременность) в 25 % случаев ассоциировано с повышенной степенью ФДНКС у супруга или полового партнера [6]. С повышением степени ФДНКС снижаются шансы на естественную фертилизацию и растет вероятность потери беременности на ранних сроках [7].

Следует отметить, что высокая степень ФДНКС снижает уровень рождаемости и в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий [8].

В проспективных и наблюдательных клинических исследованиях продемонстрировал положительное влияние на основные показатели спермограммы, MAR-теста и степень ФДНКС у больных хроническим абактериальным простатитом препарат Простатилен® АЦ (суппозитории ректальные), разработанный на основе ранее зарегистрированного препарата Простатилен® (суппозитории ректальные), 30 мг, РУ ЛС-000925 от 31.05.2010 и отличающийся введением в композицию хелатного комплекса, содержащего 100 мг L-аргинина и 23 мг цинка [9, 10].

Цель исследования – оценить результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью ФДНКС и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции через 1, 2 и 3 мес после окончания терапии.

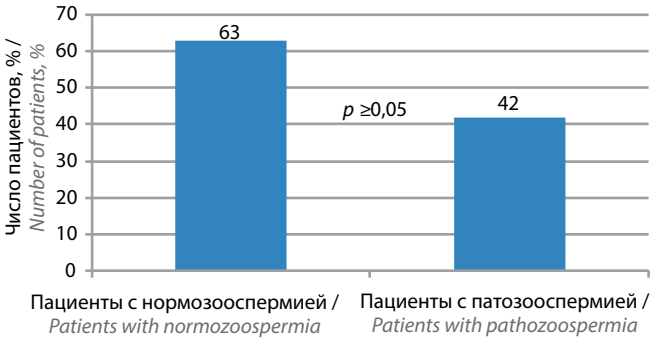
Материалы и методы

Обследованы 35 мужчин в возрасте от 21 до 46 лет (в среднем 31,3 ± 4,3 года) с верифицированным диагнозом: «хронический абактериальный простатит, связанные с ним нарушения репродуктивной функции, эпизод замершей на ранних сроках беременности у супруги/полового партнера в анамнезе».

Критериями исключения из исследования являлись азооспермия, аспермия, варикоцеле, перенесенные в недавнем прошлом урогенитальные инфекции (вызванные вирусом Эпштейна–Барр, вирусом папилломы человека, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Herpes simplex virus* I и II типов, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* и др.), количество условно-патогенных бактерий в эякуляте более 1×10^3 КОЕ/мл.

Пациенты получали Простатилен® АЦ ежедневно в виде ректальных свечей. Проводили 2 курса лечения длительностью 10 дней каждый с интервалом между ними 20 дней. Никаких других препаратов пациентам не назначали.

До и после лечения, а также через 1, 2 и 3 мес после его окончания определяли степень ФДНКС. Для этого подсчитывали долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом анализа структуры хроматина сперматозоидов (sperm chromatin structure assay) с использованием проточной цитофлюориметрии на аппарате FACSCantoll (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител (Roche, Швейцария). Степень ФДНКС считали нормальной при доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК не более 15 % (низкий риск нарушений фертильности).



Число пациентов с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов при нормозооспермии и патозооспермии до лечения хронического абактериального простатита и связанных с ним нарушений репродуктивной функции

The number of patients with increased level of sperm DNA fragmentation in normozoospermia and pathozoospermia prior to treatment of chronic non-bacterial prostatitis and associated reproductive function disorders

Для статистического анализа данных использовали программы Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22.0. С целью проверки статистической значимости различий между выборками применяли критерий Пирсона χ^2. Применяемый порог значимости принимался равным 95 %. Уровень достижения нулевой статистической гипотезы $p \geq 0{,}05$.

Результаты

До лечения патологическую степень ФДНКС диагностировали у 10 (63 %) из 16 больных при нормозооспермии и у 8 (42 %) из 19 – при патозооспермии ($p \geq 0{,}05$), соответственно повышение степени ФДНКС выявляли достаточно часто и при нормальных показателях спермограммы, и при наличии в ней отклонений от нормы (см. рис.).

Доля фрагментированных ДНК сперматозоидов до лечения составляла от 1 до 55 % (в среднем 17,8 ± 6,7 %), а через 1 мес после него – от 1 до 27 % (в среднем 7,5 ± 4,2 %) ($p < 0{,}001$) (табл. 1).

Патологическая ФДНКС имела место у 18 из 35 (51 %) больных до лечения Простатиленом® АЦ и только у 6 из 35 (17 %) – после лечения ($p < 0{,}001$).

Повышение степени ФДНКС было выявлено у 7 (20 %) из 35 пациентов через 2 мес с момента окончания лечения и уже у 15 (42 %) из 35 – через 3 мес. При исходной высокой степени ФДНКС (доля фрагментированных ДНК более 30 %) уменьшение числа пациентов с патологической ФДНКС после лечения оказалось статистически незначимым (табл. 2).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что препарат Простатилен® АЦ (суппозитории ректальные) снижает степень ФДНКС у больных хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Данный эффект сохраняется в течение 2 мес и начинает снижаться лишь к концу 3-го месяца.

Основным методом коррекции повышенной степени ФДНКС считается антиоксидантная терапия, которая способствует нормализации патологической ФДНКС, что, однако, далеко не всегда сопровождается наступлением спонтанной беременности [11]. По современным представлениям, продолжительность корректирующего патологическую ФДНКС и патозооспермию курса

Таблица 1. *Динамика степени фрагментации ДНК сперматозоидов после лечения Простатиленом® АЦ*

Table 1. *Dynamics of sperm DNA fragmentation after Prostatilen® AC treatment*

Срок исследования Time of examination	Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК, % Fraction of spermatozoa with fragmented DNA, %	
	Min – max	M ± m
До лечения Prior to treatment	1–55	17,8 ± 6,7
Через 1 мес с момента окончания лечения 1 month after the end of treatment	1–27	7,5 ± 4,2*
Через 2 мес с момента окончания лечения 2 months after the end of treatment	2–31	10,2 ± 4,1**
Через 3 мес с момента окончания лечения 3 months after the end of treatment	2–48	16,2 ± 4,3***

**Различия между значениями до и через 1 мес после окончания лечения статистически значимы (p <0,001). **Различия между значениями до и через 2 мес после окончания лечения статистически значимы (p <0,05). ***Различия между значениями до и через 3 мес после окончания лечения статистически незначимы (p ≥0,05).*

**Difference between the values prior to treatment and 1 month after the treatment are statistically significant (p <0.001). **Difference between the values prior to treatment and 2 months after the treatment are statistically significant (p <0.05). ***Difference between the values prior to treatment and 3 months after the treatment aren't statistically significant (p ≥0.05).*

Таблица 2. *Динамика числа пациентов с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов после лечения Простатиленом® АЦ, n = 35*

Table 2. *Dynamics of the number of patients with increased level of sperm DNA fragmentation after Prostatilen® AC treatment, n = 35*

Срок исследования Time of examination	Число пациентов с долей сперматозоидов с фрагментированной ДНК Number of patients with a fraction of spermatozoa with fragmented DNA			
	>15 %		>30 %	
	абс.	%	абс.	%
До лечения Prior to treatment	18	51,0	6	17,0
Через 1 мес с момента окончания лечения 1 month after the end of treatment	3	8,5*	5	14,0†
Через 2 мес с момента окончания лечения 2 months after the end of treatment	7	20,0**	6	17,0
Через 3 мес с момента окончания лечения 3 months after the end of treatment	15	42,0***	6	17,0

**Различия между значениями до и через 1 мес после окончания лечения статистически значимы (p <0,001). **Различия между значениями до и через 2 мес после окончания лечения статистически значимы (p <0,05). ***Различия между значениями до и через 3 мес после окончания лечения статистически незначимы (p ≥ 0,05). †Различия между значениями до и через 1 мес после окончания лечения статистически незначимы (p ≥0,05).*

**Difference between the values prior to treatment and 1 month after the treatment are statistically significant (p <0.001). **Difference between the values prior to treatment and 2 months after the treatment are statistically significant (p <0.05). ***Difference between the values prior to treatment and 3 months after the treatment aren't statistically significant (p ≥0.05). †Difference between the values prior to treatment and 1 month after the treatment aren't statistically significant (p ≥0.05).*

терапии должна составлять не менее 2–3 мес в связи с тем, что полный цикл сперматогенеза длится в среднем 72 дня [12]. Более предпочтительно продолжать курс терапии вплоть до наступления беременности [13]. В отличие от других антиоксидантов, цинк в комплексе со специфическими белками и протеогликанами непосредственно регулирует упаковку хроматина сперматозоидов [14]. L-аргинин играет ключевую роль в улучшении процессов микроциркуляции в органах мошонки и малого таза, а также обладает иммуномодулирующим действием, заключающимся в уменьшении воспалительного ответа [13].

Простатилен® АЦ эффективно уменьшает степень ФДНКС и улучшает показатели спермограммы у большинства мужчин, страдающих хроническим абактериальным простатитом, но в связи с тенденцией к снижению достигнутого положительного результата после прекращения приема препарата к концу 3-го месяца мы рекомендуем проводить повторные курсы спустя 2 мес с момента окончания лечения для поддержания высокого уровня фертильности. Особенно важно назначить повторные курсы Простатилена® АЦ при подготовке к процедурам вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения).

Препарат Простатилен® АЦ зарекомендовал себя не только как эффективное, но и как достаточно безопасное лекарственное средство. У обследованных нами пациентов не наблюдалось каких-либо побочных эффектов и нежелательных реакций, связанных с его применением. После снижения патологического уровня ФДНКС в результате 2 курсов препарата продолжительностью 10 дней каждый (с интервалом в 20 дней) естественная фертилизация наступила у 2 семейных пар, беременность после экстракорпорального оплодотворения – у 6.

Заключение

Простатилен® АЦ способствует снижению степени ФДНКС при лечении больных хроническим абактериальным простатитом. Стойкий положительный эффект (коррекция ФДНКС) сохраняется в течение 2 мес после окончания лечения, однако характеризуется тенденцией к снижению к концу 3-го месяца. В связи с этим через 2 мес после окончания курса лечения Простатиленом® АЦ мы рекомендуем проводить повторный курс, что будет способствовать продлению его корректирующего действия на степень ФДНКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шильникова Е.М., Федорова И.Д., Гзгзян А.М. Анализ доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК в эякуляте пациентов с нарушением фертильности. Журнал акушерства и женских болезней 2012;61(3):141–7. [Shil'nikova E.M., Fedorova I.D., Gzgzyan A.M. Analysis of sperm DNA fragmentation in infertility patients. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2012;61(3):141–7. (In Russ.)].
2. Шильникова Е.М., Мазилина М.А., Федорова И.Д. Нарушение целостности ДНК сперматозоидов человека: причины, методы исследования, влияние на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий. Медицинская генетика 2014;13(4):11–9. Shil'nikova E.M., Mazilina M.A., Fedorova I.D. Human sperm DNA fragmentation: origins, methods and impact on reproductive outcome. [Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2014;13(4):11–9. (In Russ.)].
3. Muratori M., Marchiani S., Maggi M. et al. Origin and biological significance of DNA fragmentation in human spermatozoa. Front Biosci 2006;11:1491–9. PMID: 16368531.
4. Lewis S.E., Agbaje I., Alvarez J. Sperm DNA tests as useful adjuncts to semen analysis. Syst Biol Reprod Med 2008;54(3):111–25. DOI: 10.1080/19396360801957739. PMID: 18570047.
5. Sperm DNA Fragmentation. The role of the Urologist/Male Infertility Physician. SCSA Diagnostic, Business Briefing, 2005. P. 4.
6. Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Осетник В.К. Зависит ли степень фрагментации ДНК сперматозоидов от показателей спермограммы и MAR-теста? Урологические ведомости 2017;7(спецвып.):18–9. [Borovets S.Y., Al'-Shukri S.K., Osetnik V.K. Does the level of sperm DNA fragmentation depend on spermiogram values and MAR test? Urologicheskie vedomosti = Urological News Bulletin 2017;7(special issue):18–9. (In Russ.)].
7. Zini A., Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. J Androl 2009;30(3):219–29. DOI: 10.2164/jandrol.108.006908. PMID: 19059901.
8. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2015;30(2):120–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.10.018. PMID: 25530036.
9. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю. и др. Влияние препаратов Простатилен АЦ и Простатилен на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(1):40–3. [Al'-Shukri S.Kh., Petlenko S.V., Borovets S.Yu. Effect of Prostatilene AC and Prostatilene on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2016;17(1):40–3. (In Russ.)].
10. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата «Простатилен® АЦ» на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):45–9. [Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.Kh. Effect of Prostatilen® AC on sperm dna fragmentation during treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and concomitant disorders of the reproductive function. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(3):45–9. (In Russ.)].
11. Брагина Е.Е., Арифулин Е.А., Лазарева Е.М. и др. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):48–61. [Bragina E.E., Arifulin E.A., Lazareva E.M. et al. Abnormal chromatin condensation in spermatozoa and DNA fragmentation in spermatozoa: is there a correlation? Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(1):48–61. (In Russ.)].
12. Пашкова Е.Ю., Калинченко С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами. Эффективная фармакотерапия 2013;(1):26–31. [Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Male infertility in the 21st century: reality and perspectives. New possibilities for combination stimulating gonadotropin therapy. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;(1):26–31. (In Russ.)].
13. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(3):33–41. [Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(3):33–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
14. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спориш Е.А. и др. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2012;(3):83–91. [Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Sporish E.A. et al. The role of structural abnormalities of sperm chromatin and DNA in the development of infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2012;(3):83–91. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.Ю. Боровец: написание текста статьи;
М.А. Рыбалов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.Г. Горбачев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
С.Х. Аль-Шукри: разработка дизайна исследования;
А.В. Левина: анализ полученных данных.

Authors' contributions
S.Yu. Borovets: article writing;
M.A. Rybalov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.G. Gorbachev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
S.Kh. Al'-Shukri: developing the research design;
A.V. Levina: analysis of the obtained data.

ORCID авторов
С.Ю. Боровец: https://orcid.org/0000-0003-2162-6291
М.А. Рыбалов: https://orcid.org/0000-0001-8951-5315
А.Г. Горбачев: https://orcid.org/0000-0002-6173-736X
С.Х. Аль-Шукри: https://orcid.org/0000-0002-4857-0542
А.В. Левина: https://orcid.org/0000-0002-0395-2184
ORCID of authors
S.Yu. Borovets: https://orcid.org/0000-0003-2162-6291
M.A. Rybalov: https://orcid.org/0000-0001-8951-5315
A.G. Gorbachev: https://orcid.org/0000-0002-6173-736X
S.Kh. Al'-Shukri: https://orcid.org/0000-0002-4857-0542
A.V. Levina: https://orcid.org/0000-0002-0395-2184

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: 21.04.2018. **Принята к публикации:** 15.05.2018.
Article received: 21.04.2018. **Accepted for publication:** 15.05.2018.

Новые методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции

О.Б. Жуков[1, 2], А.Э. Васильев[3], М.Б. Жуматаев[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[2]Европейский медицинский центр; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр., 4

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

***Введение.** На начальных стадиях васкулогенной эректильной дисфункции (ЭД) артериовенозного генеза молодые мужчины, не удовлетворенные результатами терапии ингибиторами 5-фосфодиэстеразы и/или интракавернозными инъекциями, отвергают хирургическое лечение. На декомпенсированной стадии ЭД фаллопротезирование становится методом выбора. Однако существуют и новые методы лечения, эффективность которых активно исследуется.*
***Материалы и методы.** В статье приведены результаты хирургического лечения 38 пациентов 25–48 лет (в среднем 34,3 ± 7,4 года) с васкулогенной ЭД: 33 – с венооклюзивными нарушениями эрекции, 5 – с артериальной недостаточностью кавернозных тел, из них у 2 были гемодинамические и клинические признаки артериовенозной ЭД в стадии субкомпенсации. Проводились стентирование или рентгеноэндоваскулярная эмболизация вен спиралями.*
***Результаты.** Максимальный срок наблюдения составил 4 года. Общая клиническая компенсация и последующая сексуальная реабилитация оценивалась как удовлетворительная: международный индекс эректильной функции до операции составил 10,5 ± 3,6 (9–13), после операции – 21,3 ± 4,2 (14–25) (p = 0,001).*
***Заключение.** Использование данных инновационных технологий позволяет провести сексуальную реабилитацию большинства больных с ЭД и избежать фаллопротезирования.*

***Ключевые слова:** венозная эректильная дисфункция, внутрисосудистые спирали, рентгеноэндоваскулярная эмболизация*

***Для цитирования:** Жуков О.Б., Васильев А.Э., Жуматаев М.Б. Новые методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):58–68.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-58-68

New treatment approaches for vasculogenic erectile dysfunction

O.B. Zhukov[1, 2], A.E. Vasilyev[3], M.B. Zhumataev[1, 2]

[1]RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[2]European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;
[3]National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovskiy drive, Moscow 125167, Russia

***Introduction.** In the initial stages of vasculogenic erectile dysfunction (ED), young men who are dissatisfied by administration of inhibitor 5-phosphodiesterase and/or intracavernous injections tend to deny surgical treatment. At the decompensated stage of ED penile prosthesis implantation presents the method of choice. However, currently there are new treatment approaches, the effectiveness of which is actively being investigated.*
***Materials and methods.** In article results of surgical treatment of 38 patients (25–48 years, mean age 34.3 ± 7.4 years) with vasculogenic ED are presented: 33 – venoocclusive ED, 5 – arterial insufficiency of the corpora cavernosa, 2 of them have hemodynamic and clinical signs of arteriovenous ED in subcompensation. The treatment included stenting or endovascular embolization with spirals.*
***Results.** Maximum follow-up was 4 years. Overall clinical effectiveness and subsequent sexual rehabilitation were assessed as sufficient based on the international index of erectile function before surgery was 10,5 ± 3,6 (9–13) and after surgery – 21,3 ± 4,2 (14–25) (p = 0,001).*
***Conclusion.** Application of these innovative technologies allows to perform a sexual rehabilitation of most patients with ED and to avoid phalloprosthesis implantation.*

***Key words:** venous erectile dysfunction, intravascular spiral, endovascular embolization*

***For citation:** Zhukov O.B., Vasilyev A.E., Zhumataev M.B. New treatments for vasculogenic erectile dysfunction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):58–68.*

Введение

Одно из высокотехнологичных направлений отечественной и зарубежной медицины – рентгеноэндоваскулярная хирургия. В рамках данного направления ведется постоянный поиск новых методов лечения. В настоящее время каждая крупная урологическая клиника разрабатывает инновационные и малоинвазивные методы, которые отличаются высоким балансом эффективности и низким риском осложнений. К этой категории методов лечения проявляют наибольшую комплаентность пациенты с эректильной дисфункцией (ЭД).

Среди форм ЭД наиболее распространена васкулогенная [1, 2]. Методом выбора в оперативном лечении васкулогенной ЭД артериовенозного генеза считается фаллопротезирование. Однако молодые мужчины с начальными стадиями этого заболевания, неудовлетворенные результатами терапии ингибиторами 5-фосфодиэстеразы и/или интракавернозными инъекциями, обычно не соглашаются на фаллопротезирование. Это делает особенно актуальным поиск альтернативных способов их сексуальной реабилитации, в том числе среди методов рентгеноэндоваскулярной хирургии.

Прежде всего рассмотрим анатомические особенности системы кровоснабжения полового члена. Основная масса крови притекает к половому члену из системы внутренней подвздошной артерии, конечными ветвями висцерального ствола которой являются парные внутренние половые артерии [3, 4] (рис. 1).

Питая частично кожу и фасции полового члена, парные наружные половые артерии в значительно меньшей степени участвуют в кровоснабжении кавернозных тел полового члена (ветвь бедренной артерии, бассейн наружной подвздошной артерии).

Конечная ветвь внутренней половой артерии – артерия полового члена. Она, в свою очередь, делится на луковичную, уретральную артерии и глубокую, дорсальную артерии полового члена, каждая из которых является парной. Различия между этими 3 видами артерий, касающиеся характера ветвления, места проникновения через белочную оболочку, а также их взаимосвязи, очень велики [5]. К артериям мышечного типа относят внутренние половые артерии и магистральные артерии полового члена.

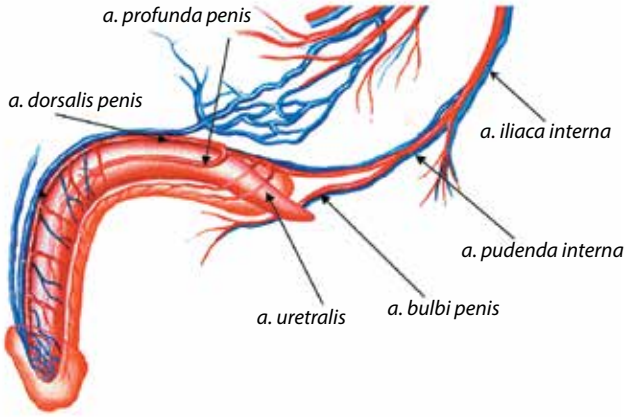


Рис. 1. *Схема артериального кровоснабжения полового члена*

Fig. 1. *Diagram of arterial blood supply of the penis*

Дорсальные артерии полового члена проходят по дорсолатеральной поверхности с обеих сторон непарной глубокой дорсальной вены, под глубокой фасцией и соединяются с уретральными и кавернозными артериями. Дорсальная артерия, как основной источник кровоснабжения головки полового члена, кожи, подкожных тканей и фасций, участвует в кровоснабжении и губчатого тела [6, 7].

Проникая в толщу кавернозных тел в зоне слияния ножек полового члена, глубокие (кавернозные) артерии полового члена делятся на множество спиральных (улитковых) артерий, которые открываются в каверны [8].

Через срединную перегородку между кавернозными телами соединяются кавернозные артерии, а в области верхушки кавернозных тел они анастомозируют с дорсальными и уретральными артериями. Луковичные и уретральные артерии снабжают кровью мочеиспускательный канал и губчатое тело, сохраняя анастомозы с кавернозными и дорсальными артериями [9].

Венозный отток от полового члена осуществляется посредством 3 дренажных коллекторов: системы поверхностной дорсальной вены, системы глубокой дорсальной вены и системы глубоких кавернозных вен [10].

Поверхностная дорсальная вена формируется за счет слияния сети подкожных вен, дренирующих кожу полового члена и его фасции, и проходит по дорсальной поверхности полового члена между фасцией Коллиса (поверхностной) и фасцией Бука (глубокой), иногда раздваиваясь у корня полового члена. Отток крови происходит в большую подкожную вену бедра или бедренную вену (система наружной подвздошной вены) [11].

Глубокая дорсальная вена дренирует головку, губчатое тело и дистальные 2/3 кавернозных тел, образуя в области венечной борозды венозное сплетение. Эмиссарные вены, осуществляя отток крови от каверн, впадают в циркулярные вены, которые под белочной оболочкой создают подоболочечное сплетение и впадают прямо или опосредованно в глубокую дорсальную вену. Начинаясь от венечной борозды, они располагаются на дорсальной поверхности (рис. 2).

Глубокая дорсальная вена проходит между кавернозными телами глубже фасции Бука и впадает в простатовезикальное сплетение, а затем в систему внутренней подвздошной вены.

Эмиссарные вены в проксимальных отделах полового члена объединяются для образования глубоких кавернозных вен, дренирующих проксимальный отдел кавернозных тел и бульбарный отдел губчатого тела.

Проходя между луковичным отделом уретры и ножками полового члена, глубокие кавернозные вены в количестве от 2 до 5 впадают во внутреннюю половую вену простатовезикального сплетения. Кавернозные и глубокая тыльная вены полового члена могут иметь клапаны (рис. 3) [9, 10].

В зависимости от степени клинической компенсации и топики поражения сосудистого русла полового члена проводят то или иное лечение. В 2018 г. исполняется 20 лет с начала применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для лечения больных с ЭД. За это время достигнуты существенные результаты

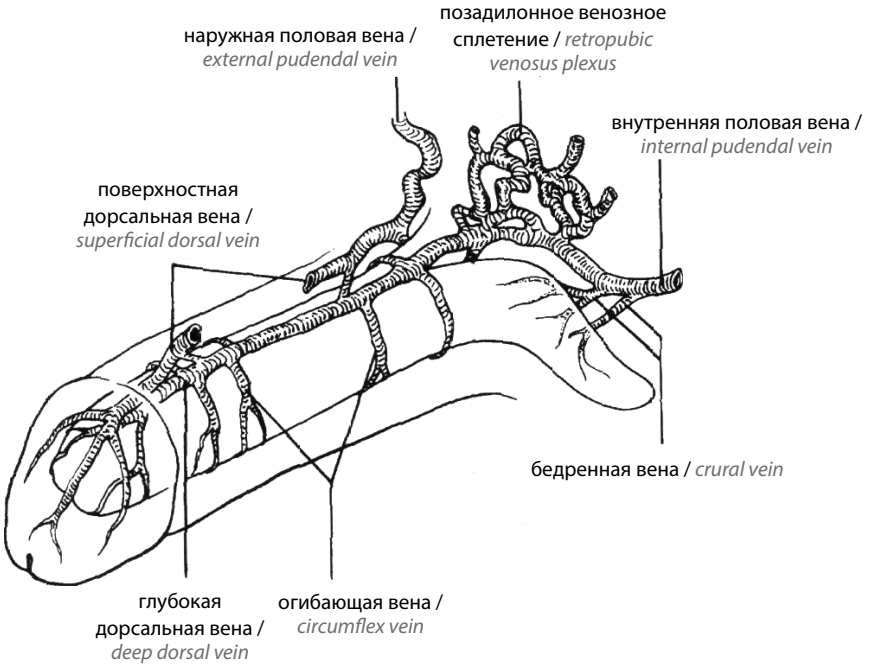


Рис. 2. *Схема венозного оттока в половом члене (по W.D. Middleton)*

Fig. 2. *Diagram of venous outflow in the penis (per W.D. Middleton)*

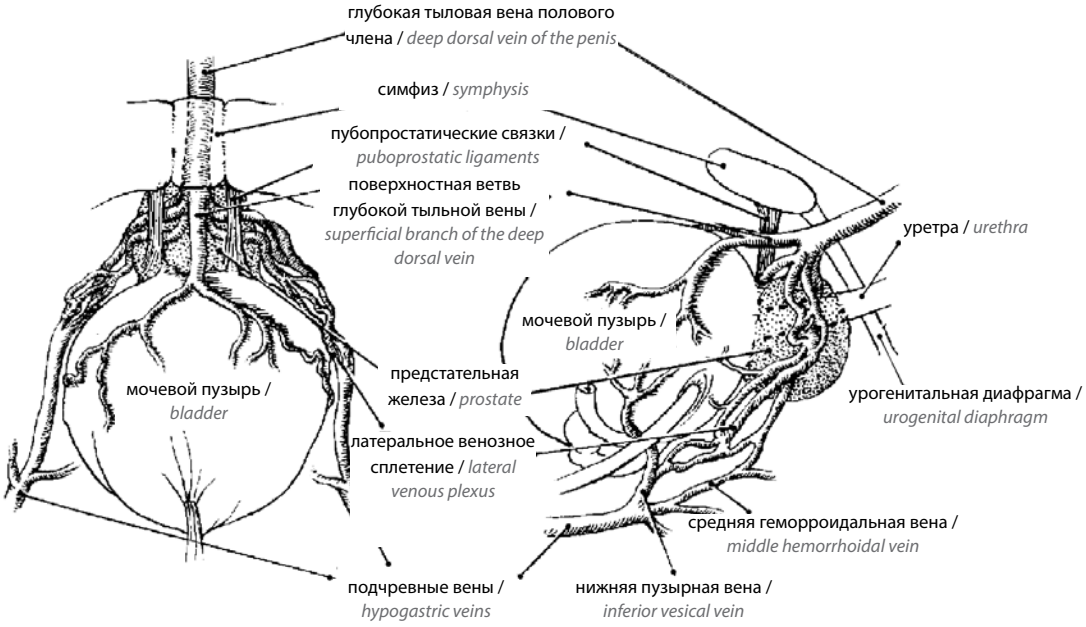


Рис. 3. *Проксимальный этаж венозного кровотока от полового члена [12]*

Fig. 3. *Proximal venous outflow in the penis [12]*

в консервативной терапии нарушений эрекции. Появились препараты с пролонгированной активностью (36 ч). Повышение сексуальной уверенности у мужчин с ЭД, получающих лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа длительного действия, происходит и благодаря непосредственному улучшению эректильной функции, и, опосредованно, благодаря улучшению способности к спонтанному проведению полового акта и снижению беспокойства из-за его недостаточной продолжительности [13].

В марте 2018 г. на рынок России вышел первый дженерик тадалафила – препарат Динамико Лонг (в дозировке 20 мг) от компании «Тева»[1]. Действующее вещество препарата Динамико Лонг – тадалафил – применяется для терапии ЭД, улучшает эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции, усиливая приток крови к половому члену. Динамико Лонг производится из израильской субстанции на родине компании «Тева» – в Израиле – с соблюдением самых современных требований и стандартов качества [14][2]. Позже (летом 2018 г.) препарат будет доступен и в дозировке 5 мг.

Динамико Лонг обеспечивает полноценную сексуальную жизнь[3] пациента. Пролонгированное действие препарата может сохраняться до 36 ч, позволяя свободно выбирать время интимной близости [15]. Прием таблетки вечером в пятницу позволяет пациенту иметь сексуальные отношения в любое время до утра воскресенья, что освобождает от необходимости четко планировать интимную жизнь.

При лечении ЭД тадалафилом в дозе 20 мг у большинства мужчин отмечалось значимое улучшение оргазмической и эякуляторной функций относительно исходного уровня [16].

Эффективные методы оперативного лечения артериальной недостаточности кавернозных тел полового члена ранее были основаны на реваскуляризации из бассейна нижних эпигастральных сосудов. После внедрения в практику микрохирургической техники было предложено множество методик реконструкции пенильного кровотока. Сравнение эффективности различных видов реваскуляризации полового члена, таких как создание артерио-артериальных анастомозов, крайне затруднено в связи с тем, что имеющиеся исследования несопоставимы по принципам отбора больных, методике операции и критериям оценки результатов. Этим объясняется разброс данных о частоте получения положительных результатов при применении артерио-артериальных методов – от 33 до 52 % в отдаленные сроки наблюдения. Из осложнений реваскуляризации полового члена в 1/4 случаев наблюдается тромбоз анастомоза, что расценивается как неудача лечения и больным, и хирургом. Результаты открытой венозной хирургии полового члена также зачастую не удовлетворяют пациента и врача, особенно при нетщательном отборе пациентов и несоблюдении принципов персонализированной медицины, которая характеризуется выбором метода лечения в зависимости от топики поражения и характера венозного дренажа.

При проксимальном направлении патологического венозного дренажа кавернозных тел полового члена мы проводили гофрирующие операции на ножках полового члена. Суть метода заключается в создании промежностного доступа и накладывании дупликатуры белочной оболочки кавернозных тел в области ножек по их вентральной поверхности. Таким образом ограничивали венозный отток в проксимальном направлении и повышали интракавернозное давление, необходимое для ригидной эрекции. При дистальном направлении патологического венозного дренажа традиционно выполняли резекцию глубокой дорсальной вены, лигирование всех циркулярных, эмиссарных вен полового члена. Отметим, что клиническая эффективность этих операций не превышает 40–50 %. Справедливости ради не следует забывать о попытках проведения у больных с проксимальным направлением патологического венозного дренажа лапароскопического клипирования вен перипростатического венозного сплетения на преимущественной стороне поражения. Однако и эти операции не могли быть выполнены радикально и с клинически значимым эффектом по причине невозможности дифференцировки вен, относящихся только к проксимальному сегменту полового члена. Таким образом, продолжается поиск оптимальных методов лечения васкулогенной ЭД. Одним из векторов развития этого направления являются рентгеноэндоваскулярные и гибридные операции.

Материалы и методы

С 2012 г. мы обследовали 288 больных с подозрением на нарушения эрекции васкулогенного характера. Критериями включения были сосудистый генез ЭД и отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 6 мес и более. Критериями исключения явились эндокринные причины нарушения эрекции, курение, структурно органические изменения кавернозных тел

[1]Март 2018 г. – момент начала продаж препарата Динамико Лонг на территории России [14].

[2]Завод «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд» (Кфар Саба, Израиль), на котором производится препарат Динамико Лонг, сертифицирован по стандарту GMP, который устанавливает требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения. Сертификат GMP-00491/18/IL от 31.01.2018 [14].

[3]Под полноценной сексуальной жизнью понимается возможность проведения полового акта.

и белочной оболочки, лабораторно-клинические признаки декомпенсации сахарного диабета, острые воспалительные заболевания мочевых путей, полового члена, мошонки и предстательной железы.

Алгоритм обследования включал сбор анамнеза и физикальный осмотр. При первичном собеседовании учитывали сексуальный анамнез больного, давность заболевания, степень адаптации к нарушению эрекции, наличие мотивации к улучшению качества сексуальной жизни и сексуального партнера. Клинические проявления в виде неустойчивой эрекции, ослабления или исчезновения ее в клиностазе и усиления в ортостазе, а также детумесценцию без эякуляции с анамнестическими указаниями на интенсивную половую жизнь, с частыми эксцессами и искусственной пролонгацией полового акта считали характерными симптомами веноокклюзивной ЭД либо признаками риска ее развития (табл. 1). Медленное увеличение напряжения (тумесценции) полового члена в процессе коитуса может свидетельствовать об артериальной недостаточности полового члена. У большинства пациентов причиной обращения их к врачу стала одна и/или более неудачная попытка половой жизни.

Таблица 1. *Клинические проявления заболевания, n = 88*

Table 1. *Clinical manifestations of the disease*

Симптом Symptom	Число случаев, % Number of cases, %
Ослабление спонтанных и адекватных эрекций Weakening of spontaneous and adequate erections	70
Отсутствие спонтанных и адекватных эрекций Absence of spontaneous and adequate erections	5
Быстрая детумесценция до семяизвержения Fast detumescence before ejaculation	40
Увеличение промежутков между коитусами Increased intervals between coituses	41
Отсутствие повторных коитусов Absence of repeat coituses	17
Увеличение времени сексуальной стимуляции, необходимой для достижения эрекции (тумесценции) Increased duration of sexual stimulation necessary for erection (tumescence)	30
Неуверенность в себе Lack of self-confidence	53
Ожидание неудачи Expectation of failure	21
Снижение либидо Decreased libido	11

Оценивали международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function, МИЭФ), проводили общеклиническую и лучевую диагностику согласно протоколу ведения таких больных. В исследование включили 38 прооперированных нами пациентов 25–48 лет (в среднем 34,3 ± 7,4 года) с васкулогенной ЭД: 33 – с веноокклюзивными нарушениями эрекции, 5 – с артериальной недостаточностью кавернозных тел, из них у 2 были гемодинамические и клинические признаки артериовенозной ЭД в стадии субкомпенсации. Диагноз устанавливали на основании ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) кавернозных тел полового члена с интракавернозным фармакотестом в соответствии с гемодинамическими критериями. Больным с подтвержденным при УЗДГ васкулогенным характером ЭД назначали либо мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) кавернозных тел с контрастированием (фармакокавернозографию) при веноокклюзивных нарушениях, либо МСКТ артерий таза при клинических и доплерографических подозрениях на артериальную недостаточность кавернозных тел полового члена.

Для выполнения динамической МСКТ-фармакокавернозографии пациент располагался на столе компьютерного томографа Toshiba Aquilion 64 на спине с запрокинутыми за голову руками. Сканирование проводили в нативную фазу от крыльев подвздошной кости до уровня головки полового члена с задержкой дыхания на вдохе. После этого выполняли интракавернозную инъекцию вазоактивного препарата (каверджект в дозе 10–20 мкг) и УЗДГ сосудов полового члена. Данное исследование проводится для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов МСКТ-фармакокавернозографии (рис. 4).

По результатам сканирования в нативную фазу определяли область исследования (от верхней ости крыла подвздошной кости до нижней трети бедра). При достижении максимального фармакологического ответа в кавернозные тела вводилось неионосодержащее низкоосмолярное рентгеноконтрастное вещество йопамидол или йодиксанол (10 мл, разведенные в 40 мл физиологического раствора). Использование данной концентрации позволяет, с одной стороны, оптимально контрастировать кавернозные тела, избегая эффекта «переконтрастирования», а с другой – уменьшить травмирование эпителия кавернозной ткани высокоосмотическими растворами, к группе которых относятся используемые контрастные препараты. При введении половины объема раствора запускали программу сканирования с последующим введением оставшегося объема для достижения ригидной эрекции. Последующее сканирование осуществляли через 50 с после кавернозографии. МСКТ сосудов таза выполняли по протоколу Pelvis HCT Native; 120 KV; 60 mA; Rot. Time 0,5. Обработка полученных данных

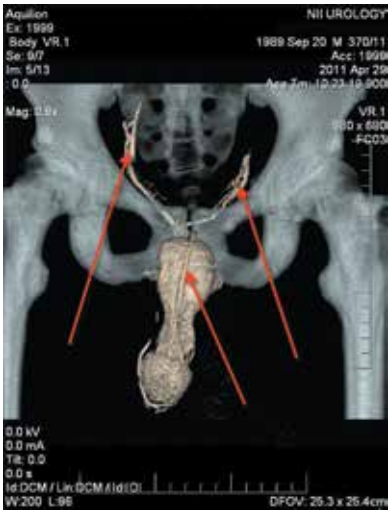


Рис. 4. *Динамическая мультиспиральная компьютерная томография кавернозных тел с контрастированием (фармакокавернозография). Патологический венозный дренаж магистрального типа смешанного направления*

Fig. 4. *Dynamic spiral contrast-enhanced computed tomography of the cavernous bodies (pharmaco-cavernosography). Pathological magistral mixed type venous drainage*

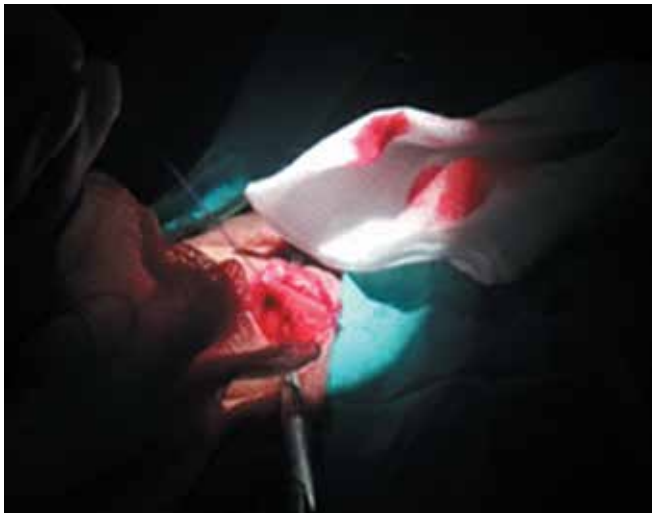


Рис. 5. *Глубокая дорсальная вена взята на держалки*

Fig. 5. *Deep dorsal vein on traction sutures*

включала MPR и 3D-реконструкцию, после нее данные переносили на пленку и/или CD/DVD. В «костном» режиме оценивали состояние костно-суставной системы на исследуемых уровнях с наложением сосудистой фазы. Операции проводили в рентгеноперационной с использованием ангиографов Phillips Integris и Toshiba.

При компенсированной и субкомпенсированной стадиях артериальной недостаточности кавернозных тел полового члена выполняли операции 2 типов в зависимости от уровня, протяженности поражения и характера строения сосудистой стенки. При изолированном атеросклеротическом проксимальном уровне поражения проводили стентирование внутренних подвздошных артерий мышечно-эластического типа периферическими стентами с системой доставки (Boston Scientific, Франция). Для установки использовали унилатеральный пункционный трансфеморальный и плечевые доступы. Проведены 5 подобных операций, из них 2 – с баллонной дилатацией. При протяженном поражении половых артерий на среднем уровне применяли баллонный катетер диаметром 4–5 мм под давлением 8–10 атм и экспозицией до 1 мин с последующим ангиографическим контролем. Операцию начинали от дистального участка артериального сосуда.

При венооклюзивных нарушениях эрекции в виде патологического венозного дренажа кавернозных тел полового члена проксимального направления и магистрального типа осуществляли рентгеноэндоваскулярную эмболизацию данных вен спиралями для сосудистой эмболизации типа Gianturco IMWCE-38-3-4, IMWCE-35-3-5 при пункционном доступе через дорсальную вену полового члена. На 1-м (открытом) этапе операции под местной проводниковой анестезией выполняли разрез длиной 4 см по дорсальной поверхности полового члена, после рассечения поверхностной и глубокой фасций по срединной линии выделяли глубокую дорсальную вену полового члена на протяжении. Вену брали на держалки (рис. 5), между которыми ее пунктировали по Сельдингеру (рис. 6).

По нитиноловому микропроводнику (чаще использовали Fathom 14 (Boston Scientific, Франция), особенно при плечевом или радиальном доступе) достаточной длины устанавливали венозный микрокатетер (чаще периферический микрокатетер Direxion (Boston Scientific, Франция)), проводили флебографию. Выявляли венозные коллекторы, соответствующие данным, полученным при динамической МСКТ-фармакокавернозографии. Проводили окклюзию кровотока

Рис. 6. *Пункция глубокой дорсальной вены*

Fig. 6. *Venipuncture of the deep dorsal vein*

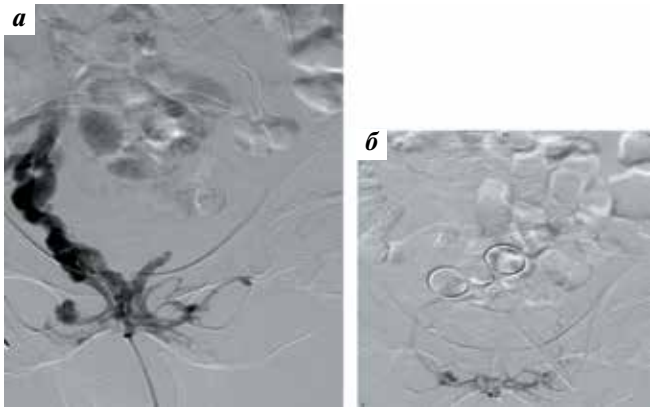


Рис. 7. *Контрольная флебография: а – наличие кровотока в венозных коллекторах; б – прекращение кровотока в венозных коллекторах*

Fig. 7. *Control phlebography: a – presence of blood flow in venous collectors; б – cessation of blood flow in venous collectors*

внутрисосудистыми отделяемыми и выталкиваемыми спиралями, после чего осуществляли флебографический контроль, результаты которого свидетельствовали о прекращении кровотока в данных венозных коллекторах (рис. 7).

После извлечения катетера выделяли глубокую дорсальную вену на максимальном протяжении в проксимальном и дистальном направлении. Выполняли лигирование эмиссарных, циркулярных вен. Глубокую дорсальную вену дважды перевязывали; проводили ее резекцию между лигатурами. Рану ушивали отдельными швами. Пациенты были выписаны на следующий день, швы снимали через 7–8 дней. Половая жизнь рекомендовалась через 4 нед. Провели 33 подобных операции.

В 12 случаях при веноокклюзивных нарушениях эрекции одномоментно билатерально устанавливали внутрисосудистые спирали через трансфеморальный доступ. В 8 из 12 случаев через трансфеморальный доступ провели склеротерапию лауромакроголом 400 в объеме 4–6 мл с предварительной обтурацией баллоном-катетером при рассыпном типе веноокклюзивной ЭД. Затем осуществляли флебологический контроль и определяли стаз контрастного вещества в выключенных венозных сосудах. Такая методика наиболее приемлема при выраженной извитости и варикозном расширении вен данной области, которые затрудняют доставку проводника, венозного катетера и внутрисосудистой спирали. Склерозант вводили при рецидиве венозного заболевания. Объем склерозанта рассчитывали интраоперационно; он был равен объему контрастного вещества. Через 1 мес у этих пациентов проводили рентгенологический контроль для исключения дислокации спирали.

Для возобновления половой жизни после предшествовавшего длительного воздержания через 1–2 мес с момента операции пациентам назначали ингибитор 5-фосфодиэстеразы. С марта 2018 г. для этой цели применяли Динамико Лонг (тадалафил) в дозе 20 мг 2–3 раза в неделю.

Результаты и обсуждение

Максимальный срок наблюдения составил 4 года. У 88 (29 %) из 288 обследованных выявлена веноокклюзивная ЭД. Наиболее частое патологическое состояние – венозный сброс в подвздошные вены малого таза (55,7 %), второй по распространенности коллектор – эпигастральные вены (18,18 %) (табл. 2).

Общая клиническая компенсация и последующая сексуальная реабилитация оценивались нами как удовлетворительные: МИЭФ-5 возрос с 10,5 ± 3,6 (9–13)

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

Table 2. *Identified collectors of pathological blood discharge from the cavernous pool of the penis in erectile dysfunction*

Коллекторы Collectors	Число пациентов Number of patients	
	абс.	%
Подвздошные вены малого таза Iliac veins of the lesser pelvis	49	55,70
Эпигастральные вены Epigastric veins	16	18,18
Выраженный кавернозный фиброз Pronounced cavernous fibrosis	12	13,61
Смешанный вариант: подвздошные + эпигастральные венозные бассейны Mixed variant: iliac + epigastric venous pools	11	12,51
Всего *Total*	*88*	*100*

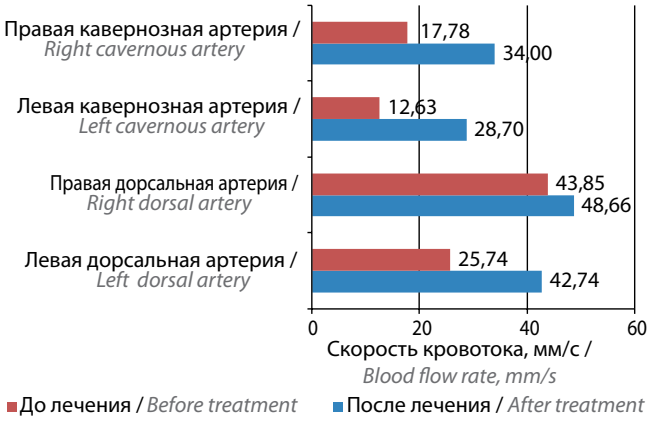


Рис. 8. *Скорость кровотока в кавернозных и дорсальных артериях до и после лечения препаратом Динамико Лонг*

Fig. 8. *Blood flow rate in the cavernous and dorsal arteries before and after treatment with the Dynamico Long drug*

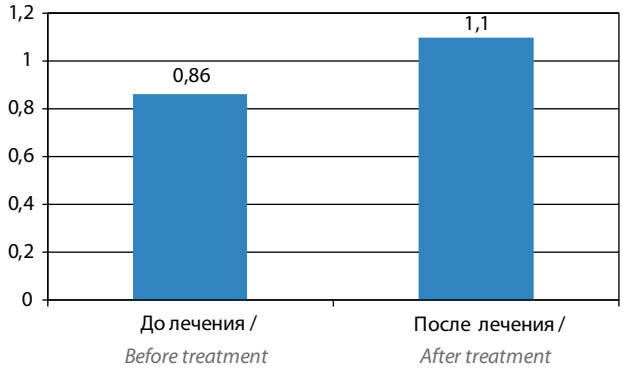


Рис. 9. *Прирост площади кавернозных тел полового члена на фоне терапии препаратом Динамико Лонг*

Fig. 9. *Increased area of the cavernous bodies of the penis during treatment with the Dynamico Long drug*

до операции до 21,3 ± 4,2 (14–25) после нее ($p = 0,001$). В послеоперационном периоде больные с патологическим проксимальным венозным дренажем воздерживались от сексуальной жизни в течение 4 нед в связи с длительностью процесса тромбообразования в выключенных венозных коллекторах.

В группе с декомпенсированными нарушениями эрекции пациенты принимали Динамико Лонг в дозе 20 мг 2–3 раза в неделю. Уверенность пациентов в проведении полового акта возросла на 61 %, оргазмическая составляющая копулятивного цикла – на 52 %, эякуляторная – на 53 % по сравнению с исходными данными (до назначения препарата). Перед инициированием начала половой жизни после операции больным проводили УЗДГ сосудов полового члена, по данным которой отмечалось улучшение кровотока по кавернозным артериям. Средневзвешенное возрастание скорости кровотока в кавернозных артериях на фоне терапии препаратом Динамико Лонг (тадалафил) составило 64 % через 1 мес наблюдения (рис. 8).

На фоне терапии препаратом Динамико Лонг (тадалафил) увеличилась степень прироста площади кавернозных тел полового члена, что отражает клиническое улучшение (рис. 9).

Большое внимание мы уделяли топической диагностике и достоверности получения результатов. Так, при проведении фармакокавернозографии в обязательном порядке проводили дополнительную перфузию кавернозных тел физиологическим раствором для достижения ригидной стадии эрекции ER5, и рентгенологическая оценка результата осуществлялась только в этом случае.

С целью снижения инвазивности и исключения открытого этапа операции при проксимальном типе патологического венозного дренажа кавернозных тел у 12 больных имплантировали внутрисосудистые спирали билатерально в венозные коллекторы перипростатического сплетения через односторонний трансфеморальный доступ. Эффект был клинически значимым, что принципиально отличает данный метод от предложенных ранее [4] (рис. 10, 11).

Особенностью данного метода является возможность из одного пункционного доступа проводить коррекцию вен перипростатического венозного сплетения с обеих сторон, не прибегая к необходимости вскрытия передней стенки глубокой дорсальной вены. На 2-м этапе устанавливали внутрисосудистую спираль (рис. 12).

За время наблюдения выявлено 2 клинических рецидива через 1 и 4 мес после операции. Проведено дополнительное обследование и повторная МСКТ-фармакокавернозография, по данным которой в 1-м случае

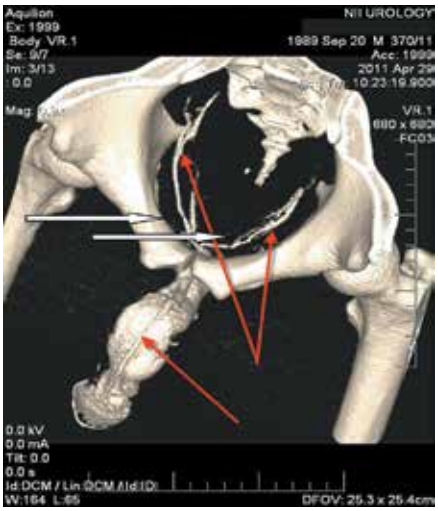


Рис. 10. *Динамическая мультиспиральная компьютерная томография кавернозных тел с контрастированием (фармакокавернозография). Проксимальный венозный дренаж (указан стрелками) у больного Ф., 34 года; 5-я стадия эрекции*

Fig. 10. *Dynamic spiral contrast-enhanced computed tomography of the cavernous bodies (pharmaco-cavernosography). Proximal venous drainage (indicated by arrows) in patient F., 34 years old; 5th erection stage*

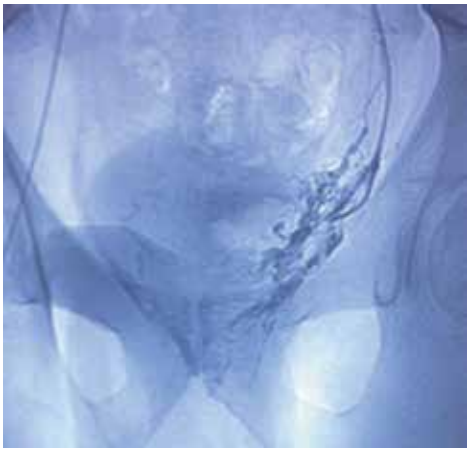


Рис. 11. *Трансфеморальная суперселективная флебография перипростатического венозного сплетения слева*

Fig. 11. *Transfemoral superselective phlebography of the periprostatic venous plexus on the left*

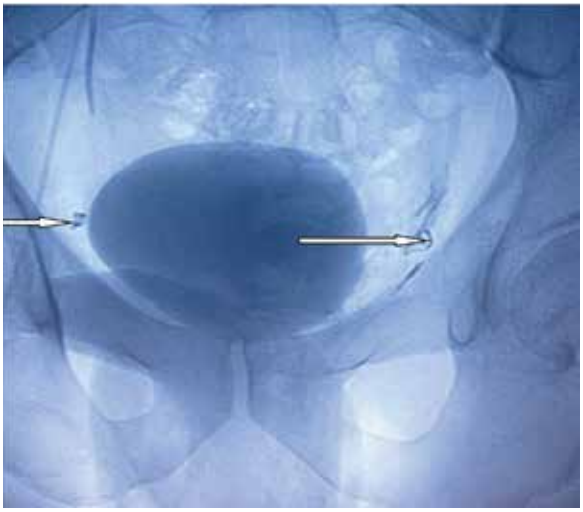


Рис. 12. *Установка внутрисосудистых спиралей через трансфеморальный доступ*

Fig. 12. *Installation of intravascular helices through transfemoral access*

обнаружена незначительная дислокация спирали, во 2-м случае – ложный местный локальный рецидив во вновь открывшихся венозных сосудах проксимального направления магистрального типа. Выполнены в 1-м случае повторная рентгеноэндоваскулярная операция в объеме склеротерапии рецидивных дренирующих вен полового члена, во 2-м случае – открытая операция по редукции венозного оттока полового члена. Эти пациенты были сексуально реабилитированы.

У 38 больных, прооперированных с использованием рентгеноэндоваскулярных методов, не выявлено показаний для установки фаллопротеза в послеоперационном периоде и во время дальнейшего динамического наблюдения.

Заключение

Формирующееся высокотехнологичное междисциплинарное направление медицины – ангиоурология – требует слаженной работы команды специалистов. Они должны обладать высоким уровнем знаний в области применения лучевых трехмерных визуализирующих методов, большим исследовательским потенциалом, опытом в чрескатетерной хирургии, а также уметь оценивать надежность и безопасность представленных на рынке эмболизирующих материалов.

Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов приступила к формированию таких конкурентоспособных команд специалистов, проводя междисциплинарные хирургические школы в крупных регионах России и странах СНГ. В них компетентное партнерство профессионалов обеспечивает реальное улучшение качества жизни пациентов.

Одним из векторов прогресса этого направления медицины будет развитие гибридных технологий визуализации и хирургии. Требуется продолжение исследований васкулогенных нарушений эрекции с целью разработки операции, наиболее эффективно ликвидирующей патологический венозный дренаж кавернозных тел полового члена.

Постоянный мониторинг и координирующие взаимодействия с рентгеноэндоваскулярными хирургами направлены на оценку отдаленных результатов оперативного лечения у такого молодого и весьма уязвимого контингента пациентов, как больные с васкулогенной ЭД. Описанные методы позволяют обеспечить достаточно эффективную сексуальную реабилитацию больных с ЭД, что значительно снижает необходимость в фаллоэндопротезировании.

Появление нового ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа Динамико Лонг для терапии ЭД позволяет сделать сексуальную жизнь пациента полноценной на этапе ее возобновления – реабилитации после длительной вынужденной паузы, связанной с хирургическим лечением ЭД. Наши исследования показали, что эффективность тадалафила основана в том числе на увеличении артериальной перфузии каверн и их функциональной площади. Применение тадалафила открывает новые перспективы для восстановления копулятивного цикла и улучшения качества жизни больных с ЭД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kawanishi Y., Izumi K., Muguruma H. et al. Three-dimensional CT cavernosography: reconsidering venous ligation surgery on the basis of the modern technology. BJU Int 2011;107(9):1442–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09644.x. PMID: 20868388.
2. Ghafoori M., Varedi P., Alavi M. et al. CT cavernosography: a new method for evaluating venous incompetence in impotent patients. Iran J Radiol 2010;7(3):171–4.
3. Курбатов Д.Г., Кузнецкий Ю.Я., Китаев С.В., Брусенский В.А. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике веногенной эректильной дисфункции. Андрология и генитальная хирургия 2005;(4):28–33. [Kurbatov D.G., Kuznetsky Yu.Ya., Kitaev S.V., Brusensky V.A. Magnetic resonance imaging in the diagnostics of venogenic erectile dysfunction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2005;(4):28–33. (In Russ.)].
4. Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Ситкин И.И. Новая технология в хирургии патологического дренажа кавернозных тел. Андрология и генитальная хирургия 2013;(1):15–21. [Kurbatov D.G., Lepetukhin A.E., Dubskiy S.A., Sitkin I.I. New technology in surgery abnormal venous drainage of the corpora cavernosa. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2013;(1):15–21. (In Russ.)].
5. Кротовский Г.С., Учкин И.Г., Забельская Т.Ф. и др. Выбор метода лечения васкулогенной эректильной дисфункции. Андрология и генитальная хирургия 2000;(1):57–8. [Krotovskiy G.S., Uchkin I.G., Zabel'skaya T.F. et al. The choice of treatment of vasculogenic erectile dysfunction. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2000;(1):57–8. (In Russ.)].
6. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Version 7. American College of Radiology, 2010.
7. Barrett B.J., Katzberg R.W., Thomsen H.S. et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. Invest Radiol 2006;41(11):815–21. DOI: 10.1097/01.rli.0000242807.01818.24. PMID: 17035872.
8. Kuhn M.J., Chen N., Sahani D.V. et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. AJR Am J Roentgenol 2008;191(1):151–7. DOI: 10.2214/AJR.07.3370. PMID: 18562739.
9. Sutton A.G., Finn P., Campbell P.G. et al. Early and late reactions following the use of iopamidol 340, iomeprol 350 and iodixanol 320 in cardiac catheterization. J Invasive Cardiol 2003;15(3):133–8. PMID: 12612387.
10. Bellin M.-F., Stacul F., Webb J.A. et al. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. Eur Radiol 2011;21(11):2305–10. PMID: 21779853. DOI: 10.1007/s00330-011-2200-9.
11. Ballerini L., Bsrbaresi F., Binaghi G. et al. Iopamidol in cardioangiography: a retrospective, multicentre study. Part I. Adult patients. Int J Card Imaging 1992;8(1):35–43. PMID: 1619303.
12. Хинман Ф. Оперативная урология: атлас. М.: Гэотар-Мед, 2001. 1192 с. [Hinman's Atlas of Urologic Surgery. Moscow: Geotar-med, 2001. 1192 p. (In Russ.)].
13. Sontag A., Ni X., Althof S.E., Rosen R.C. Relationship between erectile function and sexual self-confidence: a path analytic model in men being treated with tadalafil. Int J Impot Res 2014;26(1):7–12. DOI: 10.1038/ijir.2013.31. PMID: 23864107.
14. Динамико Лонг. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d87922e-7710-4b5b-a490-ea44b0d31737&t= [Dinamiko Long. State register of medicines. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d87922e-7710-4b5b-a490-ea44b0d31737&t= (In Russ.)].
15. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Тополянский А.В., Сегал А.С. Эректильная дисфункция. Лечащий врач 2003;(7):54–60. [Vertkin A.L., Pushkar' D.Yu., Topolyansky A.V., Segal A.S. Erectile dysfunction. Lechashchiy vrach = Attending Physician 2003;(7):54–60. (In Russ.)].
16. Paduch D.A., Bolyakov A., Polzer P.K., Watts S.D. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. BJU Int 2013;111(2):334–43. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11656.x. PMID: 23356749.

Вклад авторов

О.Б. Жуков: разработка дизайна исследования, обследование и отбор пациентов, выполнение операций, наблюдение пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, оценка результатов проведенного оперативного лечения, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.Э. Васильев: ассистирование на рентгенэндоваскулярных операциях, выполнение контрольных рентгенэндоваскулярных исследований;

М.Б. Жуматаев: участие в обследовании и наблюдении отдельных пациентов; участие в оценке результатов проведенного оперативного лечения, редактирование переводной версии резюме.

Authors' contributions

O.B. Zhukov: development of study design, assessment and selection of patients, surgical treatment, follow-up at early and delayed postoperative period, assessment of outcomes of performed surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.E. Vasilyev: assistance in interventional operations, performance of control X-ray endovascular procedures;

M.B. Zhumataev: involvement in assessment and observation of some patients; involvement in assessment of outcomes of performed surgical treatment, editing of translated abstract.

ORCID авторов
О.Б. Жуков: https://orcid.org/0000-0003-3872-5392
А.Э. Васильев: https://orcid.org/0000-0001-6550-1939
М.Б. Жуматаев: https://orcid.org/0000-0003-1840-6511
ORCID of authors
O.B. Zhukov: https://orcid.org/0000-0003-3872-5392
A.E. Vasilyev: https://orcid.org/0000-0001-6550-1939
M.B. Zhumataev: https://orcid.org/0000-0003-1840-6511

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: 10.04.2018. **Принята к публикации:** 02.05.2018.
Article received: 10.04.2018. **Accepted for publication:** 02.05.2018.

Современные аспекты диагностики и лечения преждевременной эякуляции. Междисциплинарный урологический консилиум

О.Б. Жуков[1, 2], Н.Д. Кибрик[3], Л.И. Астафьева[4], А.Э. Васильев[5]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[2]Европейский медицинский центр; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;
[3]Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, 107076 Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10;
[4]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр., 4

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

В статье рассмотрены основные аспекты диагностики и лечения преждевременной эякуляции в рамках междисциплинарного подхода – с привлечением данных психологии, урологии, андрологии, эндокринологии, неврологии. Проанализированы возможности терапии данного заболевания с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, позволяющих увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения в 3,0–3,5 раза.

***Ключевые слова:** преждевременная эякуляция, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты, лечение, диагностика*

***Для цитирования:** Жуков О.Б., Кибрик Н.Д., Астафьева Л.И., Васильев А.Э. Современные аспекты диагностики и лечения преждевременной эякуляции. Междисциплинарный урологический консилиум. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):69–81.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-69-81

Premature ejaculation: current aspects on diagnosis and treatment. Interdisciplinary urological concilium

O.B. Zhukov[1, 2], N.D. Kibrik[3], L.I. Astafyeva[4], A.E. Vasilyev[5]

[1]RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[2]European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;
[3]Psychiatry Moscow Research Institute – branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia; Build. 10, 3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russia;
[4]N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;
[5]National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovskiy Drive, Moscow 125167, Russia

The article deals with the main aspects of the diagnosis and treatment of premature ejaculation in the framework of an interdisciplinary approach – involving data of psychology, urology, andrology, endocrinology, neurology. The possibilities of therapy of this disease with the use of selective serotonin reuptake inhibitors, allowing to increase the time of intravaginal delay of ejaculation by 3.0–3.5 times, are analyzed.

***Key words:** premature ejaculation, selective serotonin reuptake inhibitors, antidepressants, treatment, diagnosis*

***For citation:** Zhukov O.B., Kibrik N.D., Astafyeva L.I., Vasilyev A.E. Premature ejaculation: current aspects on diagnosis and treatment. Interdisciplinary urological concilium. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):69–81.*

Введение

Динамическую последовательность копулятивного цикла мужчины с включением всех функциональных элементов можно представить наглядно в виде кривой (рис. 1).

Здоровому мужчине свойствен некоторый исходный уровень сексуальной готовности, который впервые возникает в период полового созревания и сохраняется на протяжении всей жизни. Этот исходный уровень, как правило, даже не осознается, так как в условиях

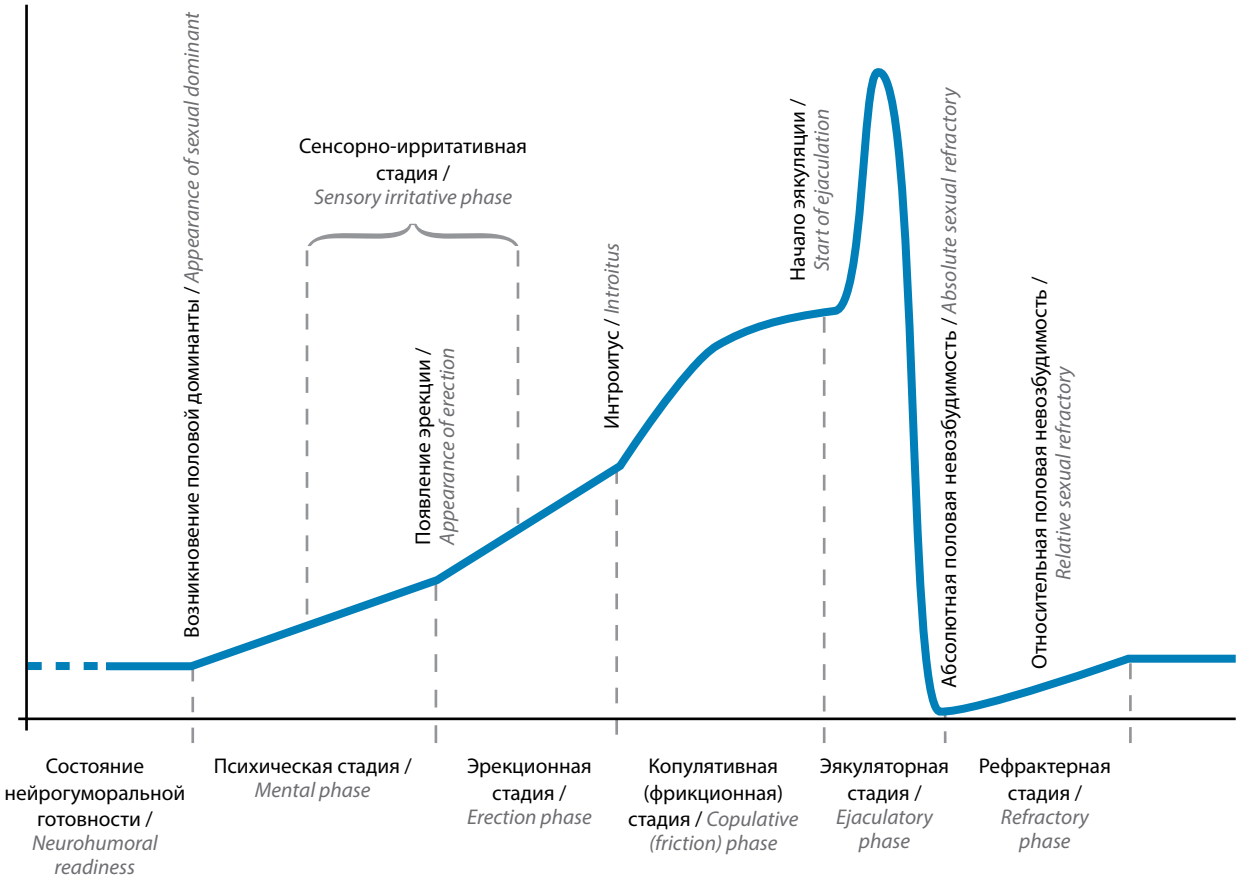


Рис. 1. *Типовая кривая копулятивного цикла мужчины*

Fig. 1. *Standard copulative cycle of men*

повседневной жизни не имеет специфического сексуального оттенка и субъективно воспринимается как состояние физиологического комфорта. На рис. 1 этот период обозначен как состояние предварительной нейрогуморальной готовности. Непосредственно за ним следует первая, психическая стадия копулятивного цикла, началом которой является момент возникновения половой доминанты, т. е. осознания полового желания, направленного на конкретный сексуальный объект. В реализации этой стадии используется направленное речевое воздействие, которое затем подкрепляется тактильными раздражениями. Если развертывание копулятивного цикла происходит мотивированно и без помех, то возникает эрекция центрального генеза. Совокупность аудиовизуальных импульсов из лобной и височной коры больших полушарий попадает в подкорковые центры, где ключевую роль в регулировании эрекции играет гипоталамус. На роль центра эрекции претендует медиальная преоптическая область гипоталамуса. Низкие концентрации дофамина, возбуждая D_1-рецепторы МПО, стимулируют парасимпатическую нервную систему и вызывают эрекцию. Благодаря окситоцинергической связи координируется деятельность вегетативных спинномозговых центров. В парасимпатическом отделе контроль за высвобождением основного медиатора эрекции – оксида азота – в неадренергических и нехолинергических нейронах принадлежит ферменту нейрональной NO-синтазе, опосредованно ответственной за сосудистый эректильный ответ. Наши исследования центров эрекции в головном мозге по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (рис. 2) (в рамках диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук) подтверждают соподчиненное регулирование центральных механизмов [1].

Когда эрекция используется для интроитуса, начинаются копулятивные фрикции, определяющие начало следующей стадии – копулятивной, или фрикционной. Интенсивность нервного возбуждения продолжает нарастать, как показано на рис. 1, сначала круто, а затем несколько уплощаясь (это следствие феномена сенсорного насыщения). После продолжающейся суммации фрикций наступает резкое возрастание остроты сексуального возбуждения, совпадающее во времени с эякуляцией.

Эякуляция (семяизвержение), как и эрекция, является рефлекторным актом, но более сложным. В 1-й фазе эякуляции сперма выделяется и перемещается

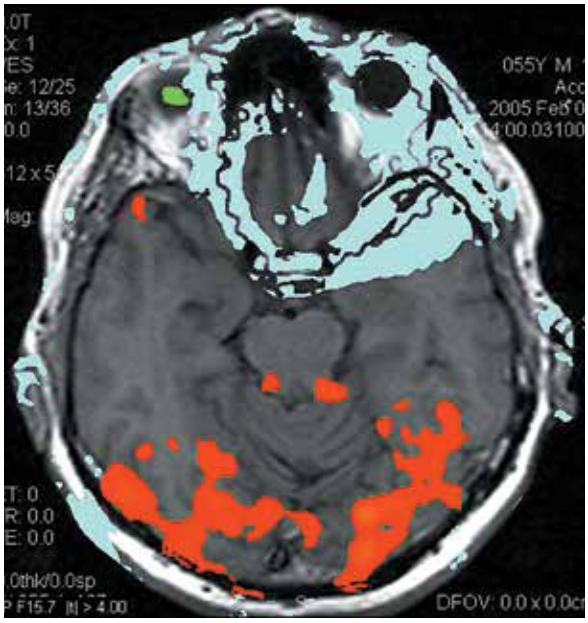


Рис. 2. *Магнитно-резонансная томография. Появление зон активности в гипоталамусе, теменных долях головного мозга в ответ на зрительные раздражители*

Fig. 2. *Magnetic resonance imaging. Emergence of activity in the hypothalamus and parietal lobes of the brain in response to visual stimuli*

в предстательную часть уретры. Это происходит непроизвольно под действием импульсов, следующих из сегментов Th_{12}–L_4 спинного мозга по ветвям симпатического ствола (*rami communicantes*) и *nn. hypogastrici*, через нижний брыжеечный узел и подчревное сплетение. Постганглионарные волокна распределяются по всем семявыносящим протокам. Поступление секрета в простатическую часть уретры, стимулируя парасимпатическую (S_2–S_4, *nn. erigentes*, внутренние половые нервы и интрамуральные сплетения) и симпатическую иннервацию, вызывает 2-ю фазу – выбрасывание эякулята в результате сокращения гладкой мускулатуры семенных пузырьков, предстательной железы и поперечно-полосатой мускулатуры (*m. constrictor urethrae, mm. bulbo-* и *ischio-cavernosi*), вовлекающей мускулатуру тазового дна.

Вслед за эякуляцией происходит спад нервного возбуждения, в большинстве случаев до субнормальных величин, наступает заключительная, рефрактерная стадия копулятивного цикла [2, 3]. На рис. 1. видно, что рефрактерная стадия делится на 2 подстадии – абсолютной и относительной невозбудимости. Это вызвано тем, что состояние постэякуляторной рефрактерности отличается широкой вариантностью, определяемой индивидуально-конституциональными, возрастными и ситуационными моментами. У некоторых мужчин рефрактерная стадия настолько замаскирована, что они способны производить повторные половые акты, не извлекая половой член после первых эякуляций; у большинства же мужчин зрелого возраста после эякуляции наступает период абсолютной половой невозбудимости, в течение которого никакие воздействия не способны вызвать эрекцию. Вслед за этим, однако, наступает период относительной половой невозбудимости, когда становится возможным вызвать эрекцию, а следовательно, и повторение полового акта. В этот период мужчина способен к сексуальному возбуждению только под влиянием интенсивных, форсированных воздействий. Посторгастическая невозбудимость получает свое объяснение в свете эволюционного развития. Тот факт, что у мужчины рефрактерность нарастает сразу по нескольким каналам (сексуальная анестезия кортикального генеза в виде безразличия к женским прелестям; ослабление эрекции; нарастание сенсорной гиперпатии при касании основной эрогенной зоны до степени протопатической чувствительности), нужно рассматривать с точки зрения биологической роли совокупления в процессе эволюции: это передача полноценного биологического материала [4].

К основным видам сексуальных расстройств у мужчин можно отнести снижение или отсутствие либидо (влечения), эректильную дисфункцию (ЭД) и нарушения эякуляции (семяизвержения). В своей клинической практике мы можем наблюдать пациентов с анэякуляцией и аноргазмией после локальной травмы головного мозга, с ретроградной эякуляцией после трансуретральной резекции предстательной железы. При периферических расстройствах иннервации у пациентов возникает затрудненная эякуляция, когда им требуется слишком долгая сексуальная стимуляция для семяизвержения, либо болезненная эякуляция.

Однако чаще всего врач-клиницист сталкивается с преждевременной эякуляцией (ПЭ), которая возникает при минимальной сексуальной стимуляции до, во время или через короткий промежуток времени после интроекции [5].

По данным Международного общества сексуальной медицины (International Society for Sexual Medicine), основными диагностическими критериями ПЭ являются неспособность задержать эякуляцию, быстрая эякуляция (время наступления семяизвержения): до интроекции (*ejaculatio ante portas*), во время коитуса (*ejaculatio praecox*); отрицательные психоэмоциональные последствия для обоих партнеров [6, 7].

Согласно общепринятому определению, ПЭ – это врожденное или приобретенное стойкое (возникающее постоянно или практически при каждом половом акте, часто пожизненное) неконтролируемое семяизвержение до, во время или в течение 1–3 мин после введения полового члена во влагалище, сопровождающееся негативными последствиями для пациента (стресс, беспокойство, отказ от половых отношений) и отсутствием удовлетворения женщины.

В настоящее время ПЭ является наиболее распространенным сексуальным нарушением, возникающим

у 30–40 % сексуально активных мужчин. У 75 % мужчин в некоторые моменты жизни наблюдаются подобные нарушения полового акта, которые носят эпизодический или единичный характер. В отличие от ЭД, частота которой увеличивается с возрастом, ПЭ часто страдают мужчины молодого и среднего возраста.

По данным F. Montorsi [8] и H. Porst и соавт. [9], среднее время полового акта составляет 7 мин: 1–3 мин – «слишком мало» для большинства респондентов, от 3 до 7 мин – «самое адекватное время», от 7 до 10 мин – «желанное время», от 10 до 30 мин – «слишком долгое».

Продолжительность полового акта установлена на основании нескольких контролируемых клинических исследований, согласно которым у мужчин с врожденной ПЭ в 80–90 % случаев она наступает в течение 60 с, а у остальных 10–20 % – в течение 3 мин [10].

Средний временной интервал между интроекцией и эякуляцией составляет 5,4 мин (0,55–44,1 мин), с возрастом он уменьшается [10]. Его значение варьирует в зависимости от местных, региональных, культурных, религиозных и политических особенностей.

Различают ситуационную, или избирательную (зависящую от специфических обстоятельств, связанных с женщиной) и постоянную, или абсолютную ПЭ. Классификация ПЭ по периоду возникновения включает первичную (врожденную), наблюдаемую с самого начала половой жизни, и вторичную (приобретенную), диагностируемую при наличии в анамнезе указаний нормальную продолжительность эякуляции на каком-то этапе жизни [10, 11].

Причинами ПЭ могут быть психологические, нейробиологические, эндокринные и андрологические (воспалительные заболевания мочеполовой системы, патологические изменения уздечки полового члена, ЭД) нарушения. Чаще всего в основе первичной ПЭ лежат нейрогенные нарушения: гиперчувствительность головки полового члена или повышенная возбудимость эякуляторного центра. Так, одной из причин возникновения первичной ПЭ является дисрегуляция церебрального серотонина, что заложено в основу нейробиологической теории.

Причины вторичной ПЭ: воспалительный процесс (простатит, колликулит, везикулит), ЭД, психогенные расстройства, гормональные нарушения (гипертиреоз). Сочетание ПЭ с ЭД встречается в 25–30 % случаев мужских сексуальных расстройств [12, 13].

ПЭ может развиваться в рамках невротических расстройств при резидуально-органическом поражении головного мозга и быть связана с астеническим состоянием и низким порогом возбудимости эякуляторного рефлекса. Г.С. Васильченко [7] считал, что у данных больных поражаются именно парацентральные дольки коры головного мозга, где находятся кортикальные центры обеспечения половой функции. Данный вариант эякуляторного расстройства был назван синдромом парацентральных долек.

Возникшая в начале половой жизни или при ее дисритмии ПЭ также может закрепиться по механизму тревожного ожидания неудачи. При этом переживания и тревожность, возникающие в ситуации интимной близости, сопровождаются повышением тонуса симпатической нервной системы как реакцией на стресс, что и ускоряет 1-ю фазу выброса эякулята. Следует отметить, что ПЭ может быть обусловлена побочным действием некоторых лекарственных средств (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов и др.) [14]. Периферические механизмы действия психотропных средств связаны с их влиянием на вегетативную нервную систему, которая регулирует сексуальные реакции (эрекцию, эякуляцию, лубрикацию и оргазм). Холинолитическая их активность вызывает эректильные и оргазмические нарушения, адренергическая блокада – приапизм и эякуляторные расстройства. ПЭ наиболее характерна для невротических состояний с преобладанием страха и тревоги. Напряженная подготовка к половому акту с предварительными эротическими представлениями может привести к тому, что прикосновений к женщине оказывается достаточно для наступления эякуляции. Формированию коитофобии способствуют нарастающая от неудачи к неудаче фиксация на ускоренной эякуляции (по типу ожидания все с большим снижением настроения в ожидании очередного «провала»). Нередко мысли о возможном преждевременном семяизвержении в начале полового акта приводят сразу же к его наступлению.

Для больных неврастенией характерна связь сексуальных нарушений с общеневротической симптоматикой, при которой сексуальные отношения дезактуализируются, урежаются попытки интимной близости, вплоть до их прекращения. Осознание факта сексуальной несостоятельности приводит к фиксации на сексуальных проявлениях. Происходит смещение акцента с невротических симптомов на сексуальные расстройства. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты идут на редкие половые контакты из-за чувства долга по отношению к женщине, чтобы избежать обид и упреков с ее стороны, что еще больше дестабилизирует половую функцию. Снижение сексуальной активности вызывает неудовлетворенность женщины, что приводит к конфликту в интимно-личностных отношениях. Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, усугубляет ухудшения в сексуальной сфере и тем самым создает новые препятствия для нормализации половой функции. Происходит дальнейшее утяжеление состояния пациента с вовлечением других половых функций. На этом фоне пациенты отмечают также нарушение эрекции, эякуляции и бледность оргастических ощущений. По мере своего развития

сексуальное расстройство быстро занимает у всех больных ведущее место в структуре невроза и усугубляет его течение вследствие дополнительной психотравматизации. Указанные нарушения способствуют более легкой невротической фиксации пациентов на сексуальной сфере.

При астенических расстройствах легкой степени ПЭ вначале будет единственной сексуальной патологией, а при присоединении патологической фиксации и тревожных опасений возникают и нарушения эрекции.

В клинической картине резидуально-органического психического расстройства (так называемого синдрома парацентральных долек) помимо ПЭ обнаруживается церебрастеническая симптоматика. Выявление патологических неврологических рефлексов (признаков избирательного вовлечения пирамидной иннервации дистальных отделов ног в виде инверсии рефлексогенных зон ахилловых рефлексов, избирательного снижения подошвенных рефлексов, нарушения глазодвигательной иннервации в виде анизокории), ночного энуреза в анамнезе подтверждает органический генез сексуального расстройства.

Сексуальные дисфункции у больных с резидуально-органическими психическими нарушениями возникают преимущественно в начале половой жизни и проявляются ПЭ без существенного удлинения фрикционной стадии даже при повторных актах с короткими интервалами. У лиц со слабой половой конституцией наблюдается феномен эякуляторной атаксии, проявляющийся тем, что при регулярной половой жизни продолжительность полового акта не увеличивается, а при повторных половых актах семяизвержение вообще может не наступить.

Эндокринные нарушения у пациентов с ПЭ являются недостаточно изученными. Известно, что мужская сексуальность и фертильность регулируются взаимодействием рилизинг-гормонов гипоталамуса, фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами гипофиза, а также тестостероном, который секретируется клетками Лейдига в яичках. Однако точные механизмы эякуляторной функции все еще остаются неизученными. Недавние исследования на больших популяциях показывают, что эндокринная система участвует также и в контроле эякуляторной функции [15].

Особая роль в патогенезе ПЭ отводится повышению функции щитовидной железы (гипертиреозу), а также нарушению секреции тестостерона и пролактина [10]. Гипертиреоз – состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. Наиболее частой причиной гипертиреоза является болезнь Грейвса, однако повышение уровня тиреоидных гормонов отмечается и при других патологических состояниях, в частности тиреотоксической фазе хронического аутоиммунного тиреоидита, подостром тиреоидите, при передозировке препаратов тиреоидных гормонов, амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе, а также редко встречающейся тиреотропин-продуцирующей аденомы гипофиза.

Исследования, проведенные на животных, указывают на тесную взаимосвязь между секрецией дофамина и серотонина и секрецией тиреоидных гормонов [16, 17]. В работах C. Carani и соавт. [18] и G. Corona и соавт. [19] показана значимая корреляция между приобретенной ПЭ и гипертиреозом у пациентов, которые обращаются к андрологам и сексопатологам. Было показано, что при эутиреозе частота приобретенной ПЭ снижалась с 50 до 15 %. Эти данные были подтверждены в ряде работ [15, 20–21]. Однако при обследовании большой когорты мужчин с ПЭ не было выявлено взаимосвязи с изменением уровня гормонов щитовидной железы.

К другим эндокринным причинам ПЭ можно отнести нарушение секреции пролактина и тестостерона. Пролактин участвует в регуляции половой функции у мужчин, влияет на образование мужских половых клеток. В избыточных количествах пролактин снижает секрецию тестостерона и нарушает сперматогенез. В серии из 2531 амбулаторного пациента с сексуальной дисфункцией показана ассоциация низкого содержания пролактина и симптомов ПЭ и тревоги [22]. Высокие уровни тестостерона коррелируют с ПЭ, в то время как низкие уровни – с задержкой семяизвержения [23]. Однако и гипопролактинемию, и относительно высокие уровни тестостерона нельзя рассматривать в качестве основных причин ПЭ. Взаимосвязь между этими гормональными нарушениями и ПЭ в настоящее время неясна и требует дальнейшего изучения.

Диагностика

Основными методами диагностики ПЭ являются анализ жалоб больного и сбор анамнеза, а также оценка длительности полового акта при помощи секундомера и анкетирование. Современные клинические рекомендации, сформированные Европейским обществом урологов (European Association of Urology), гласят, что диагностику ПЭ следует начинать с выявления анатомических особенностей, которые могут быть причиной заболевания. Применение опросников в рутинной клинической практике облегчает постановку точного диагноза. Отечественным урологам доступен валидированный опросник «Критерии преждевременного семяизвержения» («КриПС»), который отличается высокой чувствительностью и специфичностью, а точность полученных данных превышает 93 %.

При обследовании пациентов с расстройствами эякуляции и оргазма важно определить их причины, для чего обязательно оценивают состояние урогенитальной сферы, эндокринный статус, психоневрологические, личностные особенности и характер партнерской

ситуации. Необходим учет половой конституции и индивидуального стиля сексуального поведения, определяемого структурой личности. При клиническом обследовании выявляют клинические проявления психических и органических нарушений головного мозга, расстройств личности, соматических и эндокринных заболеваний. При сборе анамнеза рекомендовано анализировать темпы психосексуального развития. На ранних этапах обследования следует заподозрить синдром венозного полнокровия тазовых органов путем правильной оценки степени тазовой венозной болезни мужчин, которая может манифестировать синдромом ПЭ. Необходимо установить динамику возникновения и взаимосвязь сексуальной патологии с нарушениями других функций организма; тщательно исследовать уровень гормонов (тестостерона, эстрадиола, пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона, тироксина, кортизола) для уточнения роли эндокринных нарушений в возникновении ПЭ. Для выяснения первичной органической причины ПЭ целесообразно провести электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию головного мозга, для определения периферического генеза ПЭ –нейрофизиологическое обследование с уточнением латентности и скорости проведения импульса с головки полового члена.

На основании ряда клинических и параклинических данных возможно проведение дифференциальной диагностики для разграничения психогенной (включая расстройства, обусловленные психическими нарушениями) и органической форм ПЭ. Для психогенной формы характерно возникновение сексуального расстройства на фоне выраженных клинических проявлений психических нарушений, преобладание продолжительности психических нарушений над продолжительностью сексуального расстройства, возникновение расстройства оргазма и эякуляции на фоне конфликтных отношений в паре и других психотравмирующих ситуаций, наличие оргазма и эякуляции при самостимуляции, отсутствие органических нарушений в системах, обеспечивающих сексуальное функционирование (сосудистых, неврологических и эндокринных), подтвержденное результатами лабораторно-инструментальных методов исследования, избирательность (т. е. с одной партнершей мужчина может контролировать длительность полового акта, а с другой не в состоянии это делать) и рецидивирующий характер течения, улучшение сексуальной функции, наблюдаемое в процессе редукции психопатологической симптоматики на фоне психофармакотерапии, психотерапии и разрешения конфликтной ситуации в паре. Следует обратить внимание на установление нормальной продолжительности полового акта при регулярной половой жизни, значительное удлинение продолжительности полового акта при повторных актах.

Для органической формы характерно возникновение сексуального расстройства на фоне проявлений органического заболевания, при фармакогенных сексуальных дисфункциях – отсутствие ПЭ до приема препаратов и возникновение после начала их употребления, наличие эндокринной патологии и органической патологии головного мозга, гормональные нарушения и изменения в головном мозге, подтвержденные лабораторно-инструментальными данными, возникновение расстройства с самого начала половой жизни, тотальность и прогрессирующий характер течения, наблюдаются феномен эякуляторной атаксии (у лиц со слабой половой конституцией), улучшение сексуальной функции на фоне устранения или уменьшения проявлений органического заболевания.

Лечение

Терапия расстройств эякуляции носит комплексный характер. Лечебно-реабилитационные мероприятия включают психотерапевтическую работу, направленную на устранение причин, приведших к сексуальной дезадаптации. У больных с конфликтными отношениями в браке используются техники супружеской терапии, включающие пояснение и видоизменение характера коммуникаций между супругами, исследование и сопоставление взаимных ожиданий и разногласий в паре, сосредоточение супругов на наиболее значимых проблемах в отношениях и возможных путях их решения, изменение стиля поведения, т. е. обучение партнеров более эффективному взаимодействию. Тактика лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с ПЭ строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе обследования факторов, участвующих в ее формировании. В связи с этим основной акцент делается на психотерапии и фармакотерапии. У больных с ПЭ в рамках синдрома ожидания неудачи психотерапевтические мероприятия проводятся в сочетании с секстерапевтическими техниками («стоп-старт», «сжатие», «совершение фрикционных движений в такт с дыханием») и приемами, известными из древнеиндейских источников (неоднократное сжатие мускулатуры анального сфинктера, которое может сочетаться с одновременным выполнением нескольких круговых движений глазных яблок, совершаемых мужчиной во время фрикций на высоте полового возбуждения, либо энергичное надавливание пальцем женщины на промежность мужчины при приближении эякуляции). Больным с ПЭ в рамках неврастении помимо психотерапии и общеоздоровительных мероприятий (своевременный отдых, физические упражнения) назначается один из транквилизаторов (алпразолам, тофизопам, медазепам), антидепрессантов (пипофезин, пирлиндол) в сочетании с ноотропными средствами (пиритинол, гопантеновая кислота, холина альфосцерат). Длительность психофармакотерапии

определяется курабельностью состояния и колеблется от 1 до 2,5 мес.

В связи с тем, что сексуальные нарушения у больных резидуально-органическими психическими расстройствами (синдромом парацентральных долек) связаны с астенодепрессивной симптоматикой, обусловленной органическим поражением головного мозга, в качестве основного метода терапии используется фармакотерапия. Объем и спектр лекарственных средств определяются клинической картиной заболевания.

При наличии у больных с ПЭ выраженной церебрастенической симптоматики применяется одно из ноотропных средств (пирацетам, пиритинол, гопантеновая кислота, гамма-аминомасляная кислота, деанола ацеглумат) в сочетании с препаратами, улучшающими мозговое кровообращение (винпоцетин, циннаризин, экстракт листьев гинкго двулопастного). При недостаточной эффективности лечения для пролонгации полового акта ситуационно применяются антидепрессанты (кломипрамин, сертралин, пароксетин).

Перед назначением лечения необходимо устранение анатомо-функциональных причин, способствующих ПЭ.

При лечении ПЭ возможно применение аппликаций местно-анестезирующих средств, интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, оперативное лечение: френулотомия, денервирующие операции, имплантация (инъекции) геля гиалуроновой кислоты. Европейские коллеги рекомендуют в качестве терапии первой линии медикаментозную (табл. 1).

В 1973 г. впервые был описан эффект кломипрамина при ПЭ, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта, который обладал способностью блокировать обратный нейрональный захват 5-гидрокситриптамина. Первопроходцем стал H. Eaton, успешно применивший антидепрессанты в лечении пациентов с ПЭ (табл. 2).

В 90-х годах XX в. появились селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). В 2013 г. в России зарегистрирован препарат Прилиджи, но он так и не поступил в продажу до окончания патентной защиты. В 2016 г. в России прошел регистрацию официальный дженерик дапоксетина – Примаксетин® (АО ФП «Оболенское», Россия). В 2017 г. он поступил в продажу.

Примаксетин® – единственный доступный в России лекарственный препарат дапоксетина. Рекомендуемая начальная доза для всех пациентов составляет 30 мг. При неэффективности данной дозировки и отсутствии побочных эффектов (или наличии только клинически незначимых) доза может быть увеличена до 60 мг по согласованию с лечащим врачом. Применение Примаксетина® в дозе 30 или 60 мг увеличивает

Таблица 1. *Ключевые рекомендации Европейского общества урологов по лечению преждевременной эякуляции (2017)*

Table 1. *European Association of Urology recommendations on the treatment of premature ejaculation (2017)*

Рекомендации Recommendations	**Степень доказательности** Level of evidence	**Степени рекомендованности** Class of recommendation
Эректильную дисфункцию и другие сексуальные нарушения или инфекции мочеполовой системы следует лечить в первую очередь Erectile dysfunction and other sexual disorders or infections of the genitourinary system should be first treated	2a	B
Фармакотерапию следует использовать в качестве первой линии лечения первичной преждевременной эякуляции Pharmacotherapy should be used as a first-line treatment for primary premature ejaculation	1a	A
Местные анестетики являются реальной альтернативой оральных селективных ингибиторов обратного захвата серотонина Local anesthetics are a real alternative to oral selective serotonin reuptake inhibitors	1b	A
Трамадол можно использовать по требованию в качестве альтернативы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина Tramadol can be used on demand as an alternative to selective serotonin reuptake inhibitors	2a	B
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа не следует применять у пациентов с преждевременной эякуляцией без эректильной дисфункции Type 5 phosphodiesterase inhibitors should not be used in patients with premature ejaculation without erectile dysfunction	3	C
Поведенческую терапию в комбинации с фармакологическим лечением следует использовать в терапии приобретенной преждевременной эякуляции Behavioral therapy in combination with pharmacotherapy should be used in the treatment for acquired premature ejaculation	3	C

Таблица 2. *Дозировка и эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при преждевременной эякуляции*

Table 2. *Dosage and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation*

Препарат Medicine	Дозировка при постоянном назначении Dosage for continuous administration	Дозировка при приеме «по требованию» Dosage for on-demand administration	Эффективность при постоянном назначении Efficacy of continuous administration	Эффективность при приеме по требованию Efficacy of on-demand administration
Кломипрамин Clomipramine	25–50 мг/сут 25–50 mg/day	25 мг за 4–24 часа до коитуса 25 mg 4–24 hours pre-intecourse	Увеличение ВИЗС до 6 раз Up to 6-fold increase in IELT	Увеличение ВИЗС до 4 раз Up to 4-fold increase in IELT
Флуоксетин Fluoxetine	5–20 мг/сут 5–20 mg/day	–	Увеличение ВИЗС до 5 раз Up to 5-fold increase in IELT	–
Сертралин Sertraline	20–200 мг/сут 20–200 mg/day	50 мг за 4–8 часов до коитуса 50 mg 4–8 hours pre-intecourse	Увеличение ВИЗС до 5 раз Up to 5-fold increase in IELT	Увеличение ВИЗС до 4 раз Up to 4-fold increase in IELT
Пароксетин Paroxetine	10–40 мг/сут 10–40 mg/day	20 мг за 3–4 часа до коитуса 20 mg 3–4 hours pre-intecourse	Увеличение ВИЗС до 11,6 раз Up to 11.6-fold increase in IELT	Увеличение ВИЗС до 1,4 раз Up to 1.4-fold increase in IELT

Примечание. *ВИЗС – время интравагинальной задержки семяизвержения.*
Note. *IELT – intravaginal ejaculation latency time.*

продолжительность полового акта до 3 раз. Примаксетин® имеет наибольшую эффективность и лучший профиль безопасности среди СИОЗС, применяемых для лечения пациентов с ПЭ.

Фармакологические свойства препарата были подтверждены исследованием биоэквивалентности (рис. 3).

Применение дапоксетина по требованию сводит к минимуму риск синдрома отмены и связанных с данным синдромом нежелательных реакций [13, 14].

К основным побочным эффектам при приеме дапоксетина относятся тошнота, головокружение, головная боль, диарея. Дапоксетин несовместим с алкоголем. Препарат противопоказан при выраженной сердечной недостаточности, нарушениях проводимости, наличии искусственного водителя ритма, тяжелой ишемической болезни сердца и заболеваниях его клапанов, а также при тяжелой почечной и печеночной недостаточности и приеме любых психотропных препаратов.

Быстрая реабсорбция (T_{max} 1,5 ч) и экскреция (95 % клиренс через 24 ч) – основные отличительные фармакологические свойства препарата, позволяющие безопасно назначать дапоксетин пациентам, страдающим всеми формами ПЭ (рис. 4). Эти свойства обусловлены наличием нафтильного компонента [5].

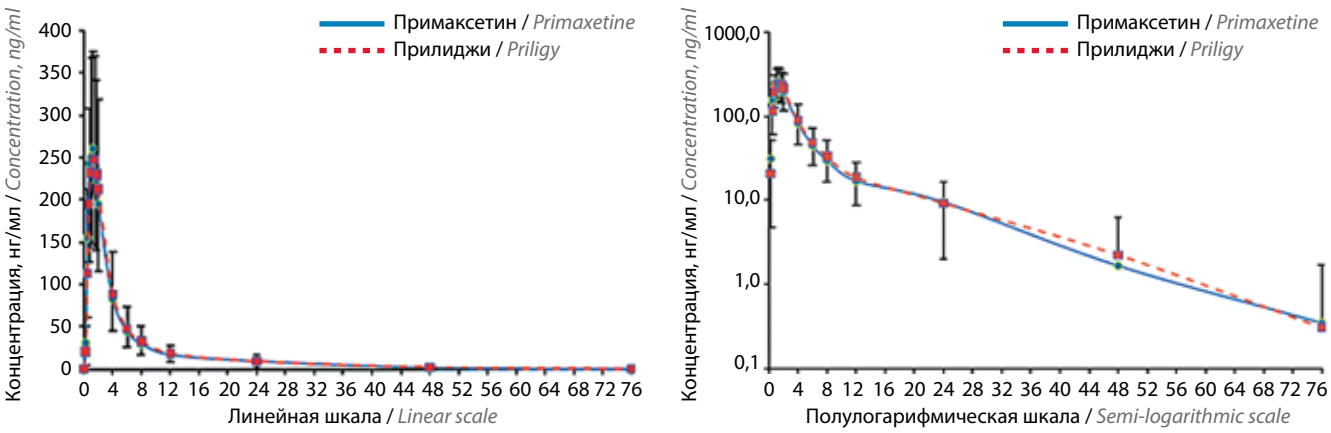


Рис. 3. *Динамика концентрации Примаксетина и Прилиджи в плазме крови*

Fig. 3. *The dynamics of the concentration of Primaxetine and Priligy in plasma*

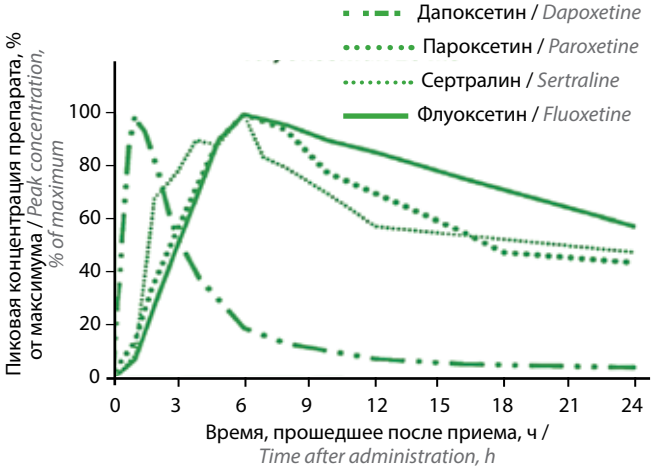


Рис. 4. *Фармакокинетика дапоксетина в сравнении с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина при однократном применении*

Fig. 4. *Pharmacokinetics of dapoxetine in comparison with other selective serotonin reuptake inhibitors in a single application*

Стоит отметить, что препарат может быть официально выписан врачом-урологом пациентам в возрасте от 18 до 64 лет.

Материалы и методы

Мы располагаем опытом коррекции ПЭ у 12 больных с различным механизмом происхождения заболевания (табл. 3). Средний возраст больных составил 36,0 ± 7,1 года.

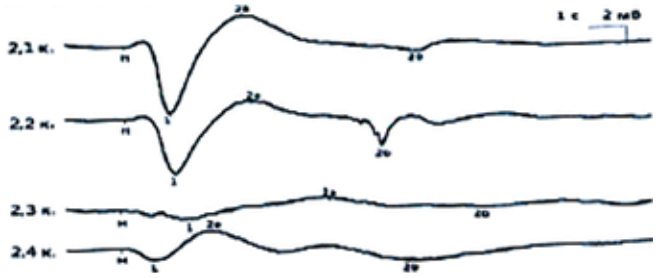
У 4 пациентов ПЭ имела первичный генез, у 8 – вторичный. При нейрофизиологическом обследовании у больных с первичной формой ПЭ отмечалось уменьшение латентности (времени прохождения импульса) с головки полового члена по сравнению с ладонями при кожном симпатическом потенциале на 0,2–0,3 м/с (норма до 0,1 м/с), что могло свидетельствовать о латентной нейропатии (рис. 5, 6).

Таблица 3. *Причины преждевременной эякуляции*

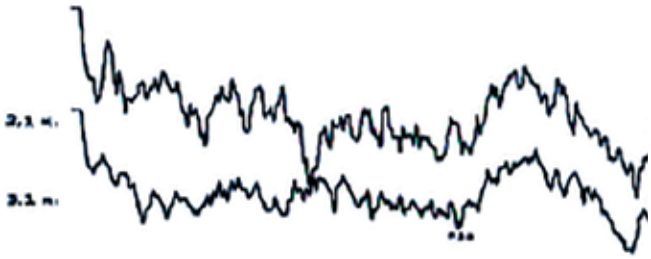
Table 3. *Causes of premature ejaculation*

Причина Cause	Частота, % Rate, %
Тазовая венозная болезнь Pelvic vein disease	35
Хронический простатит с исходом в везикулит, колликулит Chronic prostatitis with further progression into vesiculitis or colliculitis	28
Сахарный диабет, периферическая нейропатия Diabetes mellitus, peripheral neuropathy	22,8
Посттравматическая энцефалопатия с аноргазмией и /или преждевременной эякуляцией Posttraumatic encephalopathy with anorgasmia and/ or premature ejaculation	13
Остеохондроз поясничного и нижнегрудного отдела позвоночника с компрессией спинального нерва Osteochondrosis of the lumbar or lower thoracic spine with spinal nerve compression	10,8
Травма таза и промежности Pelvic or perineal trauma	6,5
Болезнь Пейрони Peyronie's disease	6,5

Кожный симпатический потенциал / *Cutaneous sympathetic potential*



Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы / *Short-latency somatosensory evoked potentials*



N	Отведение Lead	Латентность, с Latency, s	A1, мВ A1, mV	S1, с S1, s	A2, мВ A2, mV	S2a, с S2a, s	S2b, с S2b, s	Стимул, мА Stimulus, mA	Длит. стимула, мс Duration of the stimulus, ms
2,1 к.	Левая ладонь Left palm	1,48	4,550	1,100	6,59	1,79	4,22	10	0,1
2,2 к.	Правая ладонь Right palm	1,48	3,720	1,210	4,87	1,90	3,17	10	0,1
2,3 к.	Основание полового члена слева Base of the penis to the left	1,30	0,679	1,750	1,40	3,43	3,66	10	0,1
2,4 к.	Головка полового члена справа Head of the penis right	1,30	0,820	0,869	1,97	1,42	4,81	10	0,1

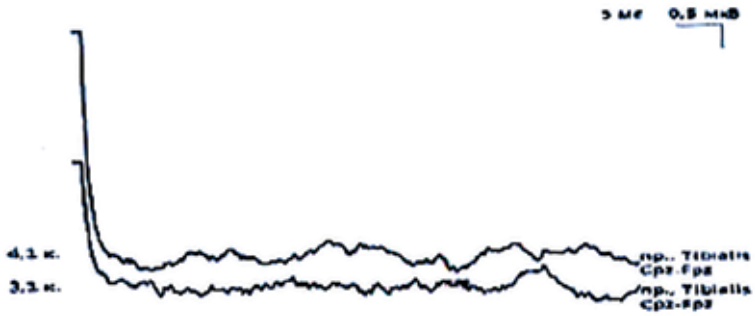
Рис. 5. *Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов у больного с преждевременной эякуляцией*

Fig. 5. *Somatosensory evoked potentials in patient with premature ejaculation*

Латентности / *Latency*

N	Отведение Lead	Компонент Component	Латентность, с Latency, s	Сторона стимула Stimulus side	Стимул, мА Stimulus, mA	Длительность стимула, мс Duration of the stimulus, ms
3,1 к.	Cpz–Fpz	P38	40,2	Левая Left	12	0,1

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы / *Short-latency somatosensory evoked potentials*



Латентности / *Latency*

N	Отведение Lead	Компонент Component	Латентность, с Latency, s	Сторона стимула Stimulus side	Стимул, мА Stimulus, mA	Длительность стимула, мс Duration of the stimulus, ms
4,1 к.	Cpz–Fpz	P38	40,7	Правая Right	12	0,1

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы / *Short-latency somatosensory evoked potentials*

Рис. 6. *Соматосенсорные вызванные потенциалы при стимуляции у того же больного. В норме потенциалы на головке полового члена и у основания не отличались по амплитуде*

Fig. 6. *Somatosensory evoked potentials after stimulation in the same patient. Normally, the potentials on the glans penis and at the base of the penis have equal amplitude*

При болезни Пейрони в некоторых случаях регистрировалось падение амплитуды вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП) в области головки, что позволило диагностировать гибель части вегетативных волокон, иннервирующих дистальные отделы полового члена.

Предварительное исследование не обнаружило зависимости латентности ВКСП ни от возраста, ни от роста пациентов.

Выявлено увеличение латентности ВКСП полового члена у пациентов с полинейропатией, особенно по сравнению с латентностью на ладони, что указывало на наличие нарушений именно в исследуемой области (что закономерно, поскольку ЭД являлась ведущей жалобой пациентов) (табл. 4).

Для определения чувствительности и достоверности метода нами проведено сравнение отношений латентностей ВКСП кисти и полового члена к росту у здоровых добровольцев и лиц с сахарным диабетом. Этот показатель отчетливо выше у пациентов с сахарным диабетом, несмотря на более длинный путь от центров вегетативной регуляции до полового члена, чем до ладоней.

Для выявления чувствительности метода соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) мы сравнили отношение латентности к росту у здоровых и больных с сахарным диабетом с признаками нейропатии нижних конечностей и без таковых (табл. 5). Отчетливо заметно превышение этих показателей у пациентов с нейропатией, что подтверждает высокую чувствительность метода.

Другой пример подтверждает, что сегментарная нейропатия является причиной ПЭ. Увеличение латентностей ССВП дорсального нерва на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника сочетается с протрузией диска L_5–S_1 и сужением корешковых отверстий этой области по данным ядерной магнитно-резонансной томографии позвоночника у больного Б. 40 лет со средней степенью компенсации ЭД в соответствии со значением международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function) (рис. 7, 8).

У всех больных время интравагинальной задержки семяизвержения составляло менее 1 мин (в среднем 52,3 ± 7,0 с). На этапе обследования назначен дапоксетин в дозе 30 мг за 1,5 ч до предполагаемого полового акта. Признаки диспепсии в виде тошноты возникли у 2 больных, что не заставило их прекратить прием препарата с целью коррекции ПЭ. Время интравагинальной задержки семяизвержения выросло в среднем до 3,7 ± 1,5 мин. Эти начальные данные позволяют нам надеяться на успешную медикаментозную коррекцию обеих форм ПЭ.

Таблица 4. *Сравнение латентных периодов вызванных кожных симпатических потенциалов кистей и полового члена у пациентов с полинейропатией (диабетической, неясного генеза, при рассеянном склерозе) и без таковой*

Table 4. *Comparing latency of evoked cutaneous sympathetic potentials from hands and penis in patients with polyneuropathy (diabetic, idiopathic, associated with multiple sclerosis) and without it*

Группа Group	Средний возраст Mean age	Среднее значение латентности на ладони (L_1) Mean latency in hands (L_1)	Среднее значение латентности на половом члене (L_2) Mean latency in penis (L_2)	L_1–L_2 (разница латентных периодов) (difference in latencies)
1-я (n = 10)	38,0 ± 11,9	1,60 ± 0,13	1,44 ± 0,13	157,9 ± 68,4
2-я (n = 5)	48,0 ± 5,6	1,60 ± 0,28	1,80 ± 0,19	–347,5 ± 148,2

Таблица 5. *Отношение латентности к росту у здоровых и больных с сахарным диабетом с признаками нейропатии нижних конечностей и без таковых, мс/см*

Table 5. *Latency to height ratio in healthy and diabetic patients with and without lower limb neuropathy, ms/cm*

Пациенты 20–30 лет Patients 20–30 years old		Пациенты 40–60 лет Patients 40–60 years old		Пациенты 20–60 лет с сахарным диабетом Patients 20–60 years old with diabetes	
N	с сахарным диабетом with diabetes	N	с сахарным диабетом with diabetes	без полинейропатии without neuropathy	с полинейропатией with neuropathy
0,22 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,27 ± 0,03	0,27 ± 0,03	0,28 ± 0,02

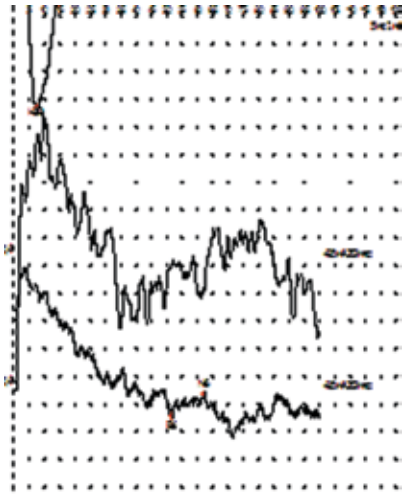


Рис. 7. *Соматосенсорные вызванные потенциалы с дорсального нерва. Замедление соматосенсорной афферентации в кору головного мозга*

Fig. 7. *Somatosensory evoked potentials from the dorsal nerve. Slowing of somatosensory afferentation to the cerebral cortex*

Рис. 8. *Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника как причина преждевременной эякуляции*

Fig. 8. *Lumbosacral osteochondrosis as a cause of premature ejaculation*

Обсуждение

Мы рассматриваем ПЭ как полиэтиологическое заболевание, основным симптомом которого является значительное сокращение времени интравагинальной экспозиции полового члена, что ведет к обеспокоенности мужчины состоянием своей эякуляторной функции, сексуальной неудовлетворенности партнерши и межличностным конфликтам в паре.

Нам представляется оправданной тактика, подразумевающая тщательное обследование больного для выявления прогноза заболевания и компенсации вторичных астенических расстройств.

Избыточная и не всегда патогенетически обоснованная активность врачей зачастую может приводить к необоснованным назначениям:

– анестезирующих средств (спреев, кремов), наносимых на головку полового члена, что может привести к расстройству эрекции;
– операций по денервации полового члена (иссечению ветвей полового нерва), которая также может нарушить эрекцию;
– введения гиалуроновой кислоты в область уздечки полового члена (данная методика может применяться при неэффективности других терапевтических

мероприятий, но может сопровождаться различными осложнениями);
– половых гормонов (при отсутствии гормональных нарушений);
– протезирования полового члена.

Кроме того, ошибочна терапия оргазмической дисфункции и ПЭ без учета основного заболевания и при отсутствии патогенетической терапии. Не следует забывать о необходимости доброжелательных партнерских отношений, которые позволят во многих случаях улучшить сексуальную функцию в паре за счет улучшения коммуникации.

Заключение

Наиболее перспективный метод коррекции всех форм ПЭ – применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, позволяющих увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения в 3–3,5 раза. Дапоксетин одобрен для лечения пациентов с ПЭ уже в 50 странах мира. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке единственный официально доступный препарат, содержащий дапоксетин, – это Примаксетин®. Его появление в клинической практике открывает перед отечественными врачами-урологами широкие перспективы в медикаментозном лечении пациентов с ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доморацкий В.А. Медицинская сексология и психотерапия сексуальных расстройств. М.: Академический проект, 2009. 280 с. [Domoratsky V.A. Medical sexology and psychotherapy of sexual disorders. Moscow: Academic proect, 2009. 280 p. (In Russ.)].
2. Каплан Х.С. Сексуальная терапия. М.: Класс, 2007. 152 с. [Kaplan Kh.S. Sexual therapy. Moscow: Klass, 2007. 152 p. (In Russ.)].
3. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Ткаченко А.А., Введенский Г.Е. Сексуальные расстройства. В кн.: Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей. Под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра, 2014. С. 494–540. [Kibrik N.D., Yagubov M.I., Tkachenko A.A., Vvedensky G.E. Sexual disorders. In: Rational pharmacotherapy in psychiatric practice: a guide for practitioners. Ed. by Yu.A. Alexandrovskiy, N.G. Neznanov. Moscow: Litterra, 2014. Pp. 494–540. (In Russ.)].
4. Кибрик Н.Д., Прокопенко Ю.П. Супружеская секс-терапия. М.: Книгоиздательство АБВ, 2015. 226 с. [Kibrik N.D., Prokopenko Yu.P. Conjugal sex therapy. Moscow: Knigoizdatel'stvo ABV, 2015. 226 p. (In Russ.)].
5. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими болезнями или нарушениями. В кн.: Психиатрия: Национальное руководство. Гл. ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 1008 с. [Kibrik N.D., Yagubov M.I. Sexual dysfunction, not caused by organic diseases or impairments. In: Psychiatry: National guidelines. Chief ed. Yu.A. Alexandrovskiy, N.G. Neznanov. 2nd ed., reworked and complemented. Moscow: Geotar-Media, 2018. 1008 p. (In Russ.)].
6. Мастерс У., Джонсон В., Колодни Р. Основы сексологии. М.: Мир, 1998. 702 с. [Masters W., Johnson V., Kolodny R. Basics of sexology. Moscow: Mir, 1998. 702 p. (In Russ.)].
7. Сексопатология. Справочник. Под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. 576 с. [Sexual pathology. Handbook. Ed. by G.S. Vasilchenko. Moscow: Meditsina, 1990. 576 p. (In Russ.)].
8. Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: a global regional perspective. J Sex Med 2005;2(suppl 2):96–102. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.20369.x. PMID: 16422795.
9. Porst H., Montorsi F., Rosen R.C. et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes(PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol 2007;51(3):816–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.004. PMID: 16934919.
10. Althof S.E., McMahon C.G., Waldinger M.D. et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). J Sex Med 2014;11(6):1392–422. DOI: 10.1111/jsm.12504. PMID: 24848686.
11. Ахвледиани Н.Д. Преждевременное семяизвержение: эпидемиология, факторы риска, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 381 с. [Ahvlediani N.D. Premature ejaculation: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment: dis.... of doctor of med. sciences. Moscow, 2012. 381 p. (In Russ.)].
12. Giuliano F., Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur Urol 2006;50(3):454–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.055. PMID: 16844284.
13. Pryor J.L., Althof S.E., Steidle C. et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. Lancet 2006;368(9539):929–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69373-2. PMID: 16962882.
14. Porst H., McMahon C.G., Althof S.E. et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. J Sex Med 2010;7(6):2231–42. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01820.x. PMID: 20412423.
15. Corona G., Jannini E.A., Lotti F. et al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. Int J Androl 2011;34(1):41–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01059.x. PMID: 20345874.
16. Carosa E., Di Sante S., Rossi S. et al. Ontogenetic profile of the expression of thyroid hormone receptors in rat and human corpora cavernosa of the penis. J Sex Med 2010;7(4 Rt 1):1381–90. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01701.x. PMID: 20141582.
17. Kulikov A.V., Maksyutova A.V., Ivanova E.A. et al. The effect of thyroidectomy on the expression of the mRNA of 5-HT2A serotonin receptors in the rat frontal cortex. Dokl Biochem Biophys 2002;383:116–8. PMID: 12058363.
18. Carani C., Isidori A.M., Granata A. et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(12):6472–9.

DOI: 10.1210/jc.2005-1135. PMID: 16204360.
19. Corona G., Petrone L., Mannucci E. et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. Eur Urol 2004;46(5):615–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.001. PMID: 15474272.
20. Cihan A., Demir O., Demir T. et al. The relationship between premature ejaculation and hyper-thyroidism. J Urol 2009;181(3):1273–80. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.150. PMID: 19185321.
21. Ozturk M.I., Koca O., Tuken M., Keles M.O., Ilktac A., Karaman M.I. Hormonal evaluation in premature ejaculation. Urol Int 2012;88:454–8.
22. Corona G., Mannucci E., Jannini E. et al. Hypoprolactinemia: A new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. J Sex Med 2009;6(5): 1457–66. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x. PMID: 19210705.
23. Corona G., Jannini E., Mannucci E. et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. J Sex Med 2008;5(8):1991–8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00803.x. PMID: 18399946.

Вклад авторов
О.Б. Жуков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, интеграция данных;
Н.Д. Кибрик: получение данных для анализа, обзор литературы по психологии;
Л.И. Астафьева: написание текста статьи, обзор литературы по эндокринологии;
А.Э. Васильев: участие в разработке дизайна исследования, оценка особенностей обследования больных со стороны сосудистых методов диагностики и лечения.
Authors' contributions
O.B. Zhukov: development of study design, article writing, data integration;
N.D. Kibrik: obtaining data for analysis, reviewing of publications on psychology;
L.I. Astafyeva: article writing, reviewing of publications on endocrinology;
A.E. Vasilyev: participation in development of study design, evaluation of the features of examination of patients by vascular methods of diagnosis and treatment.

ORCID авторов
О.Б. Жуков: https://orcid.org/0000-0003-3872-5392
Н.Д. Кибрик: https://orcid.org/0000-0003-4231-1862
Л.И. Астафьева: https://orcid.org/0000-0003-4480-1902
А.Э. Васильев: https://orcid.org/0000-0001-6550-1939
ORCID of authors
O.B. Zhukov: https://orcid.org/0000-0003-3872-5392
N.D. Kibrik: https://orcid.org/0000-0003-4231-1862
L.I. Astafyeva: https://orcid.org/0000-0003-4480-1902
A.E. Vasilyev: https://orcid.org/0000-0001-6550-1939

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: 15.04.2018 . **Принята к публикации:** 10.05.2018.
Article received: 15.04.2018. **Accepted for publication:** 10.05.2018.

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы

С.И. Гамидов[1, 2], Р.И. Овчинников[1], А.Ю. Попова[1, 2], В.В. Полозов[3], Н.П. Наумов[2], Н.Г. Гасанов[1]

[1]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

[3]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8

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

***Введение.** Не для всех патологических механизмов нарушений фертильности у мужчин разработаны в настоящее время корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает вопрос оценки нарушений характера спермограммы и их влияния на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) чрезвычайно актуальным.*

***Цель исследования** – выявить зависимость эффективности программы ВРТ от характера изменений спермограммы, а именно от концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов.*

***Материалы и методы.** На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г. обследованы 10 042 супружеские пары, прошедшие лечение с использованием ВРТ (2221 – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), 7821 – ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида).*

***Результаты.** У пациентов, прошедших ЭКО, частота живорождения статистически значимо зависела от концентрации сперматозоидов: 28,6 % при концентрации больше 5 млн/мл и 51,5 % при концентрации больше 15 млн/мл ($p < 0,0001$). Не выявлена статистически значимая зависимость частоты живорождения от количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А): 38,2 % при количестве <5 % и 57,7 % при количестве >15 % ($p = 0,11$), от количества сперматозоидов с нормальной морфологией: 50 % при количестве ≥4 % и 45,5 % при количестве <4 % ($p = 0,23$). У пациентов, прошедших ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида, концентрация сперматозоидов, количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А) и сперматозоидов с нормальной морфологией не оказывали статистически значимого влияния на частоту живорождения.*

***Заключение.** Концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов могут влиять на частоту живорождения в программе ЭКО, однако статистически значимая корреляция установлена только для их концентрации. После программ ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида на частоту живорождения влияет только морфология сперматозоидов, но статистически незначимо.*

***Ключевые слова:** спермограмма, биохимическая беременность, прерывание беременности, выкидыш до 12-й недели, живорождение, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение*

***Для цитирования:** Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):82–87.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87

Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes

S.I. Gamidov[1, 2], R.I. Ovchinnikov[1], A.Yu. Popova[1, 2], V.V. Polozov[3], N.P. Naumov[2], N.G. Gasanov[1]

[1]V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

[3]Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

***Introduction.** There're some pathological mechanisms of male fertility disorders that still don't have proper diagnostic tests. This significantly decreases diagnostic value of a spermogram and makes the problem of evaluation of the characteristics of spermogram changes and their effects on the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) a pressing problem.*

***The study objective** is to identify the correlation between effectiveness of ART programs and the characteristics of spermogram changes, in particular sperm concentration, motility, and morphology.*

Materials and methods. *At the V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology in the period from December of 2012 to December of 2016, 10,042 married couples who underwent treatment using ART (2221 – in vitro insemination (IVF), 7821 – IVF with intracytoplasmic sperm injection) were examined.*

Results. *In patients after IVF, the frequency of live births significantly depended on sperm concentration: 28.6 % for concentration above 5 mil/ml and 51.5 % for concentration above 15 mil/ml (p <0.0001). No significant difference was observed for the dependence of the frequency of live births on the number of progressive-motile sperm (grade A): 38.2 % for <5 % and 57.7 % for >15 % (p = 0.11), or on the number of spermatozoa with normal morphology: 50 % for ≥4 % and 45.5 % for <4 % (p = 0,23). In patients after IVF with intracytoplasmic sperm injection, the concentration of spermatozoa, number of progressive-motile sperm (grade A), and number of spermatozoa with normal morphology didn't affect the frequency of live births in a statistically significant way.*

Conclusion. *Sperm concentration, motility, and morphology can affect the frequency of live births in the IVF program, but statistically significant correlation was observed only for sperm concentration. After IVF with intracytoplasmic sperm injection, only sperm morphology affects the frequency of live births, but not in a statistically significant way.*

Key words: *spermogram, biochemical pregnancy, abortion, miscarriage before 12 weeks, live birth, assisted reproductive technologies, in vitro insemination*

For citation: *Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):82–87.*

Введение

Сегодня существует целый ряд проблем в диагностике и лечении мужского бесплодия: отсутствие стандартных тестов для оценки фертильности, неполнота знаний о патофизиологии мужского бесплодия, нехватка квалифицированных специалистов в области андрологии, а также дефицит технических ресурсов [1]. В связи с этим одним из основных методов лечения мужского бесплодия является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Этот метод лечения существует на протяжении 40 лет, но его эффективность в популяции не превышает 34 % [2].

Отклонения в спермограмме могут вносить свой вклад в неудачный исход процедур ВРТ [3]. Неясно, при каких показателях спермограммы встречаются наиболее частые неудачи программы ВРТ. Это диктует необходимость сопоставления исходов ВРТ с показателями патозооспермии для выявления закономерностей. Не для всех патологических механизмов нарушений мужской фертильности разработаны в настоящее время корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает чрезвычайно актуальной оценку нарушений характера спермограммы и их влияния на эффективность процедур ВРТ. Данные литературы по вопросу о связи исходов ВРТ с показателями спермограммы рассматривались нами в предшествующих публикациях [4].

Цель исследования – выявить зависимость эффективности программы ВРТ от характера изменений спермограммы, а именно от концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов.

Материалы и методы

На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (директор – акад. РАН Г.Т. Сухих) с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г. обследованы 10 042 супружеские пары, прошедшие лечение с использованием ВРТ: 2221 – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), 7821 – ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Данные обследования были получены с помощью программы BABE. Перед проведением программы ВРТ все супружеские пары прошли полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Критерии исключения: наличие соматических заболеваний, которые являются противопоказанием к вступлению в программу ВРТ, наличие в анамнезе заболеваний, приводящих к обструктивной азооспермии, наличие мутаций гена *CFTR*, AZF-делеций и хромосомных аномалий, необходимость выполнения чрескожной аспирации сперматозоидов из яичка (testicular sperm aspiration, TESA), микрохирургической (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA) и чрескожной аспирации сперматозоидов из придатка яичка (percut aneous epididymal sperm aspiration, PESA), использование донорской спермы.

До вступления в программу ЭКО и ICSI оценивали возрастные характеристики супружеских пар, включенных в исследование (табл. 1, 2).

После комплексного обследования все пары были разделены на 2 сопоставимые группы.

В 1-ю группу вошла 2221 пара, вступившая в программу ВРТ с использованием ЭКО, во 2-ю группу – 7821 пара, вступившая в программу ВРТ с использованием ЭКО методом ICSI. В обеих группах после седиментационного разделения в градиенте плотности при центрифугировании все образцы эякулята отмывали в буфере для гамет Gamete buffer (William A. Cook Australia Pty., Ltd., Австралия) и ставили на центрифугирование.

Таблица 1. *Возрастная характеристика включенных в исследование пациентов с программой экстракорпорального оплодотворения*

Table 1. *Age characteristic of the patients included in the study who underwent in vitro fertilization*

Показатель Parameter	Пациенты с нормозооспермией Patients with normozoospermia	Пациенты с патозооспермией Patients with pathozoospermia	Всего/ в целом Total/ as a whole
Мужчины Men			
N	1011	1183	2194
Среднее Mean	34,9	35,5	35,2
Стандартное отклонение Standard deviation	5,9	6,4	6,2
Медиана Median	34	35	35
Q25	31	31	31
Q75	39	39	39
Min	21	18	18
Max	67	94	94
Исключенные Missing	25	2	27
Женщины Women			
N	1034	1185	2219
Среднее Mean	33,1	33,4	33,3
Стандартное отклонение Standard deviation	4,8	4,8	4,8
Медиана Median	33	33	33
Q25	30	30	30
Q75	36	37	36
Min	18	20	18
Max	46	47	47
Исключенные Missing	2	0	2

Примечание. *Статистическая значимость различий между пациентами с нормозооспермией и патозооспермией: у мужчин p = 0,0227, у женщин p = 0,34.*

Note. *Statistical significance of differences between patients with normozoospermia and pathozoospermia: in men p = 0.0227, in women p = 0.34.*

Таблица 2. *Возрастная характеристика включенных в исследование пациентов с программой экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида*

Table 2. *Age characteristic of the patients included in the study who underwent in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection*

Показатель Parameter	Пациенты с нормозооспермией Patients with normozoospermia	Пациенты с патозооспермией Patients with pathozoospermia	Всего/ в целом Total/ as a whole
Мужчины Men			
N	1461	3742	5546
Среднее Mean	36,8	37,1	37,2
Стандартное отклонение Standard deviation	6,5	7,2	7,1
Медиана Median	36	36	36
Q25	32	32	32
Q75	41	41	41
Min	23	20	20
Max	66	74	82
Женщины Women			
N	1472	3750	5616
Среднее Mean	34,9	33,7	34,3
Стандартное отклонение Standard deviation	5,2	5,5	5,5
Медиана Median	35	33	34
Q25	31	30	30
Q75	39	37	38
Min	20	17	17
Max	51	53	55

Примечание. *Статистическая значимость различий между пациентами с нормозооспермией и патозооспермией: у мужчин p = 0,8022, у женщин p <0,0001.*

Note. *Statistical significance of differences between patients with normozoospermia and pathozoospermia: in men p = 0.8022, in women p <0,0001.*

Данные обрабатывались с помощью стандартных методов статистики (χ^2, критерий Фишера, t-тест). Пороговым уровнем значимости было выбрано значение $p = 0,05$.

Результаты

По возрасту, антропометрическим показателям и количеству неблагоприятных факторов образа жизни группы были сопоставимы. В 1-й группе выявлена статистически значимая прямая зависимость частоты живорождений от концентрации сперматозоидов: 28,6 % при концентрации сперматозоидов больше 5 млн/мл и 51,5 % при концентрации больше 15 млн/мл соответственно (p <0,0001). Частота биохимической беременности не имела прямой зависимости от концентрации сперматозоидов. Частота прерывания беременности по различным причинам была существенно ниже у супружеских пар, если концентрация сперматозоидов превышала 15 млн/мл. Такая же зависимость была отмечена у пациентов в отношении частоты выкидышей до 12-й недели (рис. 1).

Отмечалась зависимость частоты живорождения от количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А): 38,2 % у пациентов с количеством <5 %; 57,7 % у пациентов с количеством >15 % (p = 0,11). Частота биохимической беременности, выкидышей до 12-й недели, прерывания беременности не имела прямой зависимости от подвижности сперматозоидов, но количество неблагоприятных исходов ЭКО было существенно ниже у супружеских пар с количеством сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А) >5 % (рис. 2).

Частота живорождений при количестве сперматозоидов с нормальной морфологией ≥4 % была выше по сравнению с таковой у остальных пациентов: 50 и 45,5 % соответственно (p = 0,23). Частота биохимической

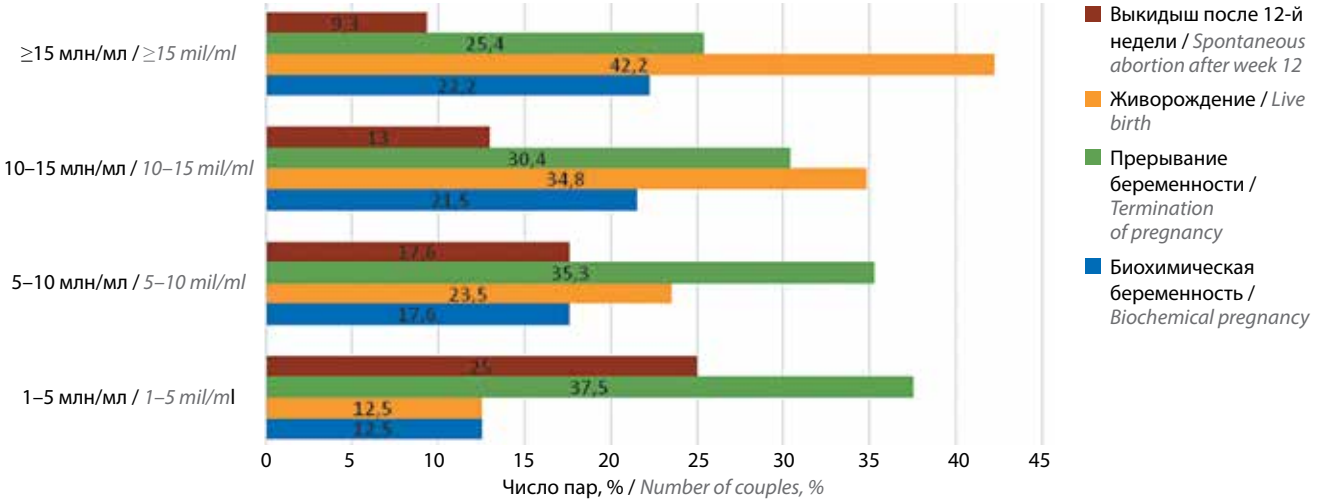


Рис. 1. *Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения от концентрации сперматозоидов*

Fig. 1. *Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization on sperm concentration*

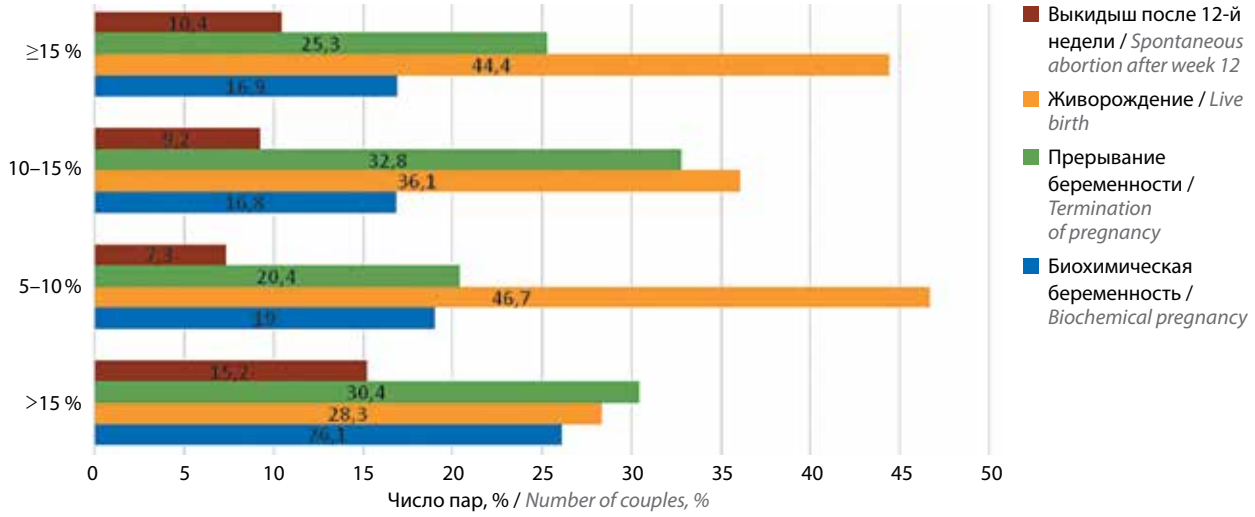


Рис. 2. *Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения от количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А)*

Fig. 2. *Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization on the number of progressive-motile sperm (grade A)*

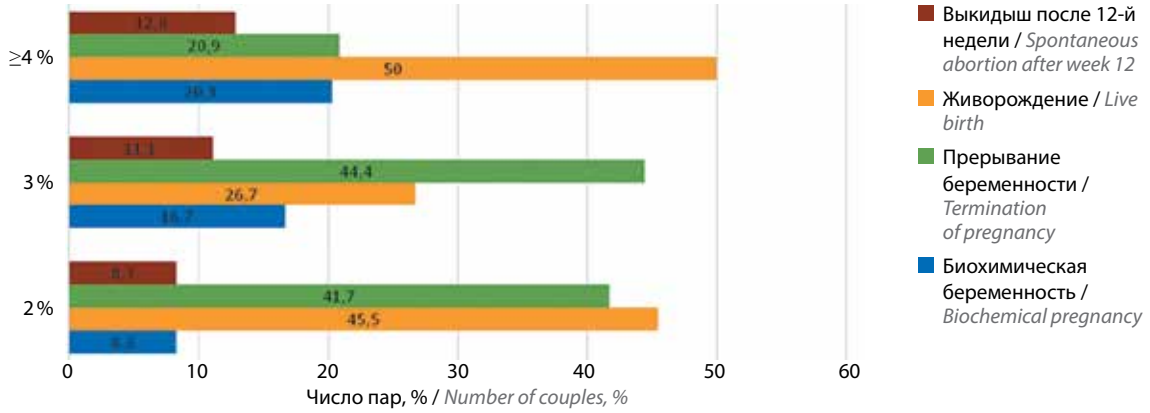


Рис. 3. *Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения от количества сперматозоидов с нормальной морфологией*

Fig. 3. *Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization on the number of spermatozoa with normal morphology*

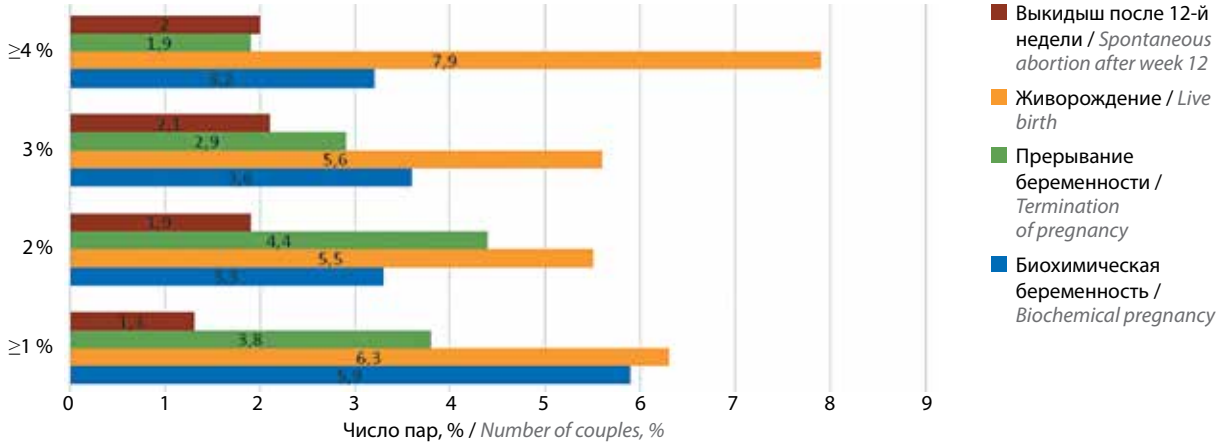


Рис. 4. *Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида от количества сперматозоидов с нормальной морфологией*

Fig. 4. *Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection on the number of spermatozoa with normal morphology*

беременности имела прямую зависимость от количества нормальных сперматозоидов, но число пар с тератозооспермией было слишком мало для исследования. Частота случаев прерывания беременности по различным причинам была существенно ниже у супружеских пар, если количество сперматозоидов с нормальной морфологией составляло ≥4 %: соответственно 41,7 % против 20,9 %. Зависимости частоты выкидышей до 12-й недели от количества сперматозоидов с нормальной морфологией выявлено не было в связи с тем, что число пар с тератозооспермией и таким исходом слишком мало (рис. 3).

Во 2-й группе определились следующие зависимости: концентрация сперматозоидов и количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А) не оказывали положительного влияния на частоту живорождений. Однако этот показатель при количестве сперматозоидов с нормальной морфологией ≥4 % был выше по сравнению с таковым у остальных пациентов: 61,3 и 49,6 % соответственно ($p = 0,2$). Частота биохимической беременности не имела прямой зависимости от количества нормальных сперматозоидов. Частота случаев прерывания беременности по различным причинам была существенно ниже у супружеских пар, если количество нормальных сперматозоидов превышало 4 % (3,8 % против 1,9 %). Зависимости частоты выкидышей до 12-й недели от показателей спермограммы выявлено не было (рис. 4).

Заключение

Концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов могут влиять на частоту живорождения в программе ЭКО, однако статистически значимая корреляция установлена только для их концентрации. После программ ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида на частоту живорождения влияет только морфология сперматозоидов, но статистически незначимо. Данные выводы можно связать с обработкой эякулята в буфере для гамет и методикой проведения процедур ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumar R. Male infertility – Current concepts. Indian J Urol 2011;27(1): 39–40. DOI: 10.4103/0970–1591.78419. PMID: 21716888.
2. Miller K.D., Coughlin M.T., Lee P.A. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. Horm Res 2001;55(5):249–53. PMID: 11740148.
3. Liu D.Y., Baker H.W. G. Assessment of human sperm function and clinical management of male infertility. Zhonghua Nan Ke Xue 2007;13(2):99–109. PMID: 17345762.
4. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):28–36. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Role of male infertility in assisted reproductive technology programs (a literature review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;18(3):28–36. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36.

Вклад авторов
С.И. Гамидов: разработка дизайна исследования;
Р.И. Овчинников: разработка дизайна исследования;
А.Ю. Попова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
В.В. Полозов: получение данных для анализа;
Н.П. Наумов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.Г. Гасанов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.
Authors' contributions
S.I. Gamidov: developing the research design;
R.I. Ovchinnikov: developing the research design;
A.Yu. Popova: developing the research design, article writing;
V.V. Polozov: obtaining data for analysis;
N.P. Naumov: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
N.G. Gasanov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis.

ORCID авторов
Н.П. Наумов: https://orcid.org/0000-0003-1854-368X
ORCID of authors
N.P. Naumov: https://orcid.org/0000-0003-1854-368X

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: 25.04.2018. **Принята к публикации:** 10.05.2018.
Article received: 25.04.2018. **Accepted for publication:** 10.05.2018.

Опыт применения локальной бароимпульсной терапии с использованием аппарата МКВ-01 «Ивавита» в комплексном лечении пациента с хроническим абактериальным простатитом, сочетанным с эректильной дисфункцией (клинический пример)

А.Б. Долгов[1, 2], А.А. Чураков[1, 2], Р.Н. Фомкин[1], А.Ю. Королёв[1], В.М. Попков[1]

[1]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
[2]ООО «Медицинский центр «Врачебная практика»»; Россия, 410071 Саратов, ул. Шелковичная, 122/126

***Контакты:** Алексей Борисович Долгов uroandrol@yandex.ru*

В статье описан клинический пример лечения пациента с хроническим абактериальным простатитом, сочетанным с эректильной дисфункцией, с применением локальной бароимпульсной терапии посредством урогинекологического аппарата МКВ-01 «Ивавита» в комплексе со стандартной терапией. Отмечено улучшение показателей клинико-лабораторного и инструментального обследования у данного пациента после проведенного лечения.

***Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, синдром хронической тазовой боли, локальная бароимпульсная терапия, пневмовибромассаж, эректильная дисфункция*

***Для цитирования:** Долгов А.Б., Чураков А.А., Фомкин Р.Н. и др. Опыт применения локальной бароимпульсной терапии с использованием аппарата МКВ-01 «Ивавита» в комплексном лечении пациента с хроническим абактериальным простатитом, сочетанным с эректильной дисфункцией (клинический пример). Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):88–95.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-88-95

Impulse barotherapy in a complex treatment of patient with chronic abacterial prostatitis and erectile dysfunction using the MKV-01 “Ivavita” system (clinical case)

A.B. Dolgov[1, 2], A.A. Churakov[1, 2], R.N. Fomkin[1], A.Yu. Korolev[1], V.M. Popkov[1]

[1]V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Bol’shaya Kazach’ya St., Saratov 410012, Russia;
[2]Medical center “Medical Practice” LLC; 122/126 Shelkovichnaya St., Saratov 410071, Russia

In this article clinical case of treatment of chronic abacterial prostatitis and erectile dysfunction using the local baroimpulse therapy with the urogynecological device “Ivavita” is presented. This method is included in complex therapy along with standard methods. Clinical and instrumental parameters were corrected by this treatment regimen in this patient.

***Key words:** chronic abacterial prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, local baroimpulse therapy, pneumovibromassage, erectile dysfunction*

***For citation:** Dolgov A.B., Churakov A.A., Fomkin R.N. et al. Impulse barotherapy in a patient with chronic abacterial prostatitis and erectile dysfunction using the MKV-01 “Ivavita” system (clinical case). Andrologiya i genital’naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):88–95.*

Введение

В настоящее время хронический абактериальный простатит в сочетании с синдромом хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) рассматривается в отечественной и мировой литературе как полифакторное заболевание со сложным патогенезом и многогранными клиническими проявлениями [1–6].

Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов и методов лечения, данные систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о низкой эффективности многих из них [7], поэтому актуальной задачей сегодня является поиск новых эффективных и безопасных методов [5–7].

Для лечения ХАП в России традиционно применяют природные и преформированные физические факторы [8, 9]. Физиотерапия имеет ряд важных преимуществ: незначительная частота побочных эффектов как локального, так и системного характера, возможность

включения в состав комплексной терапии с целью усиления эффекта других методов, небольшое число противопоказаний, длительное сохранение результата. Лечебное физическое воздействие при этом улучшает микроциркуляцию в предстательной железе (ПЖ) и других органах малого таза, стимулирует процессы репарации, повышает локальную кумуляцию лекарственных препаратов, обеспечивает дренирование ацинусов и нормализует лимфоток в ПЖ. В настоящее время физиотерапия все чаще становится одним из важных компонентов комплексного лечения пациентов с ХАП/СХТБ [10]. В рамках системы UPOINT (включающей 6 доменов – urinary symptoms, psychosocial dysfunction, organ-specific findings, infection, neurologic/systemic, and tenderness of muscles, т. е. урологические симптомы, психосоциальная дисфункция, органоспецифические изменения, инфекция, неврологические нарушения и мышечная боль) применение физических факторов выглядит перспективным, в частности у больных с преобладанием миофасциальных (с выраженным болевым синдромом), органоспецифических и урологических проявлений заболевания [9–11].

Одним из старейших физиотерапевтических методов является локальная баротерапия, которая нашла применение и в урологической практике. Так, при лечении ХП была отмечена эффективность ректального пневмовибромассажа аппаратом ПВМ-Р-01 «Санос» (Россия) [12, 13]. Однако прибор, на наш взгляд, имел ряд конструктивных недостатков: моночастотность пневмоимпульсов, узконаправленность воздействия (ограниченность направления воздушной волны наконечником), громоздкость и отсутствие возможности применения последнего в качестве индивидуального изделия (к тому же аппарат снят с производства). В 2014 г. Росздравнадзор зарегистрировал урогинекологический баротерапевтический аппарат МКВ-01 «Ивавита» (ООО «Ивавита», Россия), который имеет импульсные режимы компрессии и вакуума с широким диапазоном параметров (рис. 1).

Данный прибор позволяет осуществлять как процедуру ректального пневмовибромассажа ПЖ при помощи специального силиконового индивидуального наконечника (рис. 2), так и вакуумную фаллостимуляцию (ВФС) посредством фаллостакана/вакуумной колбы (рис. 3).

Возможности и результаты применения локальной бароимпульсной терапии у пациента с ХАП/СХТБ и эректильной дисфункцией представлены в клиническом примере.

Рис. 1. *Массажер компрессионно-вакуумный МКВ-01 «Ивавита» (ООО «Ивавита», Россия), регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1739*

Fig. 1. *Compression vacuum massager MKV-01 "Ivavita" (manufacturer Ivavita LLC, Russia), registration certificate No. РЗН 2014/1739*

Рис. 2. *Наконечник для пневмомассажа*

Fig. 2. *Tip for pneumatic massage*

Рис. 3. *Фаллостакан/вакуумная колба для проведения вакуумной фаллостимуляции*

Fig. 3. *Fallocup/vacuum flask for vacuum phallostimulation*

Клиническое наблюдение

Пациент Р., *34 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на периодически возникающие боли в промежности, наружных половых органах, частые позывы на мочеиспускание, периодически возникающие резь при мочеиспускании, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ухудшение эрекции, снижение удовлетворенности качеством половой жизни. Считает себя больным около 3 лет. Ранее неоднократно проводилось курсовое лечение по поводу хронического простатита, включавшее в себя: 10 сеансов пальцевого массажа ПЖ, антибактериальную терапию (препараты неизвестны) длительностью до 14 дней, прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Такие курсы повторялись в среднем 1–2 раза в год и давали временный, нестабильный положительный эффект. Половая жизнь регулярная, с одним половым партнером. Инфекции, передаваемые половым путем, отрицает. Иные заболевания отрицает, на диспансерном учете у других специалистов не состоит.*

При осмотре: общее состояние пациента удовлетворительное. Рост – 182 см, вес – 81 кг, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс – 76 уд./мин. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Гемодинамических отклонений, дыхательных нарушений не выявлено. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации

мягкий, безболезненный во всех отделах. Почки не пальпируются. Поясничная область интактна.

Status localis: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по мужскому типу. Уретра при пальпации незначительно уплотнена, безболезненна. Губки уретры не гиперемированы. Данные пальцевого ректального исследования: ПЖ незначительно увеличена, симметричная, умеренно болезненная, консистенция тестовато-эластичная, срединная борозда сглажена, слизистая прямой кишки над железой смещаема. Патологических изменений в органах мошонки при физикальном обследовании не обнаружено.

Данные лабораторного обследования:

- *в общем анализе мочи уробилиноген, глюкоза, билирубин, кетоны, скрытая кровь, белок, нитриты, лейкоциты не обнаружены, удельный вес – 1,020, PH – 6,0;*
- *при исследовании 1 порции мочи с помощью теста «Андрофлор» выявлен нормальный микробиоценоз;*
- *при микроскопическом исследовании постмассажной порции мочи число лейкоцитов составило 35–40 в поле зрения, лецитиновые зерна обнаружены в небольшом количестве;*
- *при проведении пробы Nickel (двухстаканная модификация пробы Meares и Stamey) патогенной и условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимой концентрации не выявлено;*
- *уровень общего тестостерона сыворотки крови составил 17,6 нмоль/л.*

Для оценки эффективности лечения применяли следующие параметры:

- *общую сумму баллов, а также количество баллов по различным доменам системы оценки симптомов при хроническом простатите (СОС-ХП) О.Б. Лорана, А.С. Сегала [14];*
- *международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5);*
- *данные микроскопического исследования секрета ПЖ;*
- *данные лейкоцитарной формулы для оценки адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави и соавт. [15];*
- *результаты трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) ПЖ с дуплексным исследованием кровотока в капсулярных и уретральных артериях;*
- *данные урофлоуметрии;*
- *уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови и постмассажной порции мочи;*
- *данные вакуумного фаллотеста [16].*

Перечисленные параметры оценивали в 3 контрольных точках: 1-й визит – до начала терапии; 2-й визит – через 1 мес после начала лечения; 3-й визит – через 6 мес после начала лечения (табл. 1, 2).

Данные ТРУЗИ ПЖ при 1-м визите: объем ПЖ – 25,6 см^3, структура неоднородная: определяются участки сниженной эхогенности, преимущественно

Таблица 1. *Динамика клинико-лабораторных показателей и данных инструментальных методов обследования пациента Р.*

Table 1. *Dynamics of the results of clinical and instrumental examination of patient P.*

Параметр Parameter	При 1-м визите 1st visit	При 2-м визите 2nd visit	При 3-м визите 3rd visit
Оценка по шкале симптомов при хроническом простатите, баллы: Chronic Prostatitis Symptom Index (score):			
домен «Боль» Pain domain	10	3	2
домен «Дизурия» Dysuria domain	6	1	0
домен «Качество жизни» Quality of life domain	10	2	2
клинический индекс хронического простатита clinical index of chronic prostatitis	26	6	4
Международный индекс эректильной функции (суммарный) International Index of Erectile Function	15	21	22
Число лейкоцитов в поле зрения при микроскопическом исследовании секрета предстательной железы Number of leukocytes per field at microscopic examination of prostatic fluid	35–40	5–10	5–10
Общее число лейкоцитов Total number of leukocytes	5500	6100	5700
Палочкоядерные, % Banded neutrophils, %	4	4	3
Сегментоядерные, % Segmented neutrophils, %	69	52	59
Эозинофилы, % Eosinophils, %	1	2	1
Базофилы, % Basophils, %	0	0	0
Моноциты, % Monocytes, %	9	5	6
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	17	37	29
Адаптационный индекс (соотношение лимфоциты/сегментоядерные) Adaptation index (lymphocytes/segmented neutrophils ratio)	0,246	0,712	0,492
Q_{max} по данным флоуметрии, мл/с Q_{max} at flowmetry, ml/s	14	21	19
Q_{aver} по данным флоуметрии, мл/с Q_{aver} at flowmetry, ml/s	9	13	11

Окончание таблицы 1

End of Table 1

Параметр Parameter	При 1-м визите 1st visit	При 2-м визите 2nd visit	При 3-м визите 3rd visit
Время наступления эрекции при тесте с вакуумной фаллостимуляцией, мин Time to erection in the test with vacuum fallostimulation, min	7	3	3
Кровенаполнение при тесте с вакуумной фаллостимуляцией Blood filling in the test with vacuum fallostimulation	Снижено Decreased	Удовлетворительное Sufficient	Удовлетворительное Sufficient
Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, пкг/мл Serum interleukin-6 level, pg/ml	34,472	14,869	17,321
Уровень интерлейкина-6 в постмассажной порции мочи, пкг/мл Interleukin-6 level in post-massage urine, pg/ml	25,553	5,92	7,047
Уровень интерлейкина-8 в сыворотке крови, пкг/мл Serum interleukin-8 level, pg/ml	9,192	5,852	5,137
Уровень интерлейкина-8 в постмассажной порции мочи, пкг/мл Interleukin-8 level in post-massage urine, pg/ml	204,344	31,328	19,728

в периуретральной зоне, а также мелкие гиперэхогенные включения в правой и левой долях. Семенные пузырьки не изменены. Количество остаточной мочи — 20 мл.

При изучении лейкоцитарной формулы на 1-м визите выявлено наличие хронического стресса невысокого уровня реактивности как типа адаптационной реакции (согласно критериям Л.Х. Гаркави [15]).

При изучении скоростных показателей кровотока в ПЖ полученные данные сравнивали с показателями Д.Н. Солихова [17], согласно которым пиковая систолическая скорость в артериях в норме составляет 12,38 ± 0,91 см/с, а индекс резистентности артерий 0,64 ± 0,07 усл. ед. При 1-м визите *выявлены следующие изменения при доплерометрическом исследовании кровотока в ПЖ: снижение систолической скорости кровотока по уретральным и капсулярным артериям, повышение пульсового индекса и индекса резистентности в капсулярных артериях (табл. 2).*

На основании полученных данных установили диагноз: «хронический абактериальный простатит, категория IIIA; эректильная дисфункция».

Проведено комплексное лечение: лекарственная терапия в течение 28 дней левофлоксацином в дозе 500 мг перорально 1 раз в сутки и тадалафилом по 5 мг перорально 1 раз в сутки; локальная бароимпульсная терапия с использованием аппарата МКВ-01 «Ивавита»: 10 сеансов ректального пневмовибромассажа ПЖ длительностью 20 мин с интервалом 1 день в комплексном режиме с динамически изменяющейся частотой импульсов (5, 10,

Таблица 2. *Динамика основных показателей локального кровотока в в предстательной железе пациента Р. по данным трансректального ультразвукового исследования с доплерометрией сосудов*

Table 2. *Dynamics of main parameters of local blood flow in the prostate gland of patient P. according to transrectal ultrasound with Doppler ultrasound of the blood vessels*

Параметр Parameter	Артерии Arteries	При 1-м визите 1st visit		При 2-м визите 2nd visit		При 3-м визите 3rd visit	
		Справа Right side	Слева Left side	Справа Right side	Слева Left side	Справа Right side	Слева Left side
Систолическая скорость кровотока, см/с Systolic blood flow rate, cm/s	уретральные urethral	8,5	10,1	13,4	12,9	12,0	11,8
	капсулярные capsular	9,9	9,9	13,6	12,2	13,0	13,0
Диастолическая скорость кровотока, см/с Diastolic blood flow rate, cm/s	уретральные urethral	3,0	3,7	5,7	4,6	4,0	4,0
	капсулярные capsular	2,7	2,5	4,8	4,6	4,1	4,0
Пульсовый индекс Pulse index	уретральные urethral	1,08	0,98	1,06	1,01	1,0	1,02
	капсулярные capsular	1,45	1,64	1,01	1,07	0,98	0,99
Индекс резистентности Resistance index	уретральные urethral	0,65	0,64	0,64	0,64	0,67	0,66
	капсулярные capsular	0,72	0,74	0,64	0,62	0,67	0,66

20, 5 Гц) и с компрессией, не превышающей 30–40 кПа, 10 сеансов ВФС длительностью 20 мин с интервалом 1 день в комплексном режиме с динамически изменяющейся частотой импульсов (5, 10, 20, 5 Гц) и с разрежением, не превышающим 30–40 кПа.

Результаты клинико-инструментального обследования пациента после проведенного лечения представлены в табл. 1.

По данным ТРУЗИ ПЖ при 2-м визите отмечена положительная динамика: снижение объема ПЖ до 20,1 см^3, уменьшение площади гипоэхогенных зон в периуретральном отделе. Количество остаточной мочи – 0 мл. При исследовании при 3-м визите через 6 мес эхографическая картина была аналогична таковой при 2-м визите; объем ПЖ 21 см^3.

При определении типа неспецифической адаптационной реакции по лейкоцитарной формуле зафиксированы признаки повышенной (при 2-м визите) и спокойной (при 3-м визите) активации среднего уровня реактивности, что расценено как положительный эффект от лечения.

Результаты доплерометрического исследования кровотока в ПЖ во 2-й и 3-й контрольных точках представлены в табл. 2.

Таким образом, после проведенного лечения отмечена положительная динамика при анкетировании по опросникам СОС-ХП и МИЭФ-5; купировано воспаление, что подтверждено лабораторными тестами; улучшились параметры мочеиспускания по данным урофлоуметрии; снизился уровень воспалительных маркеров в сыворотке крови и постмассажной порции мочи, произошел регресс воспалительной инфильтрации и уменьшился объем ПЖ по данным ТРУЗИ; увеличилась систолическая скорость кровотока в уретральных и капсулярных артериях, уменьшился индекс резистентности до нормальных значений.

Побочных эффектов не зарегистрировано.

В течение 6 мес пациент жалоб не предъявлял, по данным контрольного обследования значимая отрицательная динамика по сравнению со 2-м визитом не зафиксирована ни по одному из критериев эффективности лечения.

Обсуждение

Ректальный пневмовибромассаж представляет собой создание с заданной периодичностью строго дозированной упруговолновой нагрузки сжатым воздухом (пневмокомпрессии) на органы малого таза, в том числе на ПЖ с использованием оригинального силиконового наконечника, введенного ректально. При этом одновременно участвуют 2 физических фактора, обладающих синергическим действием: пневмомассаж и низкочастотная пульсация (вибрация) в диапазоне частот биорезонанса человека (рис. 4).

Воздействуя путем принудительного ускорения микроциркуляторных процессов в органах малого таза в результате ритмичного чередования фаз компрессии и пауз, пневмовибромассаж оказывает сосудорасширяющий эффект, активирует транспорт в системе кровь–ткань–лимфа–кровь, что способствует усилению диффузии кислорода, питательных и лекарственных веществ, нейрогуморальных и иммунных факторов, рассасыванию воспалительных инфильтратов, восстановлению трофики, стимуляции обменных и регенеративных процессов в ПЖ.

Дисбаланс между содержанием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов также способствует поддержанию хронического асептического воспаления в ткани ПЖ [18, 19]. В число самых активных провоспалительных цитокинов входит ИЛ-8, стимулирующий миграцию нейтрофилов к участку тканевого повреждения и способствующий их адгезии. Согласно данным ряда исследований, у пациентов с ХАП/СХТБ категории IIIA уровень ИЛ-8 в секрете ПЖ и семенной плазме статистически значимо выше, чем у здоровых мужчин [20, 21]. Кроме того, многие ученые зафиксировали повышение концентрации ИЛ-8 в эякуляте при обострении простатита, а также достоверные различия в уровнях ИЛ-8 у пациентов с категориями ХАП/СХТБ IIIA и IIIB [22]. Эти результаты позволяют считать данный хемокин объективным индикатором степени выраженности воспалительного процесса. Кроме того, имеются сообщения о повышении уровня ИЛ-6 в эякуляте у пациентов с ХАП/СХТБ IIIA [23].

Устранение цитокинового дисбаланса способствует регрессу простатической симптоматики и увеличению продолжительности безрецидивного периода, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Комплексное лечение с использованием

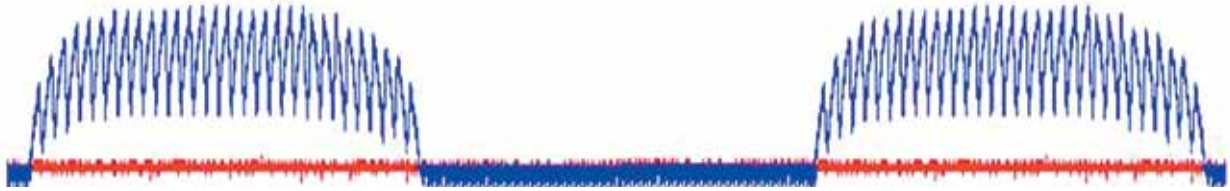


Рис. 4. *Графическое изображение серии пневмоимпульсов, генерируемых аппаратом МКВ-01 «Ивавита», длительностью 3 с (пауза – 3 с), с частотой пульсации 10 Гц*

Fig. 4. *Graphic image demonstrating series of pneumopulses generated by the MKV-01 "Ivavita" system with a duration of 3 s (pause of 3 s) and pulse frequency of 10 Hz*

локальной бароимпульсной терапии у наблюдаемого пациента способствовало стойкому снижению уровня провоспалительных цитокинов в постмассажной порции мочи, в том числе через 6 мес после лечения.

Пневмовибромассаж стимулирует барорецепторы тазовых органов, вызывает рефлекторный нейрогуморальный ответ организма через рефлексогенные зоны, положительно влияет на вегетативную нервную систему, оказывает противовоспалительное, противоотечное, антигипоксическое, антисклеротическое действие, стимулирует секреторную активность ПЖ. Этот метод также укрепляет соединительнотканные элементы в зоне воздействия.

Проведение ВФС в импульсном режиме отличается, в первую очередь, своей динамичностью. В результате ритмичного чередования фаз разрежения и пауз обеспечивается постоянный приток артериальной крови в кавернозные полости, а также отток венозной крови и лимфы. Кавернозные полости при этом заполняются кровью равномерно, на всем протяжении кавернозных тел, так как корень полового члена пережимается краем фаллостакана только в фазу разрежения. По этим причинам эрекция, возникающая при ВФС, по своим характеристикам приближается к естественной, а осложнения в виде петехий и гематом при правильном проведении процедуры практически исключаются [16].

При локальной бароимпульсной терапии отсутствуют электромагнитное излучение и гипертермический эффект, исключаются токсическая и аллергизирующая нагрузки на пациентов. При этом обеспечивается хорошая переносимость процедур при сохранении высокой лечебной эффективности и сокращаются трудозатраты персонала. Пневмовибромассаж и ВФС отличаются простотой реализации, отсутствием травматичности, а также совместимостью с другими способами лечения. Стоит отметить, что пациент Р. сообщил о большей психологической приемлемости ректального пневмоимпульсного массажа по сравнению с пальцевым.

Заключение

Применение разработанного нами метода комплексного лечения ХАП/СХТБ в сочетании с эректильной дисфункцией, включающего назначение левофлоксацина, тадалафила и локальной бароимпульсной терапии (ректального пневмовибромассажа, ВФС) привело к купированию симптомов заболевания у данного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Пшихачев А.М. и др. Хронический абактериальный простатит: все ли нам известно? Андрология и генитальная хирургия 2010;(3):90–4. [Alyaev Y.G., Vinarov A.Z., Pshikhachev A.M. Chronic nonbacterial prostatitis: do we know everything. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2010;(3):90–4. (In Russ.)].
2. Chen X., Zhou Z., Qiu X. et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome(CP/CPPS) on erectile function: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(10):e0141447. DOI: 10.1371/journal.pone.0141447. PMID: 26509575.
3. Долгов А.Б., Попков В.М., Чураков А.А. Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли: современный взгляд на аспекты патогенеза. Современные проблемы науки и образования 2016;(4):62. [Dolgov A.B., Popkov V.M., Churakov A.A. Chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome: a modern view on pathogenesis. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2016;(4):62. (In Russ.)].
4. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2015. 86 p. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
5. Винаров А.З. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении синдрома хронической тазовой боли. Урология 2017;(1):114–22. [Vinarov A.Z. Modern view on etiology, pathogenesis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. Urologiya = Urology 2017;(1):114–22. (In Russ.)].
6. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Guidelines on chronic pelvic pain. European Association of Urology, 2016. 76 p. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Chronic-Pelvic-Pain-2016.pdf.
7. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Пушкарь Д.Ю. и др. Хроническая тазовая боль. Методические рекомендации для врачей. М., 2016. 45 с. [Zaytsev A.V., Sharov M.N., Pushkar' D.Yu. et al. Chronic pelvic pain. Guidelines for practitioners. Moscow, 2016. 45 p. (In Russ.)].
8. Камалов А.А., Низов А.Н., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Эффективность методов электро- и магнитной стимуляции у больных синдромом хронической тазовой боли, гиперактивным мочевым пузырем в урологической практике(обзор литературы). Урология 2014;(4):96–8. [Kamalov A.A., Nizov A.N., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Effective methods of electrical stimulation and magnetic stimulation in patients with chronic pelvic pain syndrome, and overactive bladder in urological practice(literature review). Urologiya = Urology 2014;(4):96–8. (In Russ.)].
9. Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б. и др. Физиотерапевтические методы в лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом / синдромом хронической тазовой боли: настоящее и перспективы развития (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(3):532–6. [Popkov V.M., Churakov A.A., Dolgov A.B. et al. Physiotherapeutic methods in treating patients with chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome: current and development perspectives(review). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Research Medical Journal 2017;13(3):532–6. (In Russ.)].
10. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения.

Урология 2016;(3, прил. 3):78–90. [Bozhedomov V.A. Chronic prostatitis: a new paradigm of treatment. Urologiya = Urology 2016;(3, suppl. 3):78–90. (In Russ.)].
11. Зайцев А.В. Система клинического фенотипирования UPOINT. Урология сегодня 2014;(6):5. [Zaytsev A.V. UPOINT clinical phenotyping system. Urologiya segodnya = Urology Today 2014;(6):5. (In Russ.)].
12. Гуськов А.Р. Технология дренирования предстательной железы при обструктивном хроническом простатите посредством ректального пневмомассажера ПВМ-Р-01. Урология 1999;(4):32–6. [Guskov A.R. Technology of prostate drainage in obstructive chronic prostatitis by means of rectal pneumatic massager PVM-R-01. Urologiya = Urology 1999;(4):32–6. (In Russ.)].
13. Чураков А.А., Попков В.М., Глыбочко П.В. и др. Комбинированная физиотерапия хронического инфекционного простатита. Урология 2007;(1):61–5. [Churakov A.A., Popkov V.M., Glybochko P.V. et al. Combined physiotherapy of chronic infectious prostatitis. Urologiya = Urology 2007;(1):61–5. (In Russ.)].
14. Лоран О.Б., Сегал А.С. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите (СОС-ХП). Урология 2001;(5):16–9. [Loran O.B., Segal A.S. Chronic prostatitis symptom index. Urologiya = Urology 2001;(5):16–9. (In Russ.)].
15. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д, 1990. 222 с. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive response and resistance of organism. Rostov-on-Don, 1990. 222 p. (In Russ.)].
16. Гуськов А.Р. Диагностика и лечение сосудистой эректильной дисфункции посредством вибровакуумного фаллостимулятора «Санос». Урология 2003;(5):35–40. [Gus'kov A.R. Diagnosis and treatment of vascular erectile dysfunction by vibrovacuum phallostimulator "Sanos". Urologiya = Urology 2003;(5):35–40. (In Russ.)].
17. Солихов Д.Н. Сравнительная оценка методов лечения больных хроническим простатитом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2010. 40 с. [Solikhov D.N. Comparative evaluation of methods of treatment of patients with chronic prostatitis. Autoabstract of dis. ... of doctor of med. sciences. Saint Petersburg, 2010. 40 p. (In Russ.)].
18. Шорманов И.С., Можаев И.И., Соколова А.Х., Соловьев А.С. Роль стресс-индуцированного хронического субклинического воспаления в патогенезе синдрома хронической тазовой боли IIIB у мужчин. Урология 2017;(6):131–7. [Shormanov I.S., Mozhaev I.I., Sokolova Kh.A., Solov'ev A.S. The role of stress-induced chronic subclinical inflammation in the pathogenesis of the chronic pelvic pain syndrome IIIB in men. Urologiya = Urology 2017;(6):131–7. (In Russ.)].
19. Дорофеев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита. Эффективная фармакотерапия 2014;(2):26–38. [Dorofeyev S.D., Kudryavtsev Yu.V., Kudryavtseva L.V. Immunohistochemistry of chronic abacterial prostatitis. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2014;(2):26–38. (In Russ.)].
20. Hochreiter W.W., Nadler R.B., Koch A.E. et al. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. Urology 2000;56(6):1025–9. PMID: 11113752.
21. Ruggieri M.R., Braverman A.S., Filer-Marten S. et al. Biochemical markers for inflammation and glands that contribute to the semen in chronic prostatitis patients. J Urol 2000;163(suppl):26.
22. Pontari M.A., Ruggieri M.R. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2004;172(3):839–845. DOI: 10.1097/01.ju.0000136002.76898.04. PMID: 15310980.
23. Orhan I., Onur R., Ilhan N., Ardiçoglu A. Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome. Int J Urol 2001;8(9):495–9. PMID: 11683970.

Вклад авторов

А.Б. Долгов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.А. Чураков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Р.Н. Фомкин: обзор публикаций по теме статьи;
А.Ю. Королёв: обзор публикаций по теме статьи;
В.М. Попков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.B. Dolgov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.A. Churakov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
R.N. Fomkin: reviewing of publications of the article»s theme;
A.Yu. Korolev: reviewing of publications of the article»s theme;
V.M. Popkov: developing the research design.

ORCID авторов

А.Б. Долгов: https://orcid.org/0000-0002-2307-8738
А.А. Чураков: https://orcid.org/0000-0001-7117-7258
Р.Н. Фомкин: https://orcid.org/0000-0001-6895-6445
А.Ю. Королёв: https://orcid.org/0000-0002-4933-4832
В.М. Попков: https://orcid.org/0000-0003-0727-9713

ORCID of authors

A.B. Dolgov: https://orcid.org/0000-0002-2307-8738
A.A. Churakov: https://orcid.org/0000-0001-7117-7258
R.N. Fomkin: https://orcid.org/0000-0001-6895-6445

A.Yu. Korolev: https://orcid.org/0000-0002-4933-4832
V.M. Popkov: https://orcid.org/0000-0003-0727-9713

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 11.04.2018. **Принята к публикации:** 10.05.2018.
Article received: 11.04.2018. **Accepted for publication:** 10.05.2018.

Проблемы оказания помощи лицам с нарушением половой идентификации

Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов, В.И. Шигапова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, 107076 Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10

Контакты: *Николай Давидович Кибрик dok-kibrik@mail.ru*

В статье на клиническом примере рассмотрены проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой нарушений половой идентификации. Описаны применяемые в настоящее время основные принципы обследования и лечения пациентов, обращающихся с желанием изменить пол. Обоснована необходимость оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий. Указывается на нецелесообразность упрощения процедуры смены пола, которая при условии диагностической ошибки может привести к еще большей дезадаптации пациента.

Ключевые слова: *транссексуализм, расстройство половой идентификации, сексология, психиатрия, диагностические ошибки, смена пола*

Для цитирования: *Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Шигапова В.И. Проблемы оказания помощи лицам с нарушением половой идентификации. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):96–101.*

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-96-101

Problems of medical care in people with gender identity disorder

N.D. Kibrik, M.I. Yagubov, V.I. Shigapova

Psychiatry Moscow Research Institute – branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia; Build. 10, 3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russia

In the article, a clinical example demonstrating problems of differential diagnosis of gender identity disorder is considered. The main examination and treatment principles currently used for patients seeking sex reassignment are described. The necessity of optimization of diagnostic, treatment, and rehabilitation approaches is demonstrated. Inadvisability of simplification of the gender reassignment procedure which due to diagnostic errors can worsen a patient's maladaptation is noted.

Key words: *transsexualism, gender identity disorder, sexology, psychiatry, diagnostic errors, sex reassignment*

For citation: *Kibrik N.D., Yagubov M.I., Shigapova V.I. Problems of medical care in people with gender identity disorder. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):96–101.*

Введение

В последние годы значительно увеличилось число лиц, высказывающих желание изменить пол, что обусловлено развитием Интернета и широким освещением данной проблемы в средствах массовой информации. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) транссексуализм как расстройство половой идентификации обозначен шифром F64.0. Принципы медицинской помощи при этом состоянии, в которой участвуют сексологи, психиатры, психотерапевты, психологи, эндокринологи, неврологи, урологи, андрологи, гинекологи, хирурги, на сегодняшний день регламентированы определенными документами [1–4]. Однако дифференциальная диагностика транссексуализма достаточно сложна, поскольку это расстройство схоже с другими состояниями, в рамках которых пациенты могут стремиться изменить пол:

– с психическими заболеваниями (чаще всего шизофренией, органическим заболеванием головного мозга, расстройством личности);
– с трансвестизмом в варианте двойной половой роли или фетишистском варианте;
– с трансформацией полоролевого поведения у пациентов гомосексуальной ориентации [5].

В связи с этим организация помощи лицам, обращающимся с желанием сменить пол, представляет

значительные трудности, так как смена пола может быть показана в одних случаях и не показана (и даже вредна и опасна) в других.

Для иллюстрации нередко встречающихся проблем и ошибок в тактике ведения пациентов, желающих сменить пол, предлагаем рассмотреть следующий клинический случай.

Клиническое наблюдение

В апреле 2017 г. в отдел 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 обратился пациент N. 1990 года рождения, инвалид детства II группы бессрочно, с запросом на «коррекцию гормонотерапии» и жалобами на «непереносимость» ранее назначенных гормональных препаратов, выражающуюся в общей слабости, повышенном аппетите, потливости, «приливах», болях в области брюшной полости, расстройстве стула (диарее).

Со слов матери, она «родила его для себя». Сведений об отце ребенка мать не имеет. С раннего детства мальчик был агрессивным, не мог адаптироваться к детскому коллективу, посещал коррекционный детский сад. С 3-летнего возраста наблюдался у психиатра в связи с раздражительностью, неусидчивостью, неуправляемостью, был переведен в специализированный детский сад, где и находился до школы. С 4-летнего возраста неоднократно лечился в детском психиатрическом стационаре с диагнозом «энцефалопатический синдром с расторможенностью», получал транквилизаторы, «но все равно все сотрудники жаловались на него из-за его поведения: не мог усидеть на месте, прыгал на кровати, дрался, убегал».

В 14 лет стал носить женскую одежду, использовать декоративную косметику. Мать описывает эпизод, когда в этом же возрасте, уже переодеваясь в женскую одежду, познакомился с девочкой. Много общался, гулял, делал ей подарки. Встречи продолжались 3 мес, но «девочка относилась слишком потребительски, и, когда он это понял, бросил ее». В этом же возрасте «приставал к 10-летнему мальчику, настаивал на встречах, невзирая на протесты родителей ребенка», которые в итоге были вынуждены обратиться в полицию, после чего был помещен в психиатрический стационар.

В общеобразовательной школе учиться не смог, был переведен во вспомогательную, на индивидуальное обучение. После окончания школы 1 год находился дома, «бездельничал», проявлял агрессию, бил мать, требовал деньги. По настоянию матери поступил в колледж на специальность «страховое дело». Учился очень плохо. Учебу оплачивала мать. По-прежнему был агрессивен, бил мать. Назначенные психотропные препараты не принимал. Продолжал носить женскую одежду. Активно посещал врачей с запросом на изменение пола.

В 2007 г. получил инвалидность вследствие психического заболевания с диагнозом: «Органическое расстройство личности и поведения» (F07.8). В этом же году решением городского суда признан недееспособным.

В 2015 г., после очередного стационарного обследования, признан инвалидом детства вследствие психического заболевания бессрочно. В дальнейшем амбулаторная экспертиза в психоневрологическом диспансере выявила признаки нарушения гендерной идентичности (F64.8). В заключении экспертизы было указано, что «данные психические расстройства выражены не столь значительно и не лишают [пациента] возможности отдавать отчет в своих действиях и руководить ими». По требованию пациента и с учетом заключения психоневрологического диспансера городской суд признал его дееспособным, что стало основанием для отмены опеки и дало возможность обратиться к врачам для смены пола. Врачебная комиссия выдала заключение: «Транссексуализм. Органическое расстройство личности и поведения (инвалид II группы). Оперативные вмешательства по перемене пола по психическому состоянию не противопоказаны».

11.11.2015 была проведена двусторонняя орхэктомия.

Начиная с 2016 г. пациент проходит заместительную гормональную терапию, от которой, по его словам, «чувствует себя плохо», так как «гормоны не усваиваются», высказывает жалобы на «непереносимость» препаратов эстрогенов, потливость, «приливы», дурноту, повышенный аппетит, расстройство стула, общую слабость. Регулярно посещает эндокринологов. Несмотря на подбор различных схем гормональной терапии, жалобы пациента остаются неизменными. Самостоятельно принимал гормональные препараты в высоких дозах. В результате медикаментозного отравления попадал в токсикологические отделения.

На приеме насторожен, продуктивному контакту доступен формально, монотонен, сведения о себе дает скудные: «не помню», «это давно было», «не знаю». Негативно настроен по отношению к матери, хотя нуждается в ее сопровождении. Высказывает идеи принадлежности к противоположному полу, просит назначить ему «нормальную гормональную терапию». Манерен, дурашлив, критики к своему состоянию нет. Интеллект низкий. Психотерапевтической коррекции не поддается.

Предварительный диагноз: «Шизотипическое расстройство с идеями полового метаморфоза на органически неполноценной почве». Рекомендовано обследование в условиях психиатрического стационара. От предложенного обследования пациент отказался, потребовав «амбулаторно подобрать» ему гормональную терапию.

Обсуждение

1. Один из важных критериев диагностики транссексуализма – возраст, в котором впервые проявляется нарушение половой самоидентификации. У пациентов

с транссексуализмом это происходит обычно в раннем детском возрасте, до 5–6 лет. В описанном случае подобных сведений не получено ни от пациента, ни от его матери. Известно лишь, что с 14-летнего возраста пациент стал открыто носить женскую одежду, представляя себя женщиной. Согласно методическим рекомендациям по смене пола «Транссексуализм», на первый план при этом расстройстве должны выступать «нарушения поведения, обусловленные инверсией полового самосознания» [1]. Эти особенности не установлены у данного пациента.

2. Другой значимый фактор, учитываемый при диагностике транссексуализма, – степень социальной дезадаптации, обусловленной именно нарушением половой идентичности, и возможность ее преодоления при смене пола. В приведенном случае дезадаптация пациента в коллективе сверстников и дома с раннего возраста была связана не с нарушением половой идентичности, а с психическим расстройством, вследствие которого он не усваивал школьную программу, длительно находился в психиатрических стационарах. В настоящий момент в социальном плане по-прежнему дезадаптирован: не работает, не учится, бесцельно проводит время дома, проявляет агрессию по отношению к матери, ведет беспорядочную половую жизнь. Описанное поведение свидетельствует о дезадаптации именно в рамках психического расстройства.
3. В соответствии с МКБ-10 транссексуальная идентификация «не должна быть симптомом другого психического заболевания или дополнительным признаком каких-либо межполовых генетических или хромосомных аномалий» [6]. В связи с этим с целью исключения указанных состояний пациент должен быть обследован в условиях психиатрического стационара (не менее 3 нед). В представленной пациентом выписке сведений о стационарном наблюдении нет, из чего можно сделать вывод, что такое наблюдение не проводилось. Это привело к постановке ошибочного диагноза. Стремление надевать на себя одежду противоположного пола с 12–14 лет должно быть расценено как идеи полового метаморфоза в рамках эндогенного заболевания.
4. При оценке состояния пациента обязательно должен учитываться основной мотив смены пола. Транссексуалы, с раннего возраста ощущая себя лицом противоположного пола, стремятся изменить внешний вид и документы для разрешения психологического конфликта и лучшей социальной адаптации. В нашем случае аргументация смены пола полностью отсутствует, как и планы на будущее, наблюдается лишь стремление изменить внешний вид при отсутствии критического отношения к себе. Даже после двусторонней орхэктомии пациент не пытается сменить паспортное имя, юридический пол и социализироваться, а лишь занимается «подбором гормональной терапии» и посещением многочисленных эндокринологических клиник. Отмеченные установки и поведение пациента не укладываются в клиническую картину транссексуализма.

В последние годы прослеживается некая тенденция по упрощению процедуры изменения пола и сокращению длительности наблюдения. Предлагается рассматривать трансгендерность как вариант нормы и исключить психиатрическое обследование. Данный клинический случай демонстрирует сложности ведения пациентов, обращающихся с желанием сменить пол, и необходимость оптимизации организационно-тактических принципов работы с ними. В случае с нашим пациентом принципы этапности и комплексности взаимодействия специалистов были нарушены, что повлекло за собой диагностические и терапевтические ошибки. Во-первых, не было проведено стационарное обследование. Во-вторых, не осуществлена смена паспортного пола, последующая социальная адаптация с психотерапевтической поддержкой. В-третьих, выполнена операция (двусторонняя орхэктомия) до изменения документов.

В настоящее время сексологи руководствуются методическими рекомендациями по смене пола Минздрава СССР от 26.09.1991 «Транссексуализм». Этот документ является основным в работе с пациентами, обращающимися с желанием сменить пол. Помимо этого используются другие источники [2, 3, 6–11].

Заключение

Мы предлагаем оптимизировать организацию помощи пациентам с транссексуализмом. Главным специалистом и координатором работы других специалистов при диагностике расстройств половой идентификации должен стать сексолог, задача которого – обеспечить полноту и качество обследования пациента.

Комплекс медико-социальных мероприятий при транссексуализме должен включать 3 основных этапа:

1. Подготовительный этап. Включает динамическое наблюдение сексолога в течение **2 лет**, когда проводится всестороннее психиатрическое, сексологическое, психологическое, соматическое, инструментальное обследование, дифференциальная диагностика, установление и подтверждение диагноза транссексуализма. Организуются психокоррекционные мероприятия при наличии аффективных реакций, конфликтных отношений в семье (психологических, поведенческих реакций), малой информированности и завышенных требований к результатам генитальной хирургии.

2. Этап половой переориентации. Включает перемену гражданского пола (медико-юридический акт, позволяющий лицу исполнять в обществе желаемую половую роль) [4], по показаниям – назначение заместительной гормональной терапии, генитальную хирургию.

3. Восстановительно-реабилитационный этап. Включает соматическое обследование, поддерживающую психотерапию и социально-психологическую помощь при трудностях адаптации, наблюдение после хирургических операций. Показанием к назначению психотерапевтических мероприятий является личностная, социальная и сексуальная дезадаптация.

Смену паспортного пола мы рекомендуем проводить до хирургической коррекции (органоуносящих операций), давая пациенту возможность адаптироваться к новой роли.

Показания к смене паспортного пола:

1. Стойкая транссексуальная идентичность (с раннего детского возраста), при психологическом исследовании на всех уровнях выявлено преобладание тенденций, свойственных противоположному биологическому полу, завершено психосексуальное развитие, т. е. сформирован объект сексуального влечения.
2. Доказательство связи личностной, социальной и сексуальной дезадаптации с полоролевым конфликтом.
3. Установка пациента на смену паспортного пола.
4. Совершеннолетие пациента (достижение 18-летнего возраста).

В случае наличия коморбидных психических расстройств, таких как шизофрения, органические и личностные расстройства, особенно важным представляется доказательство связи личностной, социальной и сексуальной дезадаптации именно с полоролевым конфликтом, а не с собственно коморбидным расстройством.

Показания и противопоказания к смене паспортного пола определяются комиссией специалистов [4]. В медицинской документации при направлении на комиссию обязательно приводятся:

1. Обоснование целесообразности перемены имени (гражданского пола) [12]. Оно носит двоякий характер, поскольку базируется на оценке, с одной стороны, эффективности проводимых до того психокоррекционных мероприятий, а с другой – успешности грядущей адаптации в новой половой роли, подразумевающей в том числе правильное усвоение изменившихся социальных условий, включающих и юридически значимые отношения.
2. Прогноз успешности полноценной адаптации в новой половой роли.

По нашему мнению, описанная последовательность мероприятий обязательна, а упрощение процедуры смены паспортного пола нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белкин А.И., Карпов А.С. Транссексуализм. Методические рекомендации по смене пола. Утв. 26 августа 1991. Минздрав СССР № 10–11/72. М.: МНИИП МЗ РФ РСФСР, 1991. [Belkin A.I., Karpov A.S. Transsexualism. Guidelines for sex reassignment. Approved on the 26th of August, 1991. Ministry of Healthcare of the USSR No. 10–11/72. Moscow: MNIIP MZ RF RSFSR, 1991. (In Russ.)].
2. Введенский Г.Е., Мотевосян С.Н. Методологические проблемы стандартов оказания медицинской помощи лицам с расстройствами половой идентификации. Социальная и клиническая психиатрия 2016;26(3):92–95. [Vvedensky G.E., Matevosyan S.N. Methodological challenges for standards of care for persons with gender identification disorders. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry 2016;26(3):92–5. (In Russ.)].
3. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1131н «О стандартах оказания медицинской помощи при расстройствах личности и поведения в зрелом возрасте (F64)». [Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 20.12.2012 No. 1131n "On standards of medical care for personality and behavior disorders in adults (F64)." (In Russ.)].
4. Приказ Минздрава России от 23.10.2017 № 850н «Об утверждении формы и порядка выдачи медицинской организацией документа об изменении пола» (Зарегистрирован 19.01.2018 № 49695) [Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 23.10.2017 No. 850n "On approval of the form and order of issuing a document confirming sex reassignment by a medical organization" (Registered on 19.01.2018 No. 49695). (In Russ.)].
5. Василенко Л.М., Белкин А.И., Горобец Л.Н. Нарушение половой идентификации (клинико-диагностический аспект). Пособие для врачей. М., 2002. 22 с. [Vasilenko L.M., Belkin A.I., Gorobets L.N. Gender identity disorder (clinical and diagnostic aspects). Guidelines for doctors. Moscow, 2002. 22 p. (In Russ.)].
6. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Триада-Х, 1999. 232 с. [Quick guide on using ICD-10 in psychiatry and narcology. Moscow: Triada-X, 1999. 232 p. (In Russ.)].
7. Бухановский А.О. Транссексуализм: клиника, систематика, дифференциальная диагностика, психосоциальная реадаптация и реабилитация. Дис. в форме научного доклада ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д: Феникс, 1994. [Bukhanovskiy A.O. Transsexualism: clinical practice, systematics, differential diagnosis, psychosocial re-adaptation, and rehabilitation. Dissertation in the form of a scientific presentation for the DMSc degree. Rostov-on-Don: Feniks, 1994. (In Russ.)].
8. Келли Г.Ф. Основы современной сексологии. 6-е изд. СПб., 2000. 596 с. [Kelly G.F. Sexuality today. 6th edition. Saint Petersburg, 2000. 596 p. (In Russ.)].
9. Сексопатология: справочник. Под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. 576 с. [Sexual pathology: reference guide. Ed. by G.S. Vasilchenko. Moscow: Meditsina, 1990. 576 p. (In Russ.)].
10. Пфэффлин Ф. Транссексуальность. Психопатология. Динамика. Лечение. М.: Мисс Икс, 2002. 196 с. [Pfafflin F. Transsexuality. Psychopathology. Dynamics. Treatment. Moscow: Miss Iks, 2002. 196 p. (In Russ.)].
11. Transsexualism and sex reassignment. Ed. by R. Green, J. Money. Baltimore, 1969. 512 p.
12. Дмитриева Т.Б., Ткаченко А.А., Карпов А.С. Перспективы правового регулирования смены имени при транссексуальных состояниях. Российский психиатрический журнал 2002;(2):52–8. [Dmitrieva T.B., Tkachenko A.A., Karpov A.S. Perspectives of legal regulation of name change in transsexual states. Rossiyskiy psikhiatricheskiy zhurnal = Russian Journal of Psychiatry 2002;(2):52–8. (In Russ.)].

Вклад авторов
Н.Д. Кибрик: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.И. Ягубов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.И. Шигапова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Authors' contributions
N.D. Kibrik: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.I. Yagubov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
V.I. Shigapova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов
Н.Д. Кибрик: https://orcid.org/0000-0003-4231-1862
М.И. Ягубов: https://orcid.org/0000-0002-8266-0429
В.И. Шигапова: https://orcid.org/0000-0001-5129-0704
ORCID of authors
N.D. Kibrik: https://orcid.org/0000-0003-4231-1862
M.I. Yagubov: https://orcid.org/0000-0002-8266-0429
V.I. Shigapova: https://orcid.org/0000-0001-5129-0704

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 20.02.2018. **Принята к публикации:** 13.03.2018.
Article received: 20.02.2018. **Accepted for publication:** 13.03.2018.