ИЛЛЮСТРИРОВАННОЕ РУКОВОДСТВО

С.Ю. Куликов
И.А. Ісаков

ПРАКТИЧЕСКАЯ АНДРОЛОГИЯ

С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков

ПРАКТИЧЕСКАЯ АНДРОЛОГИЯ

практическая медицина
Москва ✲ 2009

УДК 616.69
ББК 56.9
К49

Авторы:

Калинченко Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической андрологии РУДН, член научного комитета Европейского общества по изучению вопросов старения у мужчин (ESSAM).

Тюзиков Игорь Адамович, канд. мед. наук, уролог-андролог Ярославского медицинского центра диагностики и профилактики (генеральный директор — канд. мед. наук Крюкова Т. В.), ответственный секретарь Ярославского областного научно-практического общества урологов.

Калинченко С. Ю.

К49 Практическая андрология / С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков. — М.: Практическая медицина, 2009. — 399 с.: ил.

ISBN 978-5-98811-136-8

В руководстве, наряду с современными представлениями о диагностике, лечении и профилактике андрологических заболеваний, излагается концепция авторов о дефиците тестостерона как причины возрастного нарастания частоты соматических заболеваний у мужчины, а также о негативном влиянии любых патологических изменений на секрецию тестостерона. Особое внимание уделено клиническим проявлениям андрогенного дефицита и современным методам его коррекции.

Для урологов, эндокринологов, геронтологов, андрологов, сексопатологов, семейных врачей и врачей любых специальностей, интересующихся гендерными особенностям заболеваний.

© Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., 2009
© Практическая медицина, 2009

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельца авторских прав.

ISBN 978-5-98811-136-8

Содержание

Список сокращений 7

Предисловие 9

От авторов 12

I. Задачи андрологии. Понятие мужского репродуктивного здоровья. Классификация андрологических нарушений 15

II. Алгоритм обследования мужчин 21
Активное выявление жалоб 21
Сбор анамнеза 21
Физикальное обследование 22
Гормональное обследование 32
Оценка половой функции 35
Оценка мочеиспускания 35

III. Анатомия и физиология мужской мочеполовой системы. Введение в сексологию 44
Эмбриология, анатомия и физиология мужской половой системы 44
Анатомия и физиология мочевыделительной системы у мужчин 61
Введение в сексологию. Понятие о копулятивном цикле мужчины, его стадиях и составляющих 69

IV. Общая физиология гормонов у мужчин 78

V. Роль эстрогенов в мужском организме 96
Продукция эстрогенов 96
Физиологическое значение эстрогенов 97

Возрастные изменения уровня эстрадиола у мужчин 98
Дефицит эстрогенов у мужчины: надо ли что-то предпринимать? 99
Гиперэстрогенемия у мужчин и ее клиническое значение 99

VI. Мужской гипогонадизм 104
Характеристика клинических форм гипогонадизма 105
Клинические проявления и диагностика гипогонадизма 119
Лечение гипогонадизма 121

VII. Нарушение полового развития у мальчиков 128
Дифференцировка половой системы 128
Нормальное начало полового развития и определение его задержки 131
Конституциональная задержка полового развития 132
Клинические проявления нарушений полового развития 136

VIII. Мужское бесплодие 147
Этиология мужского бесплодия 148
Диагностика мужского бесплодия 152
Лечение мужского бесплодия 162

IX. Гинекомастия у мужчин 170
Классификация гинекомастии 170
Этиология гинекомастии 172
Диагностика гинекомастии 175
Лечение гинекомастии у мужчин 175

X. Андрогенная алопеция у мужчин 179

XI. Нарушения либидо, эякуляции и оргазма 182
Нарушения либидо 182
Нарушения эякуляции 186
Нарушения оргазма 191

XII. Эректильная дисфункция 193
Определение и эпидемиология эректильной дисфункции 194
Этиология нарушений эрекции 195
Классификация нарушений эрекции 199
Основные принципы диагностики нарушений эрекции 199
Современные методы лечения эректильной дисфункции 203

XIII. Синдром гиперпролактинемии у мужчин 216
Этиологические факторы гиперпролактинемии 219
Клиническая картина гиперпролактинемии 220
Диагностика гиперпролактинемии у мужчин 221
Лечение гиперпролактинемии у мужчин 221

XIV. Возрастной андрогенный дефицит 225
Теории старения 226

Диагностика возрастного андрогенного дефицита 228
Андрогенотерапия 232

XV. Соматическая патология и мужская половая система 234
Сердечно-сосудистые заболевания 234
Патология почек 238
Патология печени 239
Гемохроматоз 239
Болезни органов дыхания 240
Патология нервной системы 240
Патология простаты 243
Болезни желудочно-кишечного тракта 245
Болезни системы крови 245
Болезни с иммунными механизмами 246
Инфекционные заболевания 247
Профессиональные вредности и факторы внешней среды 247

XVI. Нарушения синтеза и метаболизма андрогенов при эндокринных заболеваниях 248
Патология щитовидной железы 248
Сахарный диабет 250
Патология гипоталамуса 251
Патология гипофиза 251
Заболевания надпочечников 253
Ожирение у мужчин 261

XVII. Транссексуализм 268
Диагностика транссексуализма 269
Этиология и патогенез транссексуализма 270
Дифференциальная диагностика транссексуализма 270
Основные принципы гормональной терапии пациентов при транссексуализме 271
Современные подходы к гормональной терапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом 272
Современные подходы к гормональной терапии у пациентов с Ж/М-транссексуализмом 282

XVIII. Андрологические аспекты патологии почек и мочевых путей у мужчин 286
Нарушения мочеиспускания при возрастном андрогеном дефиците 286
Акромегалия и простата 288
Нарушения мочеиспускания при несахарном диабете 288
Патология мочевого пузыря при сахарном диабете 289
Патология почек при сахарном диабете 292

XIX. Недержание мочи у мужчин 300
Классификация недержания мочи 300
Этиология недержания мочи у мужчин 301

Диагностика недержания мочи 301
Лечение недержания мочи у мужчин 303
Гиперактивный мочевой пузырь у мужчин 306

XX. Инфекции мочевых путей и половых органов 313
Классификация инфекций мочевых путей и мужской половой системы 313
Диагностика инфекций мочевых путей 314
Лечение инфекций мочевых путей 315
Уретрит 319
Простатит 320
Эпидидимит, орхит 320

XXI. Опухоли мочеполовой системы у мужчин 322
Рекомендации по диагностике и лечению рака почки 322
Рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии простаты (EAU, 2005) 325
Рекомендации по диагностике и лечению рака простаты 333
Рекомендации по диагностике и лечению рака полового члена 345
Рекомендации по диагностике и лечению опухолей яичка 349

Заключение 356

Список литературы 358

Приложения 366

Коды МКБ-10 заболеваний, распространенных в андрологической практике 389

Список сокращений

АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГАМП — гиперактивный мочевой пузырь
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДГП — доброкачественная гиперплазия простаты
ДГТ — дигидротестостерон
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКСИ (ICSI) — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)

ИМП — инфекции мочевыводящих путей
ИМТ — индекс массы тела
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КЗПР — конституциональная задержка полового развития
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МАО — моноаминоксидаза
МИЭФ — международный индекс эректильной функции
МОСМ — максимальная объемная скорость мочеиспускания
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСГ — меланоцитостимулирующий гормон
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОПН — острая почечная недостаточность
ПСА — простатический специфический антиген
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СНМП — симптомы нижних мочевых путей
ССГ — секс-стероид связывающий глобулин
СТГ — соматотропный гормон
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТУРП — трансуретральная резекция простаты
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГ — хорионический гонадотропин
ХПН — хроническая почечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
чХГ — человеческий хорионический гонадотропин
ЭД — эректильная дисфункция
ЭКГ — электрокардиография
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ — эхокардиография
AMS — симптомы старения мужчины (Aging Males' Symptoms)
EAU — Европейская ассоциация урологов (European Association of Urologists)
IPSS — Международная шкала симптомов аденомы простаты (The International Prostate Symptom Score)
MMAS — Massachusetts Male Aging Study
NANC — неадренергическая нехолинергическая система (nonadrenergic noncholinergic system)
PCA3 — Prostate CAncer gene 3

Предисловие

Бурное развитие научно-практической медицинской мысли, фундаментальные исследования в области репродукции человека, успехи микробиологии, молекулярной генетики, эндокринологии, урологии, сексопатологии, «фармакологическая революция», давшая за последние 10–20 лет совершенно уникальные препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы у мужчин, совершенствование методов вспомогательной репродукции человека — эти и еще многие-многие другие достижения научно-технического прогресса в области медицины конца XX начала XXI века стали научной и теоретической базой для формирования отрасли медицинских знаний, которая сегодня называется АНДРОЛОГИЯ. Ее нет в официальном перечне медицинских и фармацевтических специальностей РФ, но область и предмет ее изучения — мужское здоровье — представляется сегодня как никогда актуальной медико-социальной, демографической и психологической проблемой, особенно четко вырисовывающейся в России в условиях современного социально-экономического кризиса, захватившего, к великому сожалению, и подавляющее большинство стран мирового сообщества.

В широком смысле слова «андрология» — наука о мужчине. Ее можно считать одной из древ-

нейших медицинских наук, берущих свое начало еще со времен Гиппократа. Российская андрология имеет достаточно давнюю историю. Следует вспомнить, что первая андрологическая клиника в России была открыта профессором Ф.И. Синицыным еще в 1877 г. на базе клиники мочеполовых болезней медицинского факультета Московского университета. В дальнейшем вопросами андрологических заболеваний стали заниматься другие специалисты. В Советском Союзе основоположником андрологии по праву считается профессор О.Л. Тиктинский, под руководством которого была открыта первая кафедра андрологии в Ленинграде. Сегодня в России доступно медицинское образование по андрологии, в том числе и на нашей кафедре — кафедре урологии с курсом андрологии РМАПО, но единичные специализированные клиники не в состоянии решить всех глобальных задач мужского здоровья в нашей стране.

Сегодня у подавляющего большинства практических специалистов, теоретиков и исследователей, вынужденно или по собственному желанию занимающихся вопросами мужского здоровья, не возникает сомнения в том, что андрология — это отрасль медицинских знаний междисциплинарного характера. Не может быть андрологом эндокринолог, который не представляет анатомии и физиологии мужской половой системы в рамках классической урологии, равно как и наоборот, уролог, оперирующий активно и много, ведущий прием андрологических больных, без знаний основ мужской эндокринологии просто беззащитен с теоретической точки зрения перед возможными диагностическими, лечебными и тактическими вопросами ведения профильного больного.

Со времени выхода последнего в СССР «Руководства по андрологии» под редакцией профессора О.Л. Тиктинского (1990) прошло 19 лет. Что означает такой срок для бурно развивающейся науки, какой является наука о мужчине, говорить не приходится. Современные достижения андрологии с позиции 90-х годов прошлого века поистине кажутся сказочными. Достаточно сказать о современных методиках ВРТ, новых препаратах для лечения андрогенодефицита, эректильной дисфункции и ДГП, успехах терапии нарушений половых функций при сахарном диабете и т.д. С другой стороны, появились новые проблемы текущего столетия, в частности, метаболический синдром у мужчин — учение о его патогенезе и методах лечения начали формироваться только в 90-е годы прошлого века.

Предлагаемое читателям издание «Практическая андрология» является, пожалуй, первой в России XXI века и, на мой взгляд, весьма удачной попыткой объединить весь непрерывно обновляющийся поток информации в области андрологии в рамках одного руководства. Прежде всего, подкупает тот факт, что книга написана двумя разными специалистами — эндокринологом и урологом, которые, тем не менее, занимаются одной проблемой — мужским здоровьем. Это, безусловно, повышает клиническую и теоретическую ценность книги, поскольку андрология — наука междисциплинарная, а точки зрения различных специалистов способствуют получению читателем более объективных сведений по вопросам диагностики и лечения заболеваний мужской половой и репродуктивной систем. В целом авторский коллектив демонстрирует полное взаимопонимание и консенсус по тем проблемам, о которых идет речь в руководстве.

Обширный научный материал, представленный в книге, отличается объективностью, четкостью и логичностью изложения, а, самое главное — то, что авторы стараются не только изложить самые последние научные данные по основным разделам андрологии, имеющиеся в мировой и отечественной литературе, с точки зрения доказательной медицины, но и приводят результаты собственных исследований, свои мнения по проблеме и выводы. Безусловно, это информационно разгружает, казалось бы, большой объем теоретической информации, представленной авторами, и превращает чтение книги в удовольствие. Обширный иллюстративный материал, без сомнения, весьма успешно способствует решению той же задачи.

Очень хочется надеяться, что данная книга займет свое достойное место в океане отечественной специализированной андрологической литературы и окажет неоценимую помощь всем врачам, независимо от их специальности, которые решают актуальную, сложную, но, безусловно, имеющую блестящее будущее проблему — охрану здоровья мужского населения.

Член-корреспондент РАМН,
заведующий кафедрой урологии РМАПО,
профессор *О. Б. Лоран*

Искусство — это попытка создать рядом с реальным миром другой более человечный мир.

А. Моруа

От авторов

Традиционно считается, что мужчины являются сильным полом. Однако факты демонстрируют нам, что в современном мире не только качество, но и продолжительность жизни мужчин значительно ниже по сравнению с женщинами. В России разница особо драматична и составляет 13 лет! У мужчин значительно выше распространенность метаболического синдрома, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний; повышенное потребление алкоголя и распространенность табакокурения, характерные для России, ведут к раннему возникновению сердечно-сосудистых катастроф, эректильной дисфункции, бесплодию, негативно влияющих на качество жизни как пары в целом, так и женщины.

Таким образом, факты свидетельствуют о том, что мужчины все же имеют слабые стороны. Можно ли как-то повлиять на продолжительность и качество жизни мужчины? За последние 10 лет произошла настоящая «тестостероновая революция». Сегодня мы знаем, что уровень тестостерона определяет функциональное состояние практически высех органов и систем мужского организма, тестостерон является своего рода протективным гормоном в отношении развития целого ряда возраст-ассоциированных заболе-

ваний. В результате продолжительность жизни мужчин с низким уровнем тестостерона меньше по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона. Еще в 1983 г. Дильман В.М. писал: «...Одним из обязательных условий профилактики рака является поддержание гормонально-метаболических показателей на уровне, которого организм достигает в возрасте 20–25 лет...».

В нашей стране первое руководство по андрологии «Основы клинической андрологии» было написано в 1973 г. эндокринологом Н.Т. Старковой. Прошло немало лет, и сегодня многие мечты ученых прошлого века осуществимы, поскольку у нас есть для этого знания, эффективные и безопасные препараты, которые, однако, практически не используются.

Несмотря на доказанную корреляцию между развитием соматических заболеваний, тяжестью их течения и уровнем тестостерона, его определение не стало рутинной практикой. Коррекция андрогенного дефицита повышает эффективность лечения эректильной дисфункции ингибиторами ФДЭ-5, нарушений мочеиспускания — 5α-андреноблокаторами, сахарного диабета — сахаропонижающими препаратами, способствует снижению веса, нормализации липидного спектра — копонентов метаболического синдрома.

Ответы не только на вышеперечисленные, но и на целый ряд других актуальных вопросов современной андрологии вы найдете в данном руководстве.

Сегодня многие специальности претендуют на роль родоначальников андрологии — урология, эндокринология, дерматовенерология и др. В свете этих споров, думаю, важно напомнить о том, что все основные гендерные отличия гормонально обусловлены и определяются в основном более высоким содержанием тестостерона у мужчин по сравнению с женщинами.

В России есть немало увлеченных людей. Мне очень приятно, что данное руководство написано в соавторстве с талантливым ученым, ярославским урологом, страстно влюбленным в эндокринологию. Пусть наш междисциплинарный и межобластной союз послужит вам примером и станет оплотом ваших научных и практических успехов.

Калинченко Светлана Юрьевна,
д-р мед. наук, профессор кафедры клинической андрологии РУДН,
член научного комитета Европейского общества по изучению
вопросов старения у мужчин (ESSAM)

В современном клиническом мышлении, к сожалению, еще не полностью утвердилось понимание важности изучения мужского здоровья как репродуктивного, так и соматического. Новое, как известно, рождается на стыке наук. Андрология — не исключение. Возникнув на стыке многих медицинских дисциплин, андрология впитала в себя достижения биологии, эмбриологии, иммунологии, физиологии, урологии, эндокринологии, сексопатологии. Андрология является новым направлением, существенно расширяющим наши представления о

мужском здоровье. Изучение мужского здоровья имеет огромное медико-биологическое и психосоциальное значение.

Исторически сложилось так, что цикличность физиологических изменений в организме женщины поставили именно ее в центр внимания специалистов, занимающихся репродуктивным здоровьем. Однако повышение значения «мужского» фактора в современных проблемах репродукции человека сделало весьма органичным и своевременным выделение такой науки, как андрология (буквальный перевод с греч. — «наука о мужчине»).

Следует с горечью констатировать, что в нашей стране практически отсутствуют центры по изучению репродуктивной и половой системы мужчины, которые руководствовались бы последними достижениями науки и практики. Стоит лишний раз напомнить, что не только продолжение рода, но и сексуальная функция, оказывающая огромное влияние на все сферы жизнедеятельности человека, являются в равной степени важными для представителей обоих полов.

Работа с пациентами, имеющими нарушения в этой сфере, показывает, что врачи общей практики и узкие специалисты не имеют должного представления не только о патологии мужской репродуктивной системы, методах ее диагностики и подходах к лечению, но и элементарных знаний физиологии, анатомии, эндокринологии, психологии мужчины. Пациенты и здоровые мужчины не имеют возможности получить консультацию или просто совет по вопросам интимного характера, что, безусловно, отрицательно влияет на качество жизни.

Практически отсутствует литература для врачей различных специальностей, написанная простым языком, доступным для понимания, в которой были бы освещены основные вопросы мужского здоровья и функционирования мужского организма. Узкопрофильная специализация современной медицины явно идет не на пользу пациентам: терапевту не хватает знаний по этиологии и выявлению эректильной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, урологу — по диагностике и лечению андрогенного дефицита, эндокринологи не умеют выявлять рак простаты, который является основным противопоказанием к андрогенотерапии у мужчин старше 45 лет.

Предлагаемая книга не решит проблему повышения квалификации по смежным дисциплинам, но позволит врачам различных специальностей узнать больше о мужчине и его проблемах. Мы надеемся, что предлагаемый вариант пособия с большим количеством схем и таблиц сделает восприятие материала более доступным, ясным, конкретным, что несомненно должно сыграть свою роль в реализации желания заниматься этими проблемах. Боязнь проблемы кроется чаще всего в нашем нежелании заниматься ее решением, а наше нежелание исходит от незнания проблемы. Хочется надеяться, что «Практическая андрология» позволит многим врачам по-иному оценить свои возможности диагноста, значительно улучшив их, что в условиях профессиональной конкуренции очень актуально.

Тюзиков Игорь Адамович,
канд. мед. наук, уролог-андролог Ярославского медицинского центра диагностики и профилактики (генеральный директор — канд. мед. наук Крюкова Т. В.), ответственный секретарь Ярославского областного научно-практического общества урологов

Медицина поистине есть самое благородное из всех искусств.

Гиппократ
(460-377 гг. до н.э.)

I

Задачи андрологии. Понятие мужского репродуктивного здоровья. Классификация андрологических нарушений

«Андрология — отрасль науки и медицины, предмет которой — мужские половые функции в физиологических и патологических условиях».

(Положение Европейской андрологической академии, 1992)

«Андрология — область медицины, занимающаяся мужскими заболеваниями, в особенности, влияющими на мужскую репродуктивную систему».

(Словарь Webster)

Центральные проблемы андрологии:

- Бесплодие в браке.
- Гипогонадизм (в том числе возрастной андрогенный дефицит [ВАД]).
- Мужская контрацепция.
- Нарушение половой функции (в том числе нарушения эрекции).
- Повышение качества и продолжительности жизни мужчин.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), **задачей андрологии является репродуктивное здоровье мужчин.**

Женщины с репродуктивными проблемами обращаются к гинекологу. А мужчины? Им гораздо труднее. В большинстве случаев они не знают, куда нужно обратиться. Треть таких пациентов первым делом приходят на прием к общепрактикующему или семейному врачу, четверть — к гинекологу жены, а остальные — к урологам и эндокринологам.

Андрология как отдельная медицинская специальность существует сегодня в очень немногих странах (Франция, Италия, Египет,

Индонезия). В других же странах таких врачей нет. В Германии, например, пациенты с бесплодием обращаются не только к урологам, гинекологам и эндокринологам, но и к дерматовенерологам. Европейская андрологическая академия поставила целью улучшение подготовки специалистов по репродуктивному здоровью мужчин и организовала в Европе более 15 обучающих центров (Э. Нишлаг, 2005).

Решением проблем бесплодной пары должна была бы заниматься междисциплинарная наука — РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА. Исследования в этой области уже проводятся в университетах Европы.

ВОЗ, определяя «репродуктивное здоровье» как отсутствие патологии и нарушений репродуктивных функций мужчины и женщины, рассматривает пару как единое целое. «Здоровье — это состояние физического, психического и социального благополучия, а вовсе не отсутствие болезней» (определение ВОЗ, 1948 г.). Поэтому, в соответствии с концепцией репродуктивного здоровья, в данном случае имеется в виду благополучие обоих партнеров. В своей программе исследований по репродукции человека ВОЗ учитывает как женские, так и мужские факторы (1994–1998 гг.). Если в предыдущие годы изучали преимущественно фертильность женщин, то в настоящее время внимание уделяется и фертильности мужчин.

Безусловно, было бы хорошо, чтобы бесплодную пару наблюдал один и тот же врач, но в действительности, за исключением консультаций в начале и по ходу лечения, обследования мужа и жены не всегда идут параллельно. Тесное взаимодействие специалистов разного профиля обязательно лишь при применении методов искусственного оплодотворения, возможного, к сожалению, далеко не во всех случаях. Наконец, у мужчин бывают и такие репродуктивные нарушения, лечение которых не требует участия женщины (заместительная терапия при гипогонадизме, задержка полового развития, эректильная дисфункция, последствия мужской контрацепции и возрастное угасание мужских половых функций). Поэтому репродуктивная медицина должна включать не только гинекологию, но и ту дисциплину, которая занимается мужчиной, т.е. андрологию. Многие специалисты сегодня считают, что наиболее оправданным, по-видимому, является развитие гинекологии и андрологии как отдельных дисциплин. Практика показывает, что андролог должен быть в штате каждого центра репродуктивной медицины.

Андрология не стала самостоятельной медицинской дисциплиной во многих странах по ряду причин. Одна из них — это то, что диагностические и лечебные мероприятия в этой области медицины не достигли еще критической массы, необходимой для перехода количества в качество, т.е. для формирования независимой дисциплины. Действительно, до 60-х годов прошлого века физиология и патология мужских половых функций систематически не изучались. Во многом это объясняется отсутствием стандартизированных методов исследования мужской половой сферы, что не позволяло установить четкий диагноз. До сих пор в 30% случаев мужского бесплодия его причины остаются неясными, тогда говорят об *идиопатическом бесплодии*.

Сегодня с развитием фундаментальных исследований и научного мышления практические врачи почувствовали необходимость «новой андрологии», опирающейся на научные данные и рациональные принципы терапии, а не на личный опыт и предпочтения врача или эмпирические методы

лечения, не имеющие научных доказательств. «Доказательная андрология» развивается параллельно с «доказательной медициной», в соответствии с ее принципами, которые знаменуют новый поворот в клиническом мышлении.

Один из важных элементов доказательной андрологии — стандартизация методов диагностики. Она позволяет сравнивать результаты, полученные как в одной и той же, так и в разных лабораториях. Сегодня в этом направлении уже сделаны конкретные шаги: ВОЗ разработала «Руководство по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействия сперматозоидов с шеечной слизью» (1980, 1999, 2002). Можно надеяться, что стандартизация и других диагностических процедур еще больше укрепит позиции доказательной андрологии.

В андрологии, как и в любой другой области медицины, точный диагноз — необходимое условие для выбора оптимального метода лечения. Нарушения мужской половой системы могут быть вызваны патологией любого ее звена: центральных структур мозга, эндокринных желез, органов-мишеней.

В **классификации** нарушений мужской фертильности и гипогонадизма используется топографический принцип, а также учитывается причина — эндокринная, генетическая, воспалительная, ятрогенная и другие (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Классификация нарушений функции яичек (Э. Нишлаг, 2005)

Локализация нарушения	Нарушение	Причина	Андрогенная недостаточность	Бесплодие
Гипоталамус/гипофиз	Синдром Кальмана	Врожденное нарушение секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ); дефект гена Kal-X	+	+
	Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	Врожденное нарушение секреции ГнРГ	+	+
	Синдром Прадера—Вилли	Врожденное нарушение секреции ГнРГ	+	+
	Конституциональная задержка полового развития	Отставание биологических часов	+	+
	Вторинные нарушения секреции ГнРГ	Опухоли, инфильтраты, травмы, облучение, нарушения кровообращения, голодание, системные заболевания	+	+
	Гипопитуитаризм	Опухоли, инфильтраты, травмы, облучение, ишемия, операция, мутации рецепторов ГнРГ	+	+
	Синдром Паскулиани	Изолированная недостаточность лютеинизирующего гормона (ЛГ)	+	(+)
	Гиперпролактинемия	Аденома гипофиза, лекарственные вещества	+	(+)
Яички	Врожденная анорхия	Утрата яичек в эмбриональном периоде	+	+
	Приобретенная анорхия	Травмы, перекрут, опухоли, инфекции, операции	+	+
	Крипторхизм (неопущение яичек)	Недостаточность тестостерона или антимюллерова гормона, врожденные анатомические дефекты	(+)	(+)
	Варикоцеле	Венозная недостаточность, дефект клапанов вен	(−)	(±)
	Орхит	Инфекция и разрушение зародышевого эпителия	(−)	(+)
	Сертоли-клеточный синдром (дель Кастильо)	Врожденное отсутствие сперматогониев	−	+
	Блокада сперматогенеза	Врожденная/приобретенная	−	+
	Глобозооспермия	Отсутствие акросомы спермиев	−	+
	Синдром неподвижных ресничек	Отсутствие динеиновых ручек головки сперматозоида	−	+
	Синдром Клайнфельтера	Хромосомная аномалия	+	+
	46,XX-мужчина	Транслокация участка Y-хромосомы	(+)	+

Локализация нарушения	Нарушение	Причина	Андрогенная недостаточность	Бесплодие
	47,XYY-мужчина	Нарушение мейоза	(+)	(+)
	Синдром Нунан	Врожденная	+	+
	Структурные аномалии хромосом	Делеции, транслокации	–	+
	Персистенция маточных труб	Мутации рецептора антимюллерова гормона	–	(–)
	Дисгенезия гонад	Генетические нарушения дифференцировки гонад	+	+
	Гипоплазия клеток Лейдига	Мутации рецептора ЛГ	+	(+)
	Мужской псевдогермафродитизм	Ферментативные нарушения синтеза тестостерона	+	+
	Истинный гермафродитизм	Генетические нарушения дифференцировки гонад	+	+
	Опухоли яичка	Врожденные/приобретенные	+	+
	Нарушения, вызванные экзогенными факторами или системными заболеваниями	Лекарства, облучение, перегревание, токсины, цирроз печени, почечная недостаточность	+	+
	Идиопатическое бесплодие	Причина неизвестна	–	+
Эфферентные семявыносящие пути и дополнительные половые железы	Инфекции (простатит, везикулит, эпидидимит)	Бактерии, вирусы, хламидии, грибы, простейшие	–	(+)
	Непроходимость семявыносящих путей	Врожденные аномалии, инфекции, травмы, вазэктомия, грыжесечение, трансплантация почки Мутации гена CFTR	–	+
	Муковисцидоз	Мутации гена CFTR	–	+
	Врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока	Возможно при отравлении ртутью	–	+
	Синдром Юнга	Причина неизвестна	–	+
	Дефекты разжижения спермы	Причина неизвестна	–	+
	Иммунологическое бесплодие	Аутоиммунные нарушения	–	+
Дефекты семяизвержения	Эктопия мочеиспускательного канала	Врожденная	–	(+)
	Деформация полового члена	Врожденная/приобретенная	–	(+)
	Эректильная дисфункция	Мультифакторный генез	(+)	(+)
	Нарушения эякуляции	Врожденные/приобретенные	–	(+)
	Фимоз	Врожденный/приобретенный	–	(+)

Продолжение таблицы 1.1

Локализация нарушения	Нарушение	Причина	Андрогенная недостаточность	Бесплодие
Органы-мишени андрогенов	Тестикулярная феминизация	Полный дефект андрогеновых рецепторов	+	+
	Синдром Рейфенштейна	Неполный дефект андрогеновых рецепторов	+	+
	Шалевидная мошонка с гипоспадией	Неполный дефект андрогеновых рецепторов	+	+
	Бульбоспинальная атрофия мышц	Дефект андрогеновых рецепторов	(+)	(−)
	Промежностно-мошоночные гипоспадии с псевдовлагалищем	Недостаточность 5α-редуктазы	+	(+)
	Резистентность к эстрогенам	Дефект эстрогеновых рецепторов	(−)	(−)
	Недостаточность эстрогенов	Недостаточность ароматазы	(−)	(−)
	Гинекомастия	Причина неизвестна	(+)	(−)
	Андрогенная алопеция	Причина неизвестна		−

Примечания:
«+» — обязательно имеется;
«−» — не имеется;
(+) — может быть;
(−) — может не быть.

Каждый врач создает себя сам. Ему помогают учителя, товарищи по работе, больные, но главное — это его собственная решимость учиться всю жизнь, — расширять знания, оттачивать навыки и совершенствовать человеческие качества. Однажды приняв на себя эту обязанность, он никогда не отступает от задуманного — и это, вероятно, главное, что делает из него настоящего врача.

Общая врачебная практика по Джону Нобелю

II Алгоритм обследования мужчин

Обследование любого мужчины должно включать активное выявление жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование и проведение, если это необходимо, дополнительных лабораторно-инструментальных исследований.

Активное выявление жалоб

Активное выявление жалоб у мужчин имеет ряд особенностей: мужчинам необходимо четко задавать вопросы, направленные на выявление тех или иных проблем, поскольку при снижении уровня тестостерона нередко отмечается снижение критического восприятия своего состояния.

Сбор анамнеза

При сборе анамнеза необходимо уделять особое внимание наследственности, вредным привычкам (курение и злоупотребление алкоголем оказывают известное негативное влияние

на репродуктивную систему мужчин), кроме того необходимо выяснить, какие лекарственные препараты и в каких дозах принимает пациент.

Физикальное обследование

Физикальное обследование мужчины, обращающегося к терапевту, специалисту или врачу общей практики, преследует, как минимум, две цели.

Во-первых, врач должен оценить **соматический статус** пациента. Это решается с помощью традиционных методов физикальной диагностики (антропометрия, пальпация, перкуссия, аускультация, тонометрия, исследование неврологической сферы и т.д.), которые хорошо известны.

Во-вторых, в ходе объективного обследования врач должен получить информацию о **степени полового развития пациента и соответствия ее возрастным параметрам, оценить андрогенную насыщенность организма**. На практике в историю болезни, *как правило*, без осмотра и, соответственно, без раздевания пациента, делается запись «половые органы развиты правильно, по мужскому типу». Между тем, только на основании характера оволосения лобка, который является важным клиническим симптомом андрогенной насыщенности организма, уже можно заподозрить наличие гипогонадизма, усугубляющего течение любой соматической патологии. Тестостерон, являющийся важным гормоном мужского организма, оказывает действие практически на все органы и системы, отсюда вытекает необходимость клинического выявления симптомов гипогонадизма.

Объективное обследование мужчины должно проводиться методично, последовательно и внимательно. Только следуя этому принципу, врач не упустит никаких нарушений соматического и полового развития. Безусловно, врач общей практики не владеет и не должен владеть в совершенстве специальными методиками обследования, применяющимися узкими специалистами (например, пальцевое ректальное исследование простаты или пальпация органов мошонки). Но иметь представление о клинической оценке андрогенного статуса, а также о методах оценки эректильной функции, должен каждый врач. Кроме того, врач должен уметь интерпретировать данные специальных методов обследования, в связи с чем они также достаточно полно описаны в данном разделе.

Ниже приводится необходимый минимум диагностического обследования, который должен быть проведен у каждого мужчины.

Обследование мужчины врачами общего профиля:

- Измерение окружности талии (более 94 см — абдоминальное ожирение).
- Измерение АД.
- Характер лобкового оволосения (по женскому типу — признак андрогенной недостаточности).
- Состояние молочных желез (наличие или отсутствие гинекомастии и ее характер).
- Заполнение опросника AMS (оценка андрогенного статуса).
- Заполнение опросника МИЭФ (наличие эректильной дисфункции и степени ее выраженности).

Обследование мужчины андрологами, урологами:

- Измерение окружности талии (более 94 — абдоминальное ожирение).
- Измерение АД.
- Характер лобкового оволосения (по женскому типу — признак андрогенной недостаточности).

- Состояние молочных желез (наличие или отсутсвие гинекомастии и ее характер).
- Определение размеров и консистенции яичек.
- Пальцевое ректальное исследование (по показаниям).
- Заполнение опросника AMS (оценка андрогенного статуса).
- Заполнение опросника МИЭФ (наличие эректильной дисфункции и степени ее выраженности).
- Заполнение опросника IPSS (The International Prostate Symptom Score).

Обследование мужских половых органов отличается от обследования других органов и систем тем, что осматривать и пальпировать мужские половые органы несложно. Андрологи и урологи должны начинать обследование мужчины после сбора анамнеза с оценки степени развития наружных половых органов. У здорового мужчины яички мягко-эластической консистенции, размером не меньше сливы, должны находиться в мошонке. При отсутствии одного или обоих яичек в мошонке должно быть проведено уточнение их местоположения и выработка тактики их низведения (рис. 2.1).

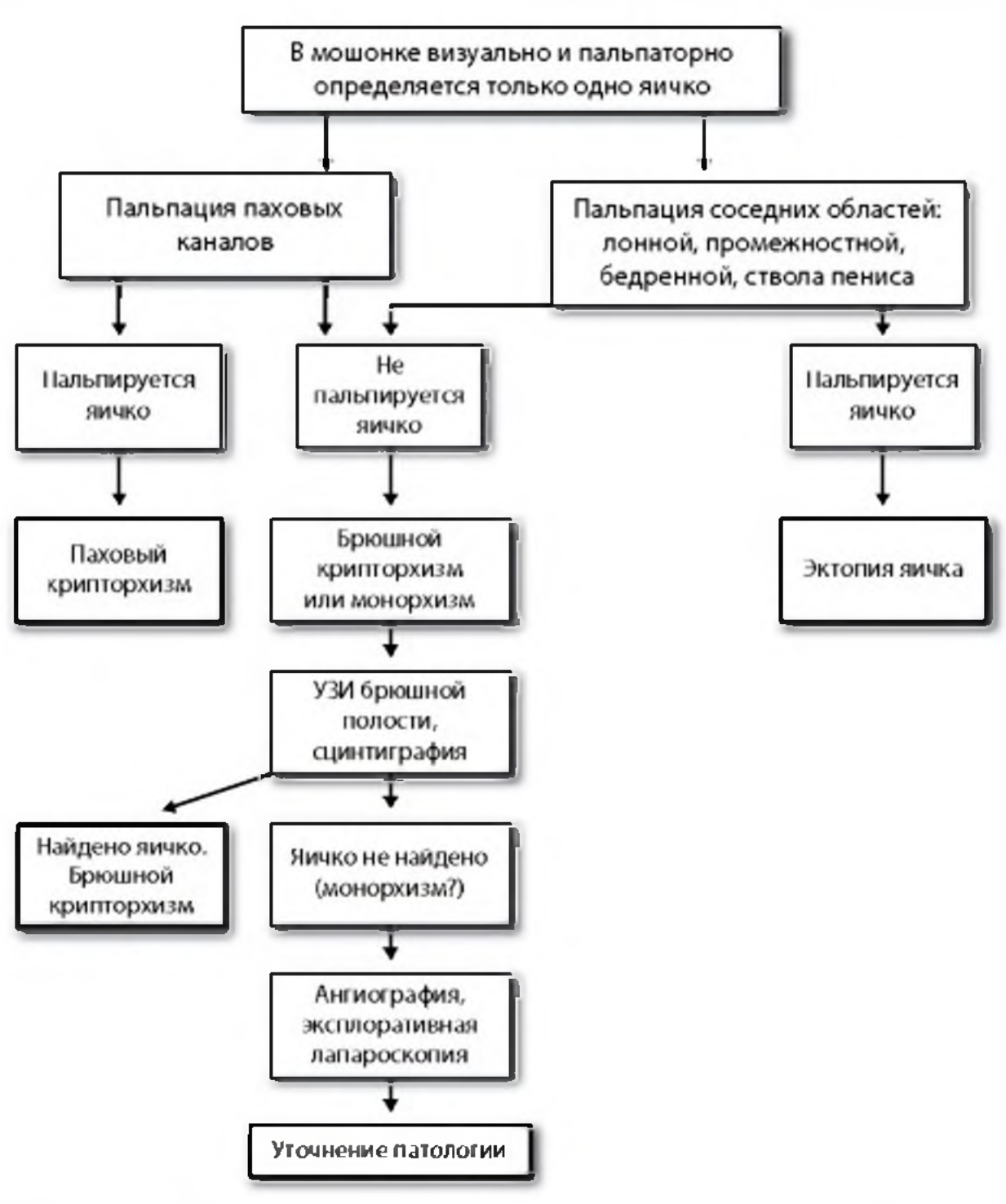


Рис. 2.1. Алгоритм обследования при отсутствии одного яичка в мошонке

Рис. 2.2. Орхидометр Прадера (*а*), при помощи которого производится определение размера яичек; измерение яичка (*б*)

Определение размера яичек осуществляется при помощи орхидометра Прадера (рис. 2.2, *а*, *б*).

У здорового мужчины одно яичко, как правило, немного больше и расположено чуть ниже другого (рис. 2.3), но если имеется выраженная асимметрия, необходимо исключить патологические процессы, представленные ниже.

Причины одностороннего увеличения мошонки:

- Перекрут морганиевой гидатиды (привеска яичка).
- Перекрут семенного канатика (заворот яичка).
- Эпидидимит.
- Орхит.
- Варикоцеле.

Рис. 2.3. Мужской тип оволосения лобка – в виде ромба. Нормальный вариант асимметрии яичек

- Идиопатический отек мошонки.
- Паховая грыжа (рис. 2.4).
- Сочетание врожденных гидроцеле и паховой грыжи (25 % случаев).
- Укусы насекомых.
- Вторичное гематоцеле при заболеваниях брюшной полости (острый аппендицит, перитонит).
- Геморрагический васкулит (анафилактическая пурпура).
- Жировой некроз мошонки в препубертате.
- Травма яичка и мошонки.
- Гематома мошонки.
- Острая лейкозная инфильтрация яичка (редко).
- Гидроцеле.
- Опухоль яичка.
- Большие кисты придатка яичка (симптом «третьего яичка») — редко.

Описанные выше клинико-лабораторные исследования демонстрируют корреляцию между андрогенной насыщенностью мужского организма и некоторыми признаками, которые можно выявить при объективном обследовании мужчины (осмотр, пальпация). Эти признаки — **«андрологические эквиваленты» недостаточной андрогенной насыщенности мужского организма**, позволяют заподозрить дефицит андрогенов и спланировать дальнейшие гормональные исследования (табл. 2.1).

Ряд заболеваний, например гинекомастия, могут быть установлены уже при физикальном обследовании (рис. 2.7).

У каждого мужчины необходимо обращать внимание на состо-

Таблица 2.1

Клинические признаки недостаточной андрогенной насыщенности мужского организма

Признак	Интерпретация и диагностическое значение
Евнухоидные пропорции тела	Высокая талия, длинные конечности, высокий рост — скелет формируется с задержкой закрытия зон роста эпифизов трубчатых костей в период пубертата на фоне андрогенного дефицита
Недоразвитие наружных половых органов (синдром малого полового члена) (рис. 2.5)	Степень недоразвития варьирует в зависимости от тяжести и сроков возникновения дефицита тестостерона
Микропения (крайняя степень недоразвития полового члена)	Признак внутриутробного дефицита тестостерона или резистентности к андрогенам
Гинекомастия (см. рис. 2.7)	Признак относительной гиперэстрогенемии или реже гиперпролактинемии. Входит в рамки многих синдромов, сопровождающихся дефицитом тестостерона
Ожирение по женскому типу (бедра, живот, грудь), объем талии более 94 см	Нередко признак дефицита тестостерона
Редкое оволосение на лице, подмышечной области, туловище, конечностях	Признак андрогенного дефицита
Лобковое оволосение по женскому типу (рис. 2.6)	Признак андрогенного дефицита
Высокий тембр голоса на фоне высокого роста	Признак адрогенного дефицита в пубертате
Недоразвитая, нескладчатая и малопигментированная мошонка	Признак андрогенного дефицита в пубертате
Уменьшение объема яичек при объективном исследовании	Наблюдается при нарушениях полового развития у мальчиков, а также при ряде врожденных форм гипогонадизма (типичный пример — синдром Клайнфельтера) и после перенесенного орхита различной этиологии

Рис. 2.4. Паховая грыжа

Рис. 2.5. Синдром малого полового члена

Рис. 2.6. Женский тип оволосения лобка – в виде горизонтальной линии

Рис. 2.7. Истинная гинекомастия на фоне алиментарного ожирения

яние кожных покровов, например, бледная, морщинистая кожа может быть проявлением андрогенного дефицита, а гиперпигментация локтей, шеи, паховых складок — проявлением гиперинсулинемии, вызванной инсулинорезистентностью (рис. 2.8–2.10). Кожные изменения могут быть также ранним признаком недиагностированного сахарного диабета.

Наличие **угревых высыпаний** у пациентов, находящихся на андрогенотерапии, может быть признаком передозировки андрогенов.

Крайне важно внимательно осматривать паховые складки. У пациентов с сахарным диабетом **кандидоз** паховых складок (рис. 2.11) нередко является первым клиническим проявлением заболевания.

Рис. 2.8. Гиперпигментация локтей и фолликулярный гиперкератоз могут быть признаками инсулинорезистентности

Рис. 2.9. «Грязная шея» (acanthosis nigricans) – признак инсулинорезистентности

Рис. 2.10. Гиперпигментация подмышечных впадин (acanthosis nigricans) — дерматоз в виде папилломатозной гиперплазии кожи

Рис. 2.11. Кандидоз паховых складок

Кандидоз может обнаружиться на мошонке и в препуциальной области и являться также следствием применения антибиотиков и иммуносупрессии. Характерным признаком кандидоза является ярко-красная гиперемия. Воспаление распространяется в радиальном направлении, при этом отсутствует резкая очерченность границ очага. Поверх красного бляшковидного поражения кожи часто могут располагаться небольшие пустулы. Степень выраженности зуда при этом весьма колеблется.

При физикальном обследовании мужчины могут быть обнаружены такие состояния как парафимоз, фимоз и гипоспадия.

Парафимоз — состояние, при котором крайнюю плоть невозможно надвинуть на головку полового члена. У детей это обычно происходит после различных манипуляций (мастурбация, гигиенические процедуры). У взрослых

Таблица 2.2

Дифференциальная диагностика при нарушениях половой дифференцировки

Предполагаемый диагноз	Подтверждающие исследования
Гермафродитизм. Смешанная дисгенезия гонад	Анатомический диагноз основан на результатах УЗИ, диагностической лапаротомии и гистологического исследования половых желез. Обычно в брюшной полости обнаруживают тяжевидную гонаду с одной стороны и ткань яичка — с другой. Типичный кариотип — 45,X/46,XY встречаются нормальные кариотипы (46,XX или 46,XY) и множественный мозаицизм (45,X/46,XX/47,XXY)
Истинный гермафродитизм	Анатомический диагноз: с одной стороны яичник, с другой — яичко, либо с обеих сторон — овотестис. Гистологический диагноз: в яичниках имеются фолликулы, в яичках — семенные канальцы, в овотестисе — и то, и другое
Перстистенция мюллеровых протоков	В паховых каналах обнаружены яички, а в паховой области — маточные трубы. Уровни стероидов нормальные. Кариотип 46,XY. Фактор регрессии мюллеровых протоков не выявляется иммунологическими методами
Синдром Клайнфельтера (рис. 2.12)	Синдром Клайнфельтера выявляется цитогенетическими методами, самый частый кариотип — 47,XXY, встречается также мозаицизм
Истинный крипторхизм или анорхия	При истинном крипторхизме уровни половых гормонов и гонадотропинов в пределах нормы для новорожденных. Для анорхии характерны очень высокие (посткастрационные) уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ и низкий уровень тестостерона. Результат стимуляционной пробы с хорионическим гонадотропином (ХГ) при анорхизме отрицательный
Агенезия или гипоплазия клеток Лейдига	Уровень тестостерона сыворотки сильно снижен и не возрастает после стимуляции ХГ, уровень ЛГ повышен, уровень ФСГ в норме. Для подтверждения диагноза необходима биопсия яичек
Мужской псевдогермафродитизм. Синдром Рейфенштейна либо недостаточность 5α-редуктазы	Фенотип женский. Уровни тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ) и эстрадиола нормальные или повышены, уровень ЛГ повышен. При недостаточности 5α-редуктазы кариотип 46,XY, уровень тестостерона нормальный, уровень ДГТ значительно снижен, уровни ФСГ и ЛГ нормальные
Идиопатический синдром малого полового члена	Методы диагностики не разработаны. Может быть проявлением дефицита 5α-редуктазы. Показано пробное лечение дигидротестостероном наружно
Задержка роста и недоразвитие наружных половых органов	Дефицит соматотропного гормона (СТГ) (изолированный или в сочетании с дефицитом других гормонов аденогипофиза). Нередко отмечается гипогликемия. Может быть проявлением опухоли гипофиза. Необходимо проведение КТ гипофиза
Гипоспадия	Методы диагностики гормональных и метаболических нарушений не разработаны
Мужской гермафродитизм. Нарушение синтеза тестостерона в результате врожденной гиперплазии коры надпочечника	
Дефицит белка Star или P450scc	• Низкие/неопределяемые уровни всех стероидных гормонов (как базальные, так и стимулированные). • Отсутствие ответа на чХГ. • Повышение адренокортикотропного гормона (АКТГ). • Повышение активности ренина в плазме

Продолжение таблицы 2.2

Предполагаемый диагноз	Подтверждающие исследования
Дефицит 3βHSD	• Повышение базальных и стимулированных Δ5-стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон [ДГЭА]). • Повышение АКТГ. • Повышение активности ренина плазмы
Дефицит P450c17	• Повышение базальных и стимулированных АКТГ уровней 18-гидроксикортикостерона, кортикостерона, дезоксикортикостерона. • Гипокалиемия. • Снижение ответа на чХГ. Повышение АКТГ. • Повышение активности ренина в плазме
Дефицит P450OR	Повышение 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона, дезоксикортикостерона и кортикостерона

данное патологическое состояние наблюдается после сдвигания крайней плоти при инструментальном обследовании или гигиенических мероприятиях.

Гипоспадия — расположение наружного отверстия утретры на вентральной поверхности полового члена.

Фимоз — состояние, при котором обнажение головки полового члена невозможно из-за сужения кольца крайней плоти или ее рубцевания. Эластичность ткани крайней плоти у детей меняется примерно до 5-летнего возраста, после чего она приобретает подвижность, близкую к таковой у взрослых. Любая попытка выведения головки полового члена из препуциального мешка насильственно нередко сопровождается у детей болью и кровотечением с последующим рубцеванием.

Пальпация пещеристых тел и губчатого тела особенно важна у взрослых. Индурация или появление бляшек в пещеристых телах может указывать на наличие болезни Пейрони.

Наличие синдрома малого полового члена и, особенно, синдрома микропениса требует проведения тщательной диагностики для исключения врожденных заболеваний, сопровождающихся нарушением половой дифференцировки (табл. 2.2).

При наличии у пациента хотя бы одного клинического признака андрогенного дефицита необходимо провести гормональное обследование, направленное на подтверждение или исключение андрогенного дефицита.

Необходимо учитывать, что отсутствие соматических признаков андрогенного дефицита не исключает его наличия. Это важно для пациентов с ВАД, у которых для выявления клинических признаков андрогенного дефицита необходимо заполнение специального опросника (AMS).

Гормональное обследование

Гормональное обследование у мужчин с подозрением на патологию репродуктивной системы всегда включает определение уровня общего тестостерона. При нормальных его показателях необходимо провести определение секс-стероид связывающего глобулина (СССГ) для расчета свободного тестостерона.

При выявлении низкого уровня общего тестостерона или расчетного свободного тестостерона необходимо

Рис. 2.12. Евнухоидные пропорции тела: высокая талия, длинные конечности (синдромКлайнфельтера)

определить характер гипогонадизма — первичный или вторичный, для чего проводится исследование уровней ЛГ, ФСГ, а также исключить возможные эндокринные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом — гиперпролактинемию, для чего необходимо определение уровня пролактина, и заболевания щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона [ТТГ]).

У всех мужчин с окружностью талии более 94 см, кроме того, необходимо определять уровни иммунореактивного инсулина и С-пептида для оценки выраженности гиперинсулинемии, и лептина — продукта секреции жировой ткани.

Таблица 2.3

Лабораторные признаки андрогенного дефицита у мужчин

Признак	Интерпретация и диагностическое значение
Снижение уровня тестостерона крови	Объективный критерий гипогонадизма (первичного или вторичного)
Снижение уровня ЛГ крови	Признак вторичного гипогонадизма
Снижение уровня ФСГ крови	Признак вторичного гипогонадизма
Повышение уровня ЛГ крови	Признак первичного гипогонадизма
Повышение уровня ФСГ крови	Показатель нарушения сперматогенеза
Повышение пролактина крови	Гиперпролактинемия — частая причина гипогонадизма, лечение необходимо начинать с коррекции уровня пролактина (Достинекс)
Повышение ТТГ крови	Гипотиреоз. Частая причина гипогонадизма и гиперпролактинемии. Лечение начинать с назначения гормонов щитовидной железы (L-Тироксин, Эутирокс)
Снижение ТТГ крови	Гипертиреоз. Частая причина повышения СССГ. Лечение начинать с тиреостатической терапии (Мерказолил, Тирозол, Пропицил)
Повышение СССГ крови	Признак гипогонадизма, чаще возрастного характера
Повышение иммунореактивного инсулина	Гиперинсулинемия, необходимо провести коррекцию (метформин), поскольку такое состояние является причиной ожирения
Повышение С-пептида	Гиперинсулинемия, необходимо провести коррекцию (метформин), поскольку такое состояние является причиной ожирения

Лабораторные признаки андрогенного дефицита и их интерпретация представлены в табл. 2.3.

Лабораторные исследования уровня гормонов крови являются основными методами обследования мужчин с патологией репродуктивной системы. Эти исследования обычно проводятся в утренние часы, учитывая циркадные ритмы секреции.

Нередко возникают определенные трудности в интерпретации результатов исследования уровня половых гормонов в разных лабораториях, связанные с различной чувствительностью применяемых методик и использованием реактивов различных фирм-производителей (табл. 2.4).

Гипогонадным уровнем, по мнению большинства исследователей, является уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л или 3,46 нг/мл. В последнее время разрабатывается простой и дешевый способ определения свободного тестостерона в слюне, но пока он не внедрен в широкую практику. Этот метод достаточно перспективен для клинической практики (неинвазивен, не требуется обученный персонал, высокая достоверность измерений, концентрация свободных стероидов в слюне — достаточно устойчивая величина).

Некоторые исследователи используют расчетный показатель, который называется андрогенным индексом, или индексом свободных андрогенов.

Андрогенный индекс = 100 × общий тестостерон / СССГ

В норме у здоровых мужчин этот показатель — более 70%. При его снижении ниже 50% говорят об андрогенной недостаточности. Расчет данного показателя прост, доступен, однако его диагностическая ценность признается не всеми исследователями.

Таблица 2.4

Сравнительная характеристика различных методов определения тестостерона (Дедов И. И., Калинченко С. Ю., 2006)

Метод	Доступность	Надежность	Стоимость
Определение общего тестостерона методом радиоиммунологического анализа (РИА)	+++	+	+++
Определение свободного тестостерона методом двойного (равновесного) диализа	+	+++	+
Определение свободного тестостерона методом РИА	++	+	++
Определение свободного тестостерона методом ультрацентрифугирования	+	+++	+
Определение биологически активного тестостерона методом преципитации	++	+++	++
Определение расчетного андрогенного индекса (индекса свободных андрогенов)	+++	+	++
Определение расчетного свободного тестостерона	+++	+++	+++
Определение концентрации свободного тестостерона в слюне	++	+++	++

В табл. 2.5 представлен минимально необходимый объем гормональных и биохимических исследований у мужчин с различной патологией.

Оценка половой функции

У всех мужчин, независимо от их жалоб, необходимо оценивать состояние эректильной функции, поскольку эрекция является сосудистым «барометром». Нарушения эрекции начинаются за 3–7 лет до более серьезных проявлений сосудистой патологии. Надежным и простым методом оценки эректильной функции является опросник МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) (табл. 2.6).

При обращении пары по поводу бесплодного брака ко всем вышеперечисленным методам обследования необходимо провести оценку эякулята (рис. 2.13).

Оценка мочеиспускания

Если у мужчины имеются жалобы на нарушение мочеиспускания любого характера, необходимо, помимо гормонального обследования для исключения гипогонадизма, выполнить биохимическое исследование и общий анализ мочи для исключения сахарного диабета и патологии почек. Желательно провести более детальное обследование для оценки состояния простаты, включающее УЗИ простаты, уроофлоуметрию и заполнение опросника IPSS (табл. 2.7), позволяющего выявить степень тяжести нарушений мочеиспускания и мониторировать эффективность проводимой терапии (рис. 2.14).

При обнаружении увеличения простаты, особенно у мужчин старше 45 лет, крайне важно провести дифференциальную диагностику между аденомой (доброкачественной гиперплазией) и раком простаты. У всех мужчин старше 45 лет ежегодно необходимо проводить определение уровня ПСА — биохимического маркера рака простаты.

ПСА (простатический специфический антиген) — сериновая протеаза, продукт секреции простаты, в норме практически не попадающий в кровоток. ПСА находится в сыворотке в свободной форме и в связанной

Таблица 2.5

Необходимый объем гормональных и биохимических исследований у мужчин с различной патологией

Характер патологии	Диагностический минимум	Уточняющие исследования
Хронический простатит	При длительном течении и нарушениях половой функции на фоне простатита показано исследование уровня пролактина и общего тестостерона	При пограничных показателях тестостерона показано исследование СССГ и расчет свободного тестостерона
Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) и рак простаты	Уровень ПСА крови (общий, свободный и отношение ПСА своб./ПСА общ.) Определение общего тестостерона (при раке простаты низкий тестостерон — плохой прогностический признак)	PCA3 в постмассажной моче (новый маркер рака простаты для клинического применения)
Эректильная дисфункция	Общий тестостерон, пролактин, сахар крови, липидный спектр	При пограничных показателях тестостерона показано исследование СССГ и расчет свободного тестостерона. При подозрении на патологию щитовидной железы — ТТГ и свободный T_4. У пациентов с ожирением — иммунореактивный инсулин, С-пептид
Бесплодие	ФСГ, ЛГ, общий тестостерон, пролактин	Антиспермальные антитела в эякуляте
Гинекомастия	Пролактин, общий тестостерон, эстрадиол, биохимический анализ крови	ТТГ. При повышении уровней ЛГ и ФСГ — определение кариотипа
Снижение полового влечения (либидо)	Пролактин, общий тестостерон, эстрадиол, сахар крови, липидный спектр крови	При пограничных показателях тестостерона показано исследование СССГ и расчет свободного тестостерона. При подозрении на патологию щитовидной железы — ТТГ и свободный T_4. У пациентов с ожирением — иммунореактивный инсулин, С-пептид
Патология щитовидной железы и нарушения половой функции	Общий тестостерон, пролактин, ТТГ, свободный T_4, свободный T_3	При пограничном значении общего тестостерона показано исследование СССГ и расчет свободного тестостерона
Ожирение, метаболический синдром	Общий тестостерон, лептин, липидный спектр крови, сахар крови, иммунореактивный инсулин, С-пептид, ТТГ, пролактин	При пограничном значении тестостерона показано исследование СССГ и расчет свободного тестостерона
Возрастной андрогенный дефицит	Общий тестостерон, ЛГ, СССГ, ПСА крови, общий и биохимический анализ крови, иммунореактивный инсулин, С-пептид	При пограничном содержании тестостерона показан расчет свободного тестостерона. При низком содержании тестостерона необходимо исследование уровня пролактина, ТТГ, свободного T_4 (для исключения гипотиреоза), а также исследование уровня ЛГ (для определения формы гипогонадизма)
Эякуляторные дисфункции	Общий тестостерон, пролактин, сахар крови	При пограничном значении общего тестостерона показано исследование СССГ и расчет свободного тестостерона

Таблица 2.6

Шкала оценки степени выраженности эректильной дисфункции (МИЭФ-5)

Ф.И.О. _____

Возраст _____ Дата обследования _____

Основной диагноз _____

Симптомы в течение последних 1–2 месяцев	Почти никогда или никогда	Редко (реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (более чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
1. Как часто у Вас возникала эрекция при сексуальной активности за последнее время?	1	2	3	4	5
2. Как часто за последнее время возникающая у Вас эрекция была достаточна для введения полового члена во влагалище (для начала полового акта)?	1	2	3	4	5
3. При попытке полового акта как часто у Вас получалось осуществить введение полового члена во влагалище (начать половой акт)?	1	2	3	4	5
4. Как часто за последнее время Вам удавалось сохранить эрекцию после начала полового акта?	1	2	3	4	5
5. Насколько трудно было сохранить эрекцию в течение полового акта и до конца?	1 Чрезвычайно трудно	2 Очень трудно	3 Трудно	4 Не очень трудно	5 Не трудно

Суммарный балл степени выраженности эректильной дисфункции:
Норма — отсутствие эректильной дисфункции 21–25 баллов.
Легкая эректильная дисфункция — 16–20 баллов.
Умеренная эректильная дисфункция — 11–15 баллов.
Значительная эректильная дисфункция — 5–10 баллов.

с α1-антихимотрипсином или α2-макроглобулином.

Острая задержка мочеиспускания, биопсия простаты, оперативные вмешательства на простате и даже рутинное пальцевое ректальное исследование простаты вызывают повышение уровня ПСА длительностью до нескольких дней и недель.

Диапазон колебаний уровня ПСА от 4 до 10 нг/мл традиционно рассматривается в качестве «серой зоны» (шкалы), поскольку данный уровень ПСА может наблюдаться при многих заболеваниях простаты как опухолевого (аденома и рак простаты), так и неопухолевого характера (хронические простатиты).

Интерпретация результатов исследования уровня ПСА, в том случае, если его значение находится в «серой зоне», должна проводиться с обязательным

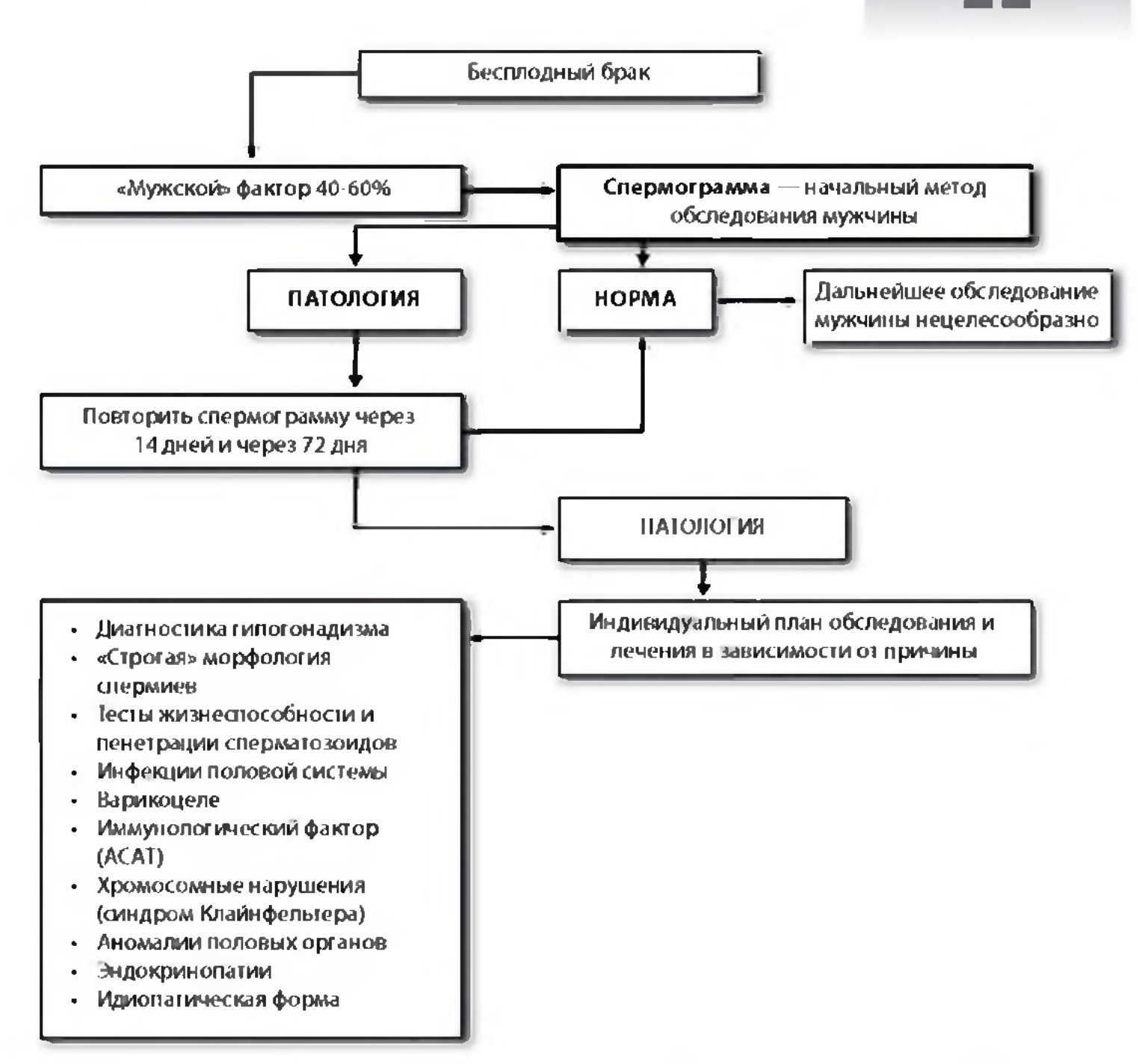


Рис. 2.13. Примерный алгоритм обследования при бесплодии у мужчин. *АСАТ* – антиспермальные антитела

учетом имеющихся клинических, пальпаторных и иных лабораторных данных. Определенное прогностическое значение имеет расчет соотношения свободного ПСА к общему ПСА, выраженному в процентах. Если это отношение более 15%, то, скорее всего, в простате имеет место доброкачественный процесс. При показателе отношения менее 15% риск рака простаты повышается, поэтому необходимо провести повторные исследования уровней общего и свободного ПСА и, при необходимости, пункционную мультифокальную биопсию простаты.

Повышение уровня ПСА более 10 нг/мл соответствует 70%-й вероятности получения положительных результатов при проведении гистологического исследования тканей простаты. Уровень ПСА > 20 нг/мл часто выявляется при метастатических формах рака простаты.

В настоящее время предлагаются следующие возрастные нормы ПСА (Рекомендации онкологов России, 2006):

- 40–49 лет — 0–2,5 нг/мл;
- 50–59 лет — 0–3,5 нг/мл;
- 60–69 лет — 0–4,5 нг/мл;
- 70–79 лет — 0–6,5 нг/мл.

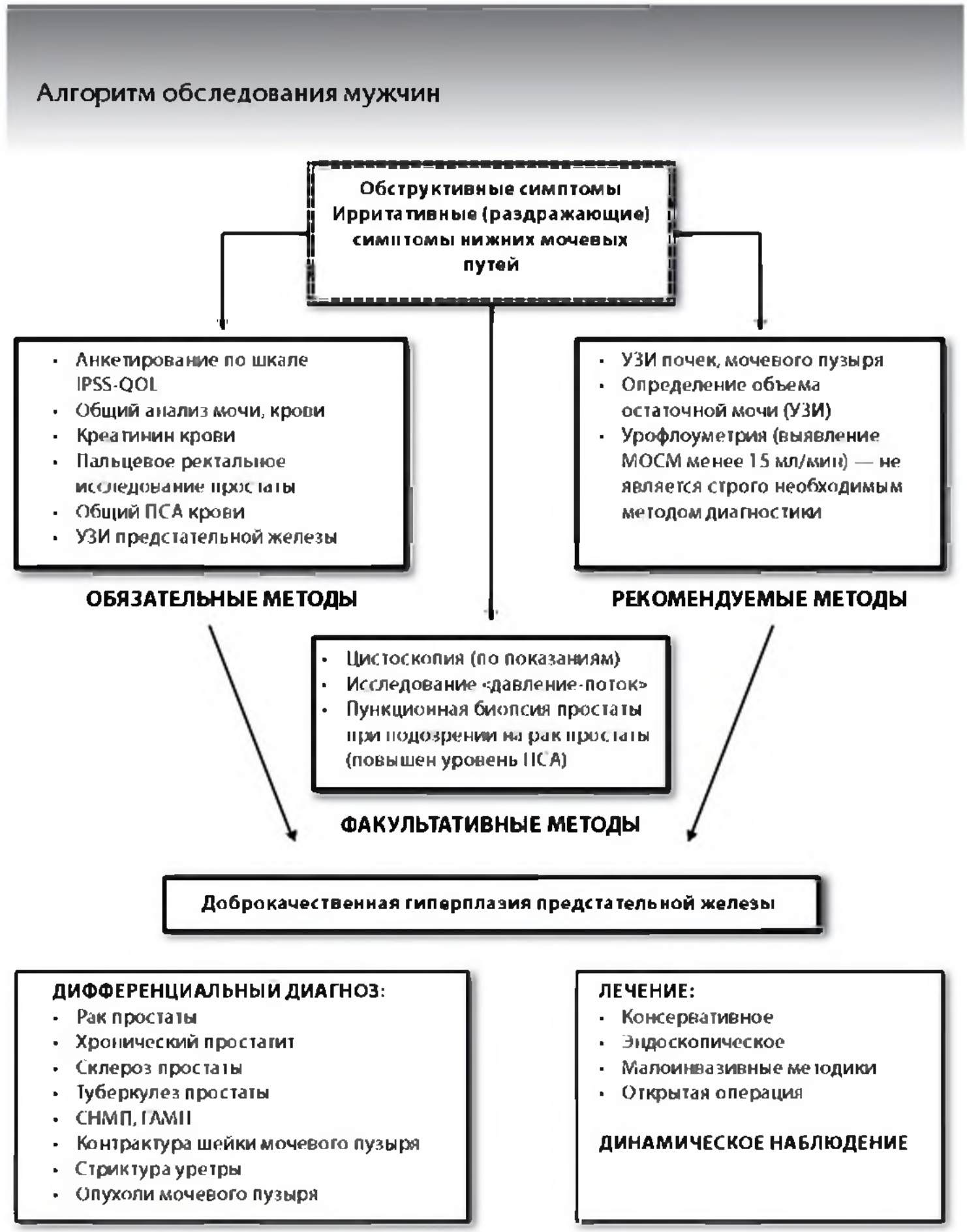


Рис. 2.14. Примерный алгоритм обследования мужчин с симптомами нижних мочевых путей

До сих пор продолжается интенсивный поиск других возможных маркеров рака простаты. Молекулярно-генетические исследования в урологии являются новым направлением диагностики онкоурологических заболеваний. Для клинической практики вскоре будет предложен метод молекулярно-генетической диагностики рака простаты по содержанию продуктов гена PCA3 в постмассажной моче (чувствительность — 82%, специфичность — 89%). Исследуется диагностическое значение повышения уровня теломеразы в моче у больных раком простаты, которое отмечается в 95% случаев онкологических процессов. Перспективными являются исследования эндотелиального фактора роста при раке простаты.

Таблица 2.7

Шкала суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS-QOL)

Ф.И.О. _____ Возраст _____

Дата обследования _____ (первичное, наблюдение, лечение)

Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS)

Симптомы за последний месяц	Не было	Одно мочеиспускание в сутки	Менее чем в половине мочеиспусканий в сутки	Примерно в половине случаев	Более чем в половине случаев	Почти всегда
1. В течение последнего месяца как часто у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца как часто у Вас возникала потребность мочиться ранее, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. В течение последнего месяца как часто мочеиспускание было прерывистым?	0	1	2	3	4	5
4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания при возникновении позыва?	0	1	2	3	4	5
5. В течение последнего месяца как часто вы ощущали слабый напор струи мочи?	0	1	2	3	4	5
6. В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия и тужиться, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
7. В течение последнего месяца, сколько раз за ночь (начиная со времени, когда Вы ложились спать, и заканчивая временем подъема утром) Вам обычно приходилось вставать, чтобы помочиться?	Ни разу 0	1 раз 1	2 раза 2	3 раза 3	4 раза 4	5 раз и более 5
Суммарный балл IPSS =						

продолжение таблицы 2.7

Как Вы себя чувствуете в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания?

Вопрос \ Ответ	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Как бы Вы отнеслись к тому, если бы вам пришлось жить с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни?	0	1	2	3	4	5	6

Индекс оценки качества жизни QOL =

Оценка результатов анкетирования:
0–7 — легкая симптоматика;
8–19 — умеренная симптоматика;
20–35 — тяжелая симптоматика.

В табл. 2.8 представлен алгоритм дифференциальной диагностики и лечения аденомы и рака простаты.

Гемоспермия может также быть проявлением рака простаты, поэтому во всех случаях обнаружения крови в эякуляте необходимо тщательная дифференциальная диагностика (рис. 2.15).

Гемоспермия как первый и ранний признак рака простаты наблюдается у 15% пациентов с данной патологией. Вместе с тем, следует различать истинную и ложную гемоспермию. При истинной гемоспермии источником кровотечения являются, как правило, яички и придаточные половые железы (простата, семенные пузырьки), т.е. места образования эякулята. При этом сперма бурого цвета, достаточно однородная по интенсивности патологического окрашивания. Причиной гемоспермии может быть не только рак простаты, но чаще всего ее вызывают хронические простатиты, везикулиты, кальциноз простаты, конгестивные нарушения в простатическом венозном сплетении и т.д.

При ложной гемоспермии отмечается образование спермы нормального цвета, но при прохождении эякулята по мочеиспускательному каналу к нему примешивается кровь из этого отдела мочеполовых путей. Такое явление наблюдается при острых уретритах, опухолях мочеиспускательного канала, травматизации слизистой мочеиспускательного канала после инструментальных исследований (например, после взятия мазка на флору или заболевания, передающиеся половым путем — ЗППП), а также при воспалениях семенного бугорка (коллликулитах), во многих случаях сопутствующих воспалению проксимальной части мочеиспускательного канала и простаты.

Таблица 2.8

Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения аденомы и рака простаты

Сравниваемый показатель	Аденома простаты	Рак простаты
Время появления симптомов нижних мочевых путей (СНМП)	Вскоре после формирования аденоматозных узлов в простате	Характерен длительный доклинический период. СНМП появляются **не на ранних стадиях заболевания**
Самый ранний клинический симптом	Ночная поллакиурия (ноктурия)	Ранних симптомов не отмечается («оккультный» рак)
Изменения регионарных лимфоузлов и органов при первичном обращении к врачу	Не отмечается ни на какой из стадий развития заболевания. На поздних стадиях с выраженной инфравезикальной обструкцией — признаки обструкции мочевых путей и хроническая почечная недостаточность (ХПН)	У 50–70 % больных выявляются метастазы в кости при первичном обращении к врачу
Данные пальцевого ректального исследования простаты	Увеличенная, шаровидная, тугоэластичная, симметричная, безболезненная простата с четкими контурами, срединная бороздка сглажена уже на начальных этапах развития аденомы. При сопутствующем простатите (70–90 %) железа болезненная	Увеличенная за счет одной из долей, асимметричная вследствие этого простата, нередко хрящевидной плотности, безболезненная, контуры нечеткие, инфильтрация, узлы, несмещаемость слизистой прямой кишки
Данные исследования уровней ПСА	Уровень ПСА не более 4 нг/мл, соотношение ПСА своб./ПСА общ. > 15 %, прирост плотности ПСА в течение года не более 0,75. При сопутствующем простатите или большом объеме простаты ПСА может быть в «серой» зоне — 4–10 нг/мл	Уровень ПСА чаще > 10 нг/мл, при ПСА > 20 нг/мл надо исключать, а при ПСА > 100 нг/мл искать метастазы в кости. Редко ПСА бывает в «серой» шкале — 4–10 нг/мл
Метод неинвазивной визуализации простаты	УЗИ, трансректальное УЗИ (ТРУЗИ), КТ, МРТ	УЗИ, ТРУЗИ, КТ, МРТ
Дополнительные методы исследования	Общий анализ мочи. Креатинин крови. Урофлоуметрия (МОСМ). Остаточная моча (УЗИ). УЗИ почек и мочевого пузыря. Реже профилометрия мочеиспускательного канала и цистоскопия	Рентгенография костей таза, позвоночника, черепа. Сцинтиграфия скелета. КТ/МРТ в сложных случаях. УЗИ регионарных лимфоузлов. Основа диагноза — пункционная мультифокальная биопсия простаты
Основной метод окончательной верификации диагноза	Гистологическое исследование послеоперационного материала	Пункционная мультифокальная игольчатая биопсия простаты под УЗ-контролем
Основные методы лечения	Динамическое наблюдение. Консервативная терапия. Малоинвазивные методы. Эндоскопическая хирургия. Открытая аденомэктомия. Криодеструкция простаты	Радикальная простатэктомия, лучевая терапия. Брахитерапия. Гормональная терапия (концепция максимальной андрогенной блокады). Химиотерапия. Паллиативные операции при осложнениях рака простаты

Алгоритм обследования мужчин

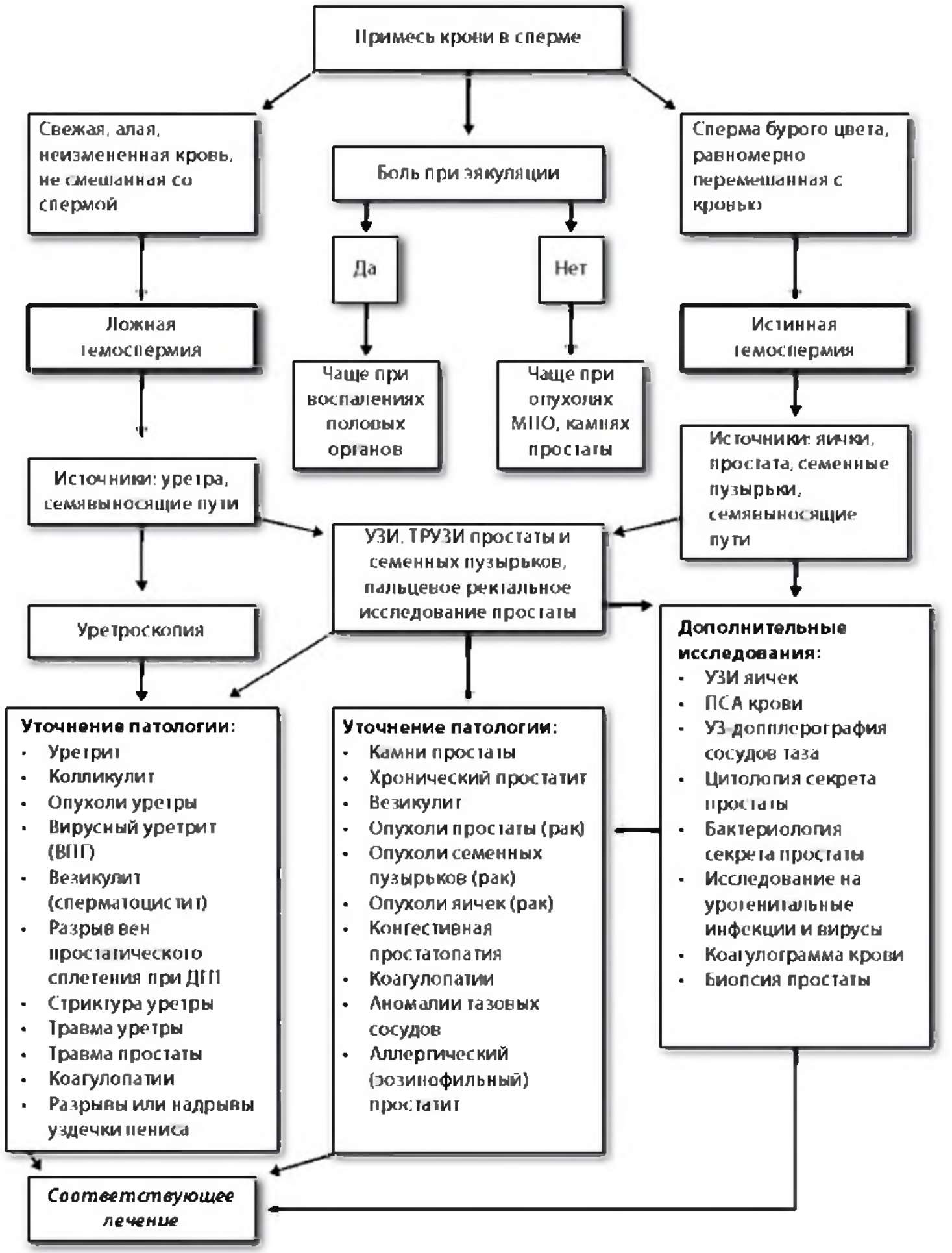


Рис. 2.15. Алгоритм обследования при гемоспермии у мужчин. ВПГ – вирус простого герпеса; МПО – медиальная преоптическая область

Талантливый врач придает исключительную важность точному знанию анатомии человека.

Аристотель

III

Анатомия и физиология мужской мочеполовой системы. Введение в сексологию

Эмбриология, анатомия и физиология мужской половой системы

Мочеполовая система у мужчин состоит из половых органов и органов мочевыделения, которые тесно связаны между собой анатомически и функционально. Проблемами мочевыделения и половыми расстройствами традиционно занимаются урологи.

Половые органы отвечают за фертильность мужчины.

Органы мочевыделения отвечают за образование, накопление и выделение мочи.

Половые органы мужчины анатомически делятся на внутренние и наружные.

К наружным половым органам относят половой член и мошонку, к внутренним — яички и их придатки, семявыносящие и семявыбрасывающие протоки, бульбоуретральные железы, простату, семенные пузырьки (рис. 3.1).

Мужская половая система в своем происхождении и развитии тесно связана с мочевой

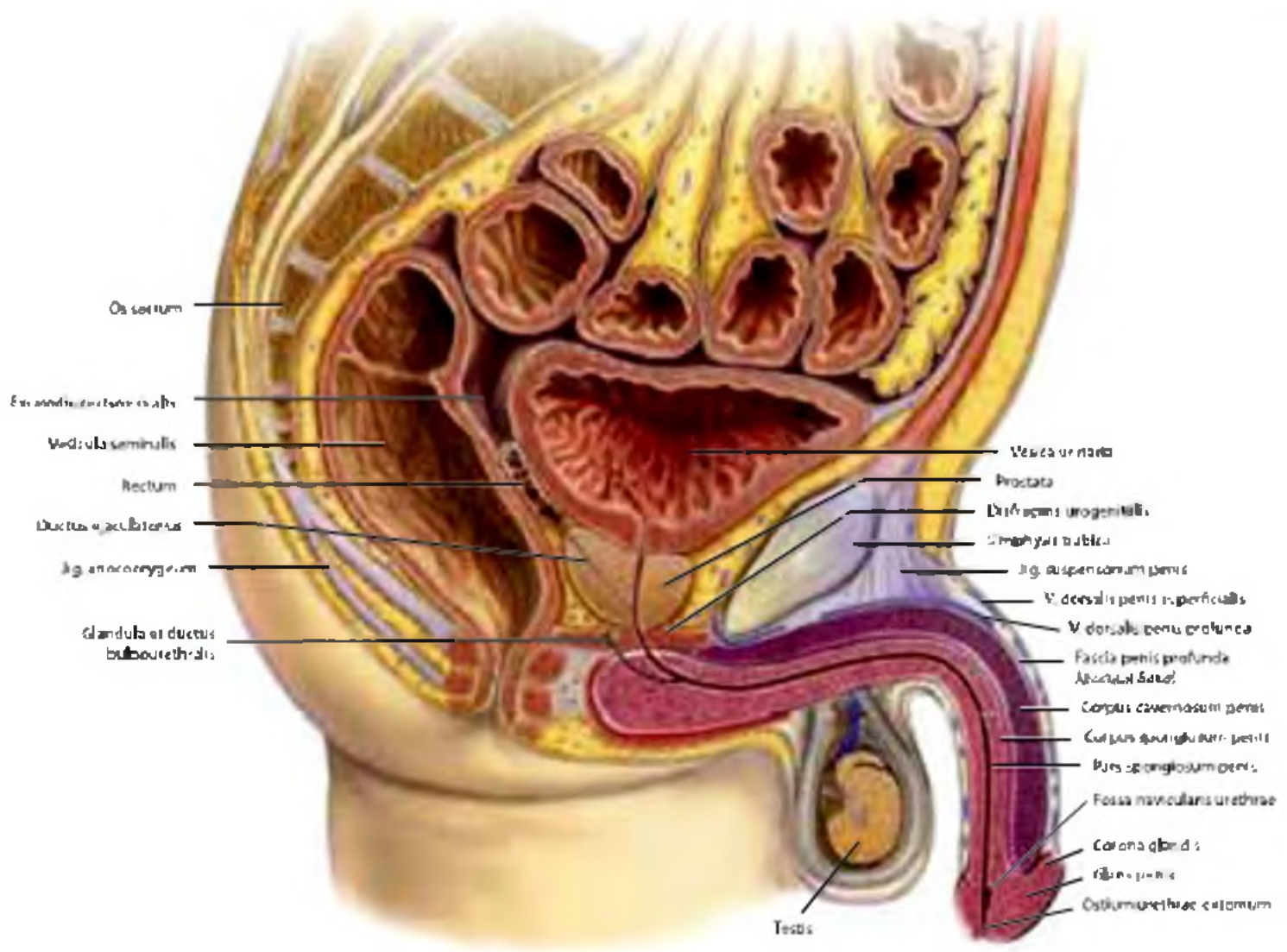


Рис. 3.1. Сагиттальный разрез мужского таза и половых органов

системой и развивается из первичной почки зародыша — мезонефроса. Наружные половые органы формируются в процессе эмбрионального развития из полового бугорка и клоакальной щели. Общая клоака еще на ранних стадиях развития зародыша разделяется спускающейся сверху перегородкой на два отдела: задний (задний проход) и передний (мочеполовая щель, куда входят вольфовы и мюллеровы протоки). Из мочеполовой щели формируется мочевой пузырь и мочеиспускательный канал, а также мочеточники и почечные лоханки. На нейтральной стадии развития эмбриона наружные половые органы представлены половым бугорком мочеполовой щели и двумя парами складок, охватывающих ее (см. рис. 7.1). Внутренние складки называются половыми складками, внешние — половыми валиками. С 4-го месяца внутриутробного развития начинается дифференцировка наружных половых органов. У мужского зародыша под влиянием выделяемых семенником андрогенов половой бугорок растет, и из него развиваются головка, а позднее — пещеристые тела полового члена. Половые складки, окружая мочеполовое отверстие, распространяются на нижнюю часть полового бугорка и образуют уретральную бороздку. Края половых складок, срастаясь вдоль уретральной бороздки, формируют мочеиспускательный канал, вокруг которого из мезенхимы полового бугорка формируется губчатое тело полового члена. Половые валики у мужчин, соединяясь по всей протяженности, образуют кожную часть мошонки, в которую к моменту рождения ребенка опускаются яички.

В обеспечении функции эрекции ведущая роль отводится половому члену.

Половой член служит для совершения совокупления, проведения эякулята (спермы) во влагалище женщины, а также выведения мочи из мочевого пузыря по мочеиспускательному каналу наружу. Различают головку (дистальная часть), ствол (тело) и корень полового члена (основание), которым он прикрепляется спереди и ниже лобковой области у основания мошонки к лобковым костям. Кроме того, различают переднюю (тыльную, вентральную), заднюю (нижнюю, дорзальную) и боковые поверхности полового члена. Ствол полового члена состоит из двух пещеристых и губчатого тела, в котором проходит мочеиспускательный канал (рис. 3.2). Проксимальные контуры пещеристых (кавернозных) тел расходятся над лобковым симфизом, образуя ножки, и прикрепляются поддерживающими связками к нижним ветвям лобковых костей, а сверху покрываются седалищно-пещеристой мышцей. Кпереди от лобкового симфиза пещеристые тела и губчатое тело сходятся вместе и прикрепляются к нему поддерживающей связкой и подвижной пращевидной связкой, охватывающей основание члена в виде петли. Пещеристые тела срастаются между собой, образуя просветы в перегородке, и покрываются общей плотной фиброзной капсулой (белочной оболочкой). Пещеристые тела являются основными структурами, участвующими в эрекции полового члена, о чем будет сказано ниже.

Пещеристая ткань выстлана изнутри эндотелием. Снизу в бороздке между пещеристыми телами располагается губчатое тело с проходящим в его толще мочеиспускательным каналом. В проксимальном направлении губчатое тело образует утолщение, называемое луковицей, покрытое луковично-пещеристой мышцей. Губчатое тело в дистальном направлении заканчивается конусообразным утолщением — головкой полового члена, на вершине которой открывается наружное отверстие мочеиспускательного канала (меатус) в виде вертикальной щели. В основании головки имеется углубление, в которое внедряются заостренные передние концы пещеристых тел полового члена. Край головки, покрывая концы пещеристых тел, срастается с ними, образуя утолщение (венчик) по окружности.

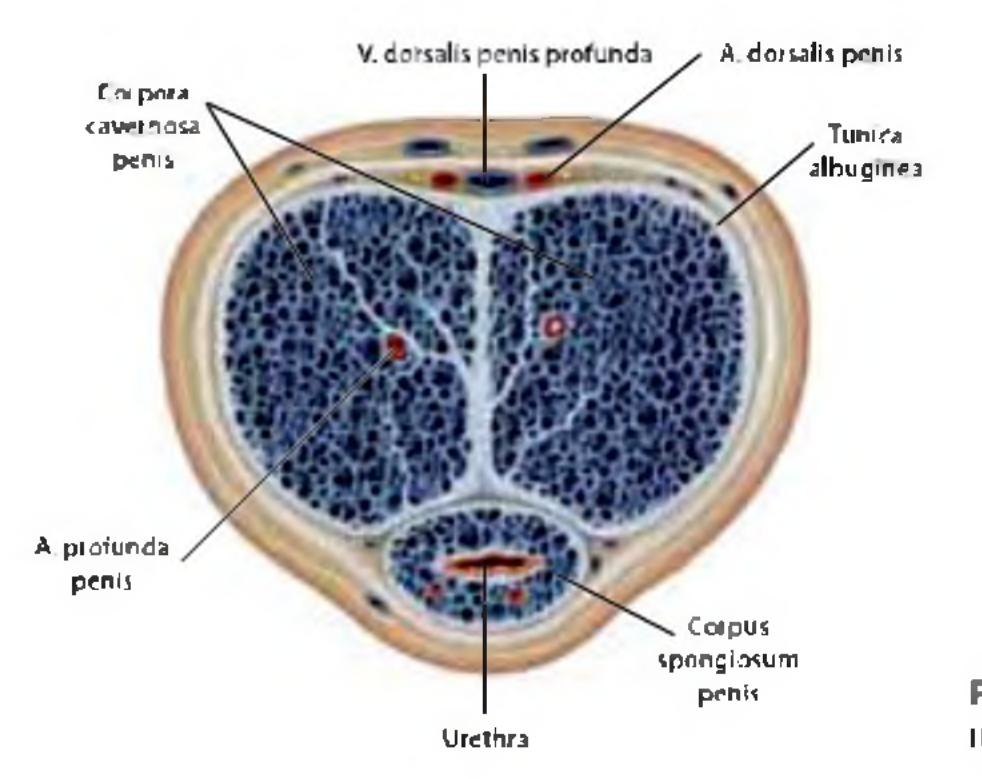


Рис. 3.2. Поперечный разрез полового члена

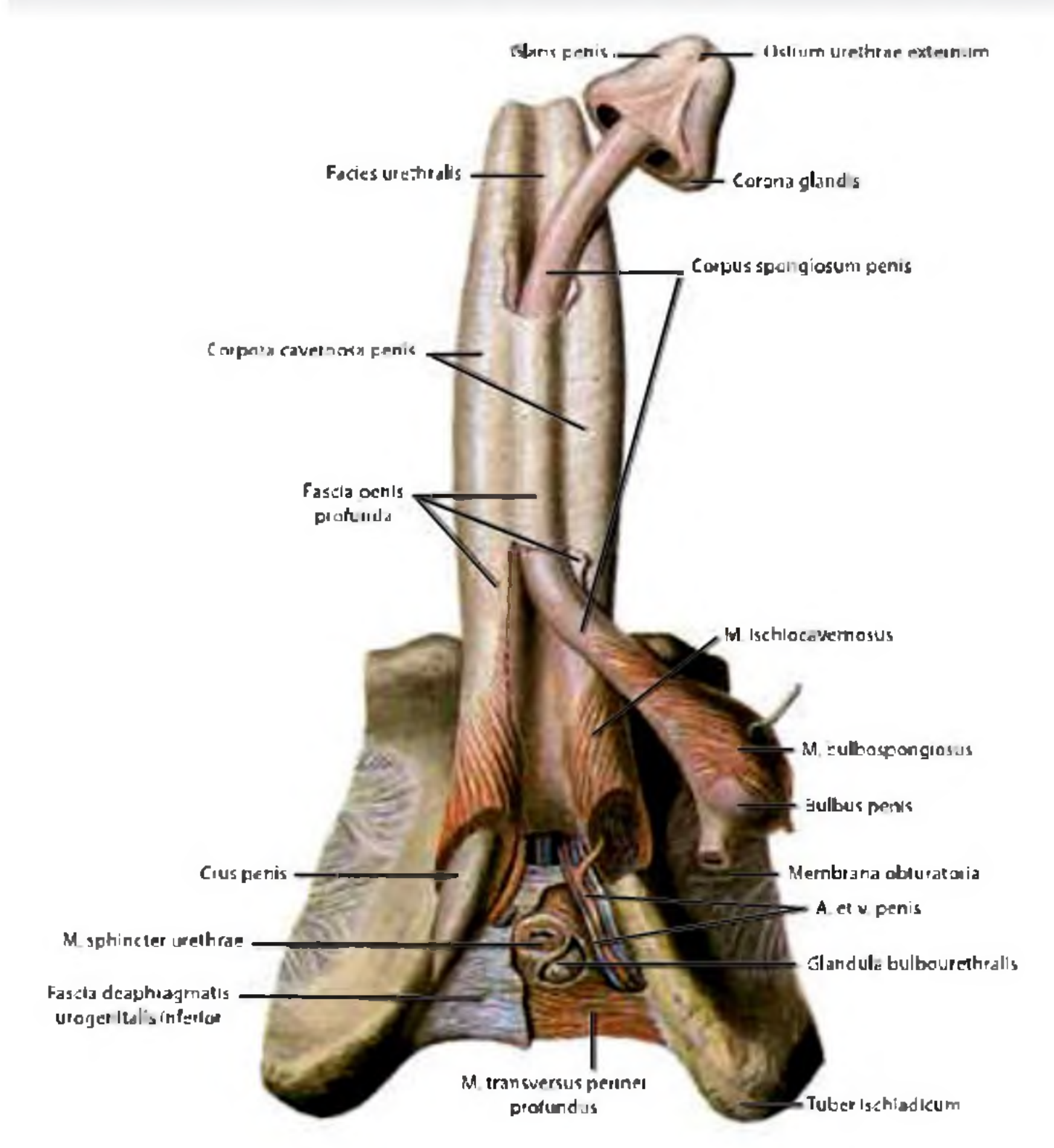


Рис. 3.3. Анатомическое строение полового члена (по Синельникову Р. Д.)

за которым располагается венечная борозда (рис. 3.3).

Кожа полового члена тонкая, подвижная, под ней располагается очень тонкий жировой слой, а ниже — поверхностная фасция полового члена (фасция Бука), под которой располагается глубокая фасция полового члена (фасция Коллинса). На головке полового члена кожа образует свободную складку (крайнюю плоть), состоящую из двух листков (наружного и внутреннего).

На внутреннем листке крайней плоти и головке расположены сальные железы Тизони, вырабатывающие препуциальную смазку (смегму). Между головкой и крайней плотью образуется пространство (препуциальный мешок, или препуциум), открывающееся спереди отверстием, которое при отодвигании крайней плоти кзади расширяется и пропускает головку. На коже нижней поверхности полового члена определя-

ется шов, который дистально переходит на мошонку, а спереди образует срединную складку (уздечку крайней плоти полового члена).

У взрослых мужчин размеры полового члена вариабельны. В состоянии покоя его средняя длина составляет 9,0–10,5 см (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Средние размеры полового члена и яичек в разных возрастных группах
(D. Smith, 2004)

Возраст (лет)	Длина полового члена в норме (см)	Длина яичка в норме (см)
2	2,7 ± 0,5	1,4 ± 0,4
2,1–4	3,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4
4,1–6	3,9 ± 0,9	1,5 ± 0,6
6,1–8	4,2 ± 0,8	1,8 ± 0,3
8,1–10	4,9 ± 1,0	2,0 ± 0,5
10,1–12	5,2 ± 1,3	2,7 ± 0,7
12,1–14	6,2 ± 2,0	3,4 ± 0,7
14,1–16	8,6 ± 2,4	4,1 ± 1,0
16,1–18	9,9 ± 1,7	5,0 ± 0,5
18,1–20	11,0 ± 1,1	5,0 ± 0,3
20,1–25	12,4 ± 1,6	5,2 ± 0,6

По данным сексологических исследований, длина полового члена не является фактором, определяющим качество половой жизни (Васильченко Г.С., 1990). Проблемы сексуального характера обычно возникают при длине полового члена, не превышающей 2,5–3 см, что, как правило, обусловлено врожденным гипогонадизмом.

Кровоснабжение полового члена осуществляется преимущественно из системы внутренней подвздошной артерии, которая после ответвления от нее крупных ягодичных сосудов получает название внутренняя половая артерия. Последняя, отдавая ветви к промежности, мочевому пузырю и прямой кишке, проходит через мочеполовую диафрагму и становится артерией полового члена (a. penis), располагаясь в горизонтальной плоскости. Конечными ее ветвями являются луковичная артерия (a. bulbi penis), уретральная (a. urethralis), а также глубокая (a. profunda penis) и дорсальная (a. dorsalis penis) артерии полового члена. Все эти артерии парные. Соединяясь между собой глубокими и поверхностными анастомозами, они обеспечивают хорошее кровоснабжение полового члена (рис. 3.4).

Венозный отток происходит по поверхностным и глубоким венам полового члена, которые соединяются

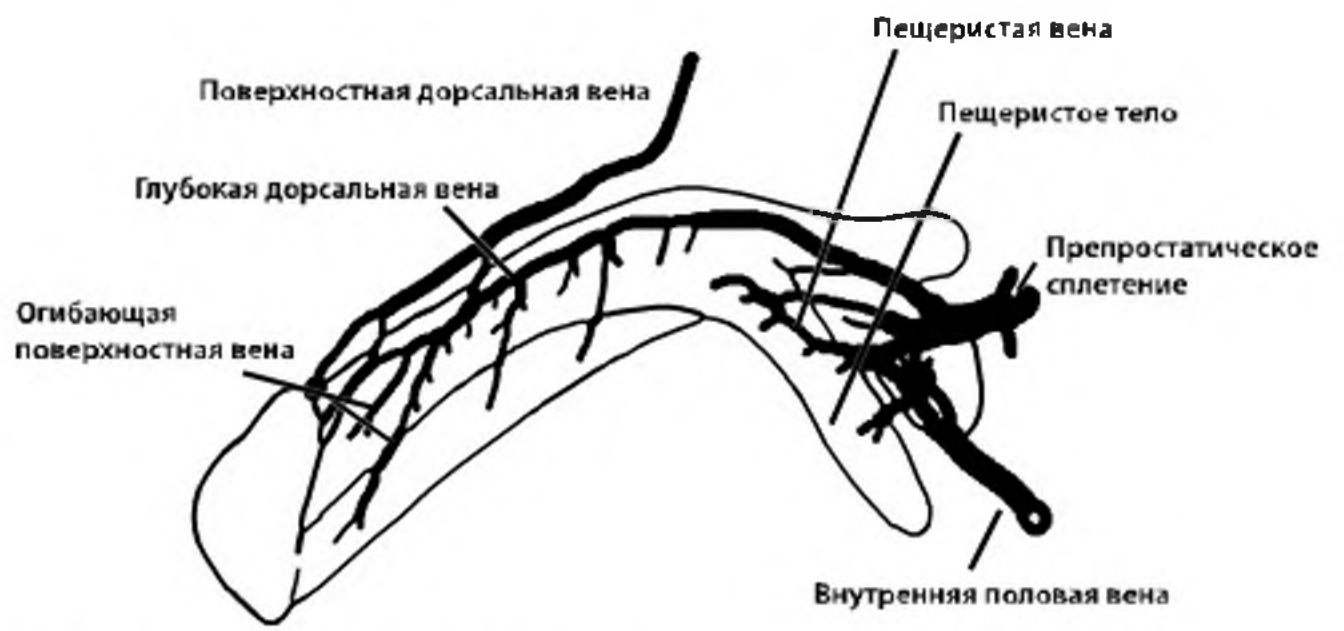


Рис. 3.4. Кровоснабжение полового члена

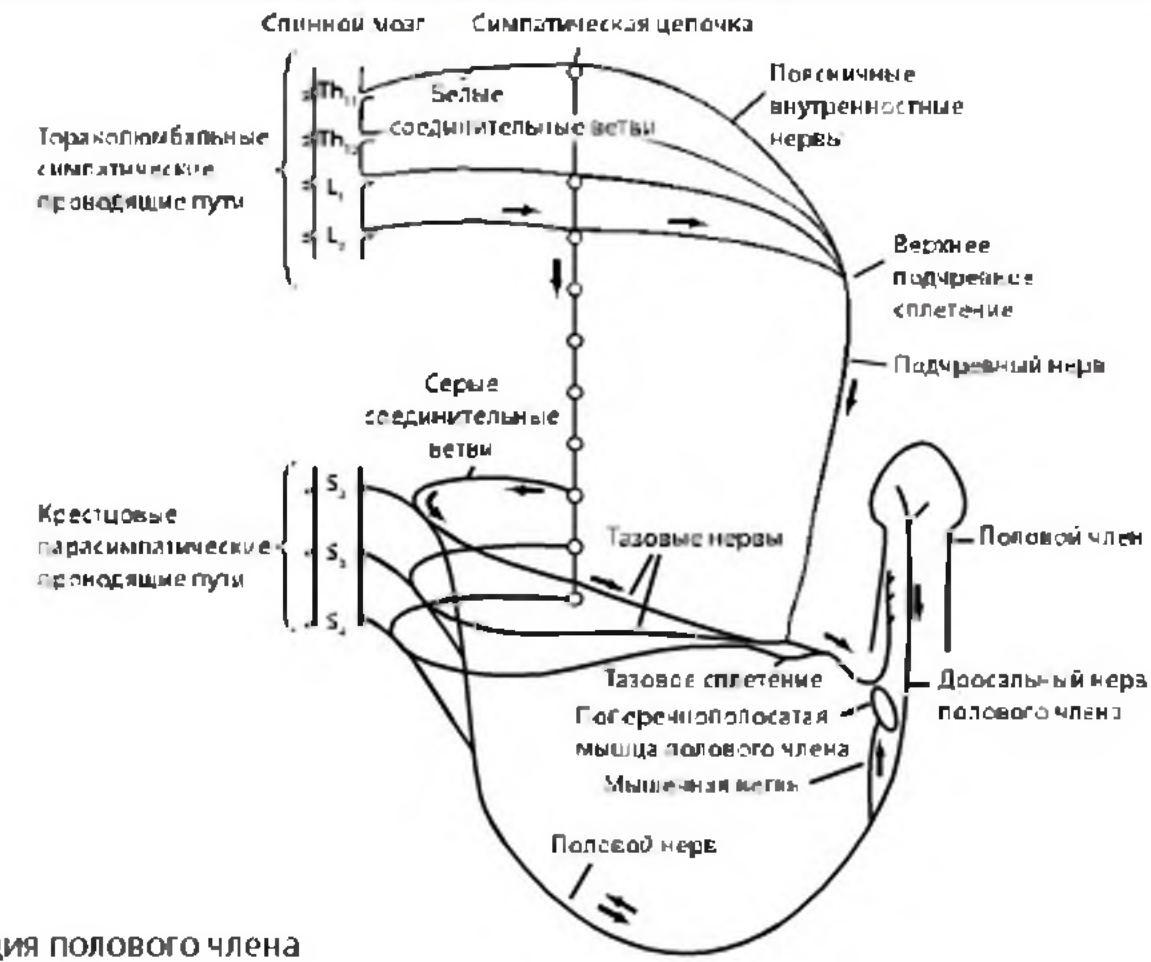


Рис. 3.5. Иннервация полового члена

между собой анастомозами. Через v. dorsalis penis superficialis осуществляется венозный отток от кожи, подкожной клетчатки с последующим сбросом в большую подкожную вену бедра или прямо в бедренную вену с каждой стороны; через v. profunda penis и v. dorsalis penis происходит отток от пещеристых и губчатого тел с последующим сбросом крови в мочеполовое венозное сплетение, куда впадают также вены луковичного отдела кавернозных тел. Глубокая тыльная вена с развитой системой клапанов — самая крупная вена полового члена, она отводит кровь из венозного сплетения позади его головки. По этой вене идет сброс крови из спиральных вен головки полового члена, от губчатого тела через огибающие вены и от периферической части пещеристых тел через эмиссарные вены.

Лимфатические сосуды образуются при слиянии трех сетей лимфатических капилляров, расположенных в белочной оболочке, фасциях и коже полового члена, и направляются к паховым лимфатическим узлам или узлам вдоль наружной подвздошной артерии.

Иннервация. Соматическая, чувствительная иннервация осуществляется ветвями полового нерва (n. pudendus), который проходит через корешки S2 и S3. Общим стволом он направляется рядом с половой артерией на тыл полового члена. После отхождения от него промежностного нерва в качестве тыльного нерва (n. dorsalis penis) он дает ветви в пещеристые и губчатое тела, головку полового члена. Располагаясь вдоль верхней борозды латеральнее тыльной артерии, он иннервирует кожу, крайнюю плоть и уздечку полового члена.

Вегетативная иннервация обеспечивается нижним подчревным сплетением, которое содержит как симпатические, так и парасимпатические элементы. Симпатические волокна берут начало в спинном мозге на уровне Th_{12}–L_2. Парасимпатические нервные волокна берут начало в крестцовых сегментах спинного мозга S_1–S_3

и далее идут в составе тазового нерва (рис. 3.5). Принято считать, что эректильный рефлекс связан с преимущественной стимуляцией парасимпатической нервной системы, которая вызывает расслабление гладкомышечных и эластических компонентов артерий, фасций и синусоидов пещеристых тел, усиливая приток крови к половому члену. Эякуляторный рефлекс и ликвидация эрекции возникают вследствие стимуляции симпатической нервной системы.

Следует помнить, что ригидность полового члена во время эрекции достигается, в основном, за счет наполнения кровью кавернозных тел, которые состоят из ячеек, образованных соединительнотканными перегородками и гладкой мускулатурой, составляющими сложную трехмерную сеть (синусоиды). Венозный дренаж кавернозных полостей, помимо расположенных в основании полового члена глубоких вен, осуществляется также посредством огибающих вен, образующих дистальное подоболочечное венозное сплетение.

Вышеизложенная описательная анатомия полового члена, находящегося в состоянии полного расслабления, исключительно важна для понимания процесса эрекции и патогенеза нарушений пенильной функции. При помощи сканирующей электронной микроскопии мы можем проследить весь путь от незрегированного полового члена к состоянию полной его ригидности.

В члене, находящемся в состоянии полного расслабления, малые артериолы, впадающие в синусоиды кавернозных тел, имеют характерный спиралевидный ход, приобретаемый ими за счет сокращения мышечной стенки. При увеличении полового члена в длину, удлиняются и сосудистые структуры, входящие в состав кавернозных тел. Кавернозные полости (синусоиды) связаны между собой интерсинусоидальными протоками.

В противоположность описанию фон Эбнера (1900), по данным сканирующей электронной микроскопии, внутри сосудов кавернозных тел не обнаруживаются какие бы то ни было мышечные утолщения, которые можно было бы назвать подушечками (как об этом писал Эбнер, и это заблуждение долго существовало в науке). На микрофотографиях расслабленного полового члена артериолы находятся в состоянии констрикции, а синусоиды — максимального сокращения. При эрекции наблюдается совершенно иная картина: удлиненные артериолы, расширенные в 3–4 раза, впадают в значительно растянутые синусоиды кавернозных тел. Помимо описанных сосудов, имеются еще капилляры, основная роль которых трофическая. Во время максимальной эрекции межсинусоидальные сосуды, будучи расширенными, обеспечивают свободную коммуникацию между синусоидами. Таким образом, кавернозные тела становятся единой функциональной системой.

Вторым важным компонентом обеспечения ригидности полового члена при эрекции является его венозная дренажная система. В дистальной трети члена имеется подоболочечное венозное сплетение, состоящее из нескольких эмиссарных вен, прободающих белочную оболочку. Оно хорошо определяется на микрофотографиях расслабленного полового члена. Однако во время эрекции ситуация совершенно иная. Расслабление гладких мышц кавернозных тел и растяжение синусоидов в связи с активным заполнением их кровью приводит, в силу анатомических особенностей, к компрессии малых и промежуточных венул сплетения и, следовательно, нару-

шению венозного оттока. Лишь некоторые эмиссарные вены, прободающие белочную оболочку, остаются открытыми и обеспечивают постоянный обмен крови даже в максимально эрегированном члене. Таким образом, с позиций описательной и клинической анатомии в обеспечении эрекции можно выделить главные составляющие:

- расширение артериального русла,
- релаксация гладкомышечного аппарата кавернозных тел,
- нарушение венозного оттока (дренажа).

Краткая физиология полового члена

С точки зрения физиологии механизм пенильной эрекции намного сложнее. Это связано с существованием исключительно сложных нейрогуморальных механизмов, вовлеченных в этот процесс. Однако клинически, как правило, нет нужды углубляться в «дебри» нейрофармакологии и нейрофизиологии. В этих условиях мы можем воспользоваться, например, данными допплеровских ультразвуковых исследований.

Следует различать два основных типа эрекции (Кротовский Г.С., 1998):

- психогенную,
- рефлексогенную.

Первая в отличие от второй опосредована симпатическими нервами и не подчиняется воле человека. Вторая имеет чисто рефлексогенную природу и ограничена спинномозговыми проводящими путями и рефлекторными дугами.

Импульсы, стимулирующие эрекцию, проводятся из спинномозгового центра эрекции, расположенного на уровне S2–S4 через кавернозные нервы, описанные еще в 1863 г. Eckhard. Опыты на животных показали, что эрекция инициируется за счет расслабления гладкой мускулатуры кавернозных тел, получающих парасимпатическую иннервацию, и за счет расширения артериального русла полового члена. Увеличение объема крови в синусоидах приводит к нарушению венозного оттока из полового члена. Этот механизм находится под контролем парасимпатической нервной системы и приводит к достижению максимальной ригидности кавернозных тел (тумесценции).

Непосредственно перед оргазмом происходит сокращение седалищно-кавернозных мышц, приводящее к дополнительной компрессии основания уже ригидного полового члена. Это ведет к дополнительному росту интракавернозного давления (до 400 см вод. ст.) и достижению полной эрекции.

В отличие от существовавших ранее представлений о том, что расслабление полового члена (детумесценция) является чисто пассивным процессом, последние данные говорят об обратном. Известно, что стимуляция гипогастрального симпатического сплетения приводит к сокращению гладкомышечного аппарата кавернозных тел и артериол, что, в свою очередь, приводит к утрате кавернозными телами их ригидности. Этот процесс можно также назвать механизмом ингибирования эрекции.

Следует сказать, что достижение полной эрекции зависит от нормального функционирования как вегетативной, так и соматической нервной системы. В то время как инициация и поддержание ригидности полового члена достигается активацией парасимпатической нервной системы, достижение максимальной эрекции опосредовано соматомоторными импульсами, приводящими к сокращению седалищно-кавернозных мышц. Детумесценция, в свою очередь, является феноменом, находящимся под

контролем симпатической нервной системы. Своеобразным «водоразделом» между эрекцией (парасимпатическое влияние) и детумесценцией (симпатическое влияние) являются оргазм и эякуляция. Считается, что эякуляция является сложным рефлекторным процессом, реализующимся также через влияние симпатической нервной системы.

Таким образом, половой член, как и большинство органов человеческого организма, находится под двойным вегетативным контролем. Понятно, что интактность симпатической и парасимпатической составляющих вегетативного контроля, равно как и соматической иннервации полового члена является необходимым условием эрекционной функции полового члена. Причем повреждение или функциональная недостаточность указанных структур может произойти на любом уровне, вплоть до высших отделов центральной нервной системы (ЦНС), приводя к нейрогенной или психогенной эректильной дисфункции.

Краткая анатомия и физиология органов мошонки и придаточных половых желез

Яички (тестикулы) — парный орган мужской репродуктивной системы.

Яички взрослого здорового мужчины представлены парными овоидными образованиями, несколько сплющенными по медиальной поверхности, имеющими средние размеры 4,0–4,5 × 2,5–3,0 × 3,0–3,5 см и массу около 20–30 г (рис. 3.6).

Объем яичка рассчитывается по формуле:

$$V = 0{,}52 \times ABC,$$

где A — длина яичка, B — его ширина, C — толщина яичка, по данным УЗИ.

В практической андрологии объем яичек определяется с помощью орхидометра Прадера (см. рис. 2.2, *а*) или тестометра Демченко, которые позволяют получить важную информацию о размерах яичек уже при первичном осмотре пациента.

Рис. 3.6. Строение яичка (адаптировано из F. Jockenhovel Male Hypogonadism, 2004)

Нижней границей нормы объема яичек является 15 см³. Объем яичек закономерно изменяется с возрастом, при этом первое увеличение их объема наблюдается у мальчиков при нормальном половом развитии в возрасте 11–11,5 лет, что свидетельствует о начале периода полового созревания (пубертата) (табл. 3.2). К 25 годам объем яичек увеличивается, затем остается постоянным, а начиная с 50–60 лет в них развиваются инволюционные изменения с уменьшением размеров, обусловленные ВАД. Объем яичек является важным показателем плодовитости мужчины. Мужчины с объемом яичек менее 4 см³ (например, при синдроме Клайнфельтера) являются необратимо бесплодными. Верхняя граница нормы объема яичек клинического значения не имеет.

Таблица 3.2

Средние размеры яичек у мальчиков и мужчин (Jockenhoevel F., 2004)

Возраст (лет)	Средний объем (мл)	Стандартные отклонения (мл)	Абсолютные колебания (мл)
10	1,3	1,4 ± 0,5	1–3
11	2,0	2,1 ± 0,9	1–6
12	3,1	3,7 ± 2,1	1–12
13	4,9	5,8 ± 3,5	1–20
14	8,4	9,2 ± 4,5	От 1 до > 25
15	11,9	12,5 ± 4,6	От 2 до > 25
16	14,7	14,5 ± 4,7	От 4 до > 25
17	19,6	18,2 ± 4,7	От 6 до > 25
19	19,9	19,5 ± 4,7	От 8 до > 25

Оба яичка расположены в мошонке, каждое из них имеет 7 оболочек:

1) кожа мошонки снаружи;
2) мясистая оболочка (tunica dartos);
3) наружная семенная фасция (fascia spermatica ext.);
4) фасция мышцы, поднимающей яичко (fascia cremasterica);
5) мышца, поднимающая яичко (m. cremaster);
6) внутренняя семенная фасция (fascia spermatica int.);
7) влагалищная оболочка яичка (tunica vaginalis testis).

Паренхима яичка окружена матового цвета белочной оболочкой (tunica albuginea). С ней тесно сращена собственная влагалищная оболочка (tunica vaginalis propria), которая также окружает и придаток яичка. Между вагинальным (висцеральным) и париетальным листками влагалищной оболочки яичка находится полость, содержащая небольшое количество жидкости. В этой полости при патологии органов мошонки могут накапливаться патологические жидкости (кровь, гной), образуется гематоцеле или пиоцеле. Избыточное содержание жидкости в мошонке называется гидроцеле (водянка оболочек яичка).

Далее кнаружи от собственной влагалищной оболочки яичка следует общая влагалищная оболочка, которую также называют наружной семенной фасцией, связанная с состоящим из поперечнополосатых мышечных волокон слоем мышцы, поднимающей яичко. Мясистая оболочка вместе с подкожной соединительной тканью и кожным слоем образуют мошонку — наружную оболочку яичка.

Белочная оболочка яичка имеет неравномерную толщину, она клиновидно утолщается в области средостения яичка (места контакта с придатком) и получает здесь название «гайморово тело». От него радиально в паренхиму яичка отходят, как лучи солнца, тонкие соединительнотканные перегородки (септы), которые делят яичко на 250–300 долек, в каждой из которых находится 2–5 извитых семенных канальца. В средостении

они переходят в более тонкие прямые семенные канальцы, скопление которых образует галлерову сеть яичка. В средостении яичка из сети его канальцев формируются 12–18 тонких коротких выносящих канальцев, которые входят в головку придатка. Далее начинается одиночный канал придатка яичка.

Основной структурно-функциональной единицей яичка является извитой семенной каналец. Он имеет диаметр 0,2–0,3 мм и при длине дольки 2–3 см длина канальца составляет не меньше 30–35 см. Общая же протяженность канальцев в каждом яичке достигает 360–400 м. Таким образом, размеры яичка в большой степени коррелируют с оплодотворяющей способностью мужчины, хотя верхняя граница нормы объема яичек клинического значения не имеет. Стенка извитого семенного канальца состоит из собственной соединительнотканной оболочки, в которой выделяют внутреннюю базальную мембрану с расположенными на ней клетками терминативного эпителия (сперматогонии), между которыми протягиваются пирамидальнообразные сустентоциты, или *клетки Сертоли*, выполняющие исключительно важные функции в сперматогенезе: фагоцитарную, барьерную, транспортную, энергетическую, эндокринную (синтез и секреция андрогенсвязывающего белка и ингибина) (рис. 3.7).

Базальная мембрана извитого семенного канальца, клетки Сертоли изнутри канальца и эндотелий капилляров снаружи канальца формируют **гематотестикулярный барьер**, который делает половые клетки недоступными для клеток иммунокомпетентной системы. При повреждении гематотестикулярного барьера (вирусы, бактерии, травмы и воспаления яичка) в сперме появляются антиспермальные антитела, иммобилизирующие сперматозоиды и нарушающие процессы оплодотворения, зачатия и вынашивания беременности у жен пациентов.

В соединительной ткани вокруг канальцев яичка расположены полигональные гландулоциты — клетки Лейдига, всю совокупность которых иногда называют термином «интерстициальная железа», связывая с ней синтез тестостерона и некоторых биологически активных веществ, таких, как активин. От семенных канальцев клетки Лейдига отделены лимфатическим пространством. Возможно, через лимфу идет основной обмен продуктами секрета клеток Лейдига и Сертоли. Этот путь является также основным для проникновения тестостерона из клеток Лейдига внутрь семенных канальцев.

Рис. 3.7. Схематичное изображение семенного канальца (адаптировано из F. Jockenhovel Male Hypogonadism, 2004)

Расположение клеток Лейдига вблизи от капилляров способствует секреции андрогенов в кровяное русло.

Яички выполняют 2 важные функции:

1) синтез и секреция мужских половых гормонов (стероидогенез);
2) образование и созревание мужских половых клеток (сперматогенез).

Эти процессы протекают в двух различных в морфологическом и функциональном отношении структурах яичка, которые, тем не менее, тесно связаны между собой. Нормальный сперматогенез невозможен без соответствующего гормонального фона. В связи со структурной независимостью процессов стероиодогенеза и сперматогенеза может быть нарушение только одной из функций при относительной сохранности другой.

Сперматогенез (рис. 3.8). Процесс образования спермиев из стволовых клеток (сперматогониев) происходит в извитых семенных канальцах при участии клеток Сертоли и тестостерона. На начальных стадиях происходит митотическое деление сперматогониев, которые, увеличиваясь в размерах, превращаются в сперматоциты I порядка, каждый из которых содержит все еще диплоидный набор хромосом. Сперматоциты I порядка после усиленного роста и созревания вступают в стадию мейоза (редукционного деления). При этом образуются сперматоциты II порядка, несущие уже гаплоидный набор хромосом (спермацитогенез). Из каждого сперматоцита II порядка образуются путем быстрого митотического деления две сперматиды (сперматидогенез). В конечном итоге из одного сперматоцита I порядка образуются четыре сперматиды. Сперматиды захватываются сустентоцитами (клетками Сертоли), в цитоплазме которых происходит развитие и формирование спермиев (спермиогенез). После этого спермий покидает цитоплазму клетки Сертоли и выходит в просвет канальца, накапливаясь в придатке яичка, где происходит окончательное созревание сперматозоидов и приобретение ими фертильных свойств (рис. 3.9).

Большое значение в процессе сперматогенеза имеет гиалуронидаза, которая локализована в головке спермия. Она обеспечивает его акросомальную реакцию, капацитацию и, соответственно, пенетрационную способность. Обычно высокие концентрации гиалуронидазы отмечаются в канале придатка яичка, где в течение всего периода прохождения (в среднем 14 дней) спермий полностью дозревает, превращаясь в зрелый сперматозоид, и приобретает способность к проникновению в яйцеклетку.

Кроме этого фермента, в яичках вырабатываются простагландины, влияющие на сократительную способность гладкой мускулатуры половых путей.

Полный цикл сперматогенеза у мужчины завершается примерно за 70–90 дней. Этот факт следует иметь в виду при лечении мужского бесплодия, когда первые результаты улучшения качества спермы при лечении патозооспермии могут быть оценены не ранее, чем через 3 месяца после начала терапии.

Регуляция деятельности яичек происходит при участии ЦНС и гипоталамо-гипофизарной системы. Гонадотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса оказывает прямое действие на переднюю долю гипофиза, где вырабатывается 3 полипептидных гормона, влияющих на деятельность яичек:

- ФСГ — фолликулостимулирующий гормон (ранее у мужчин он назывался ССГ — сперматогенезстимулирующий гормон) оказывает

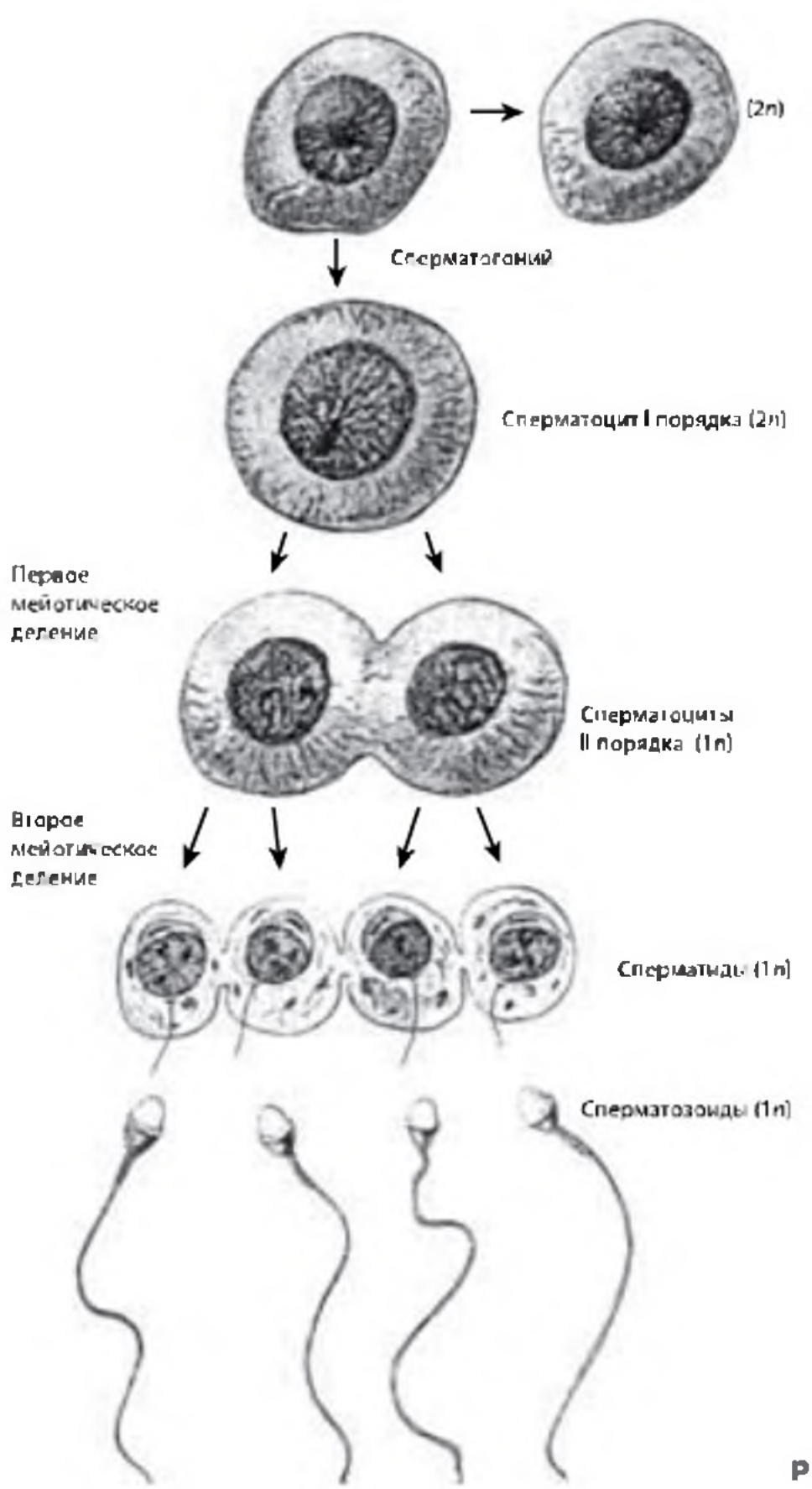
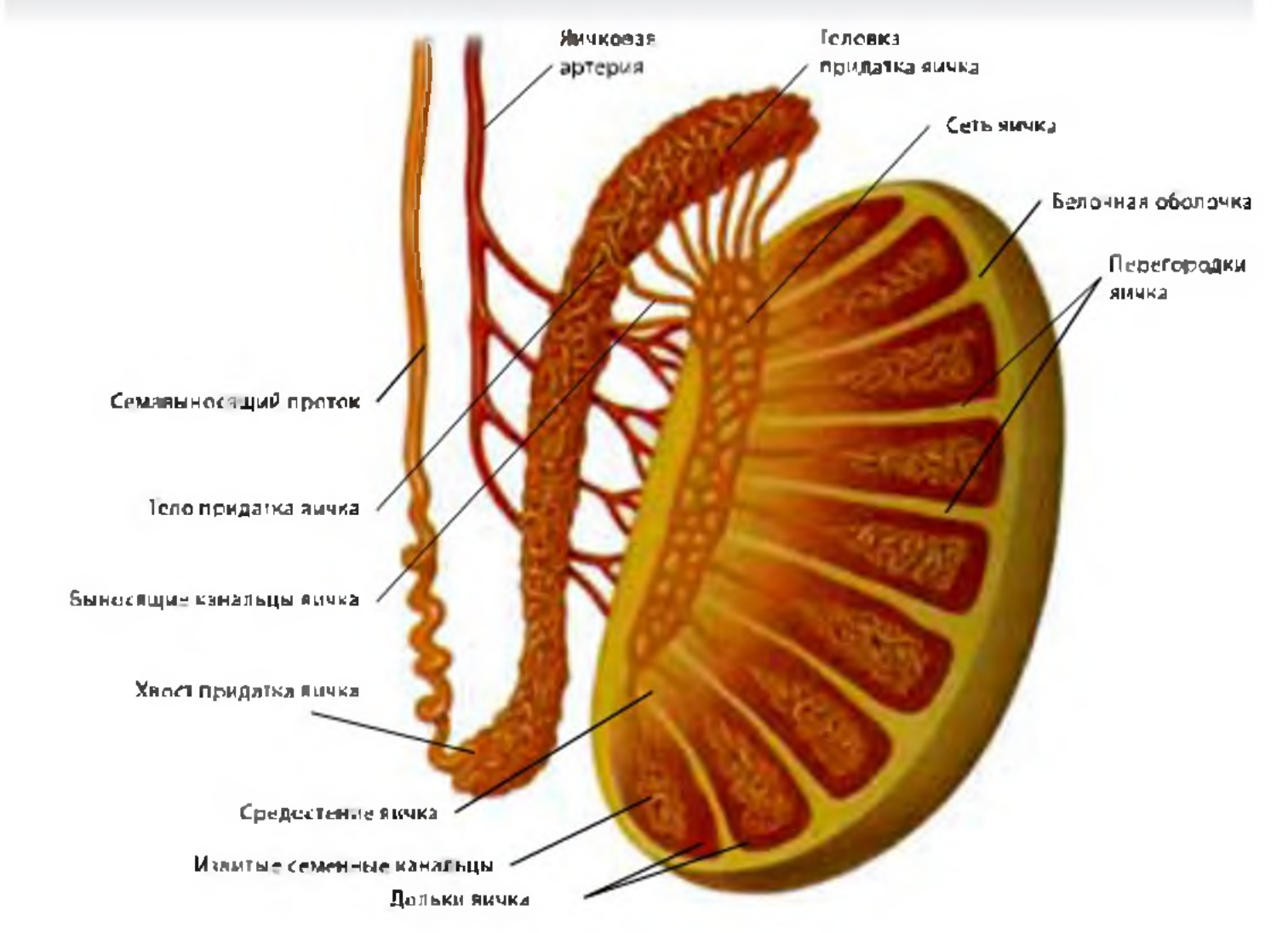


Рис. 3.8. Этапы сперматогенеза

прямое действие на состояние сперматогенеза;

- ЛГ — лютеинизирующий гормон (ранее у мужчин он назывался ГСИК — гормон, стимулирующий интерстициальные клетки) оказывает влияние на состояние клеток Лейдига и регулирует выработку ими тестостерона;
- Пролактин — лютеотропный гормон, в определенных концентрациях необходим для поддержки половой и репродуктивной функции мужчины.

Придатки яичек находятся по задней поверхности каждого яичка и являются андрогензависимыми секреторно-активными органами, которые служат для проведения,



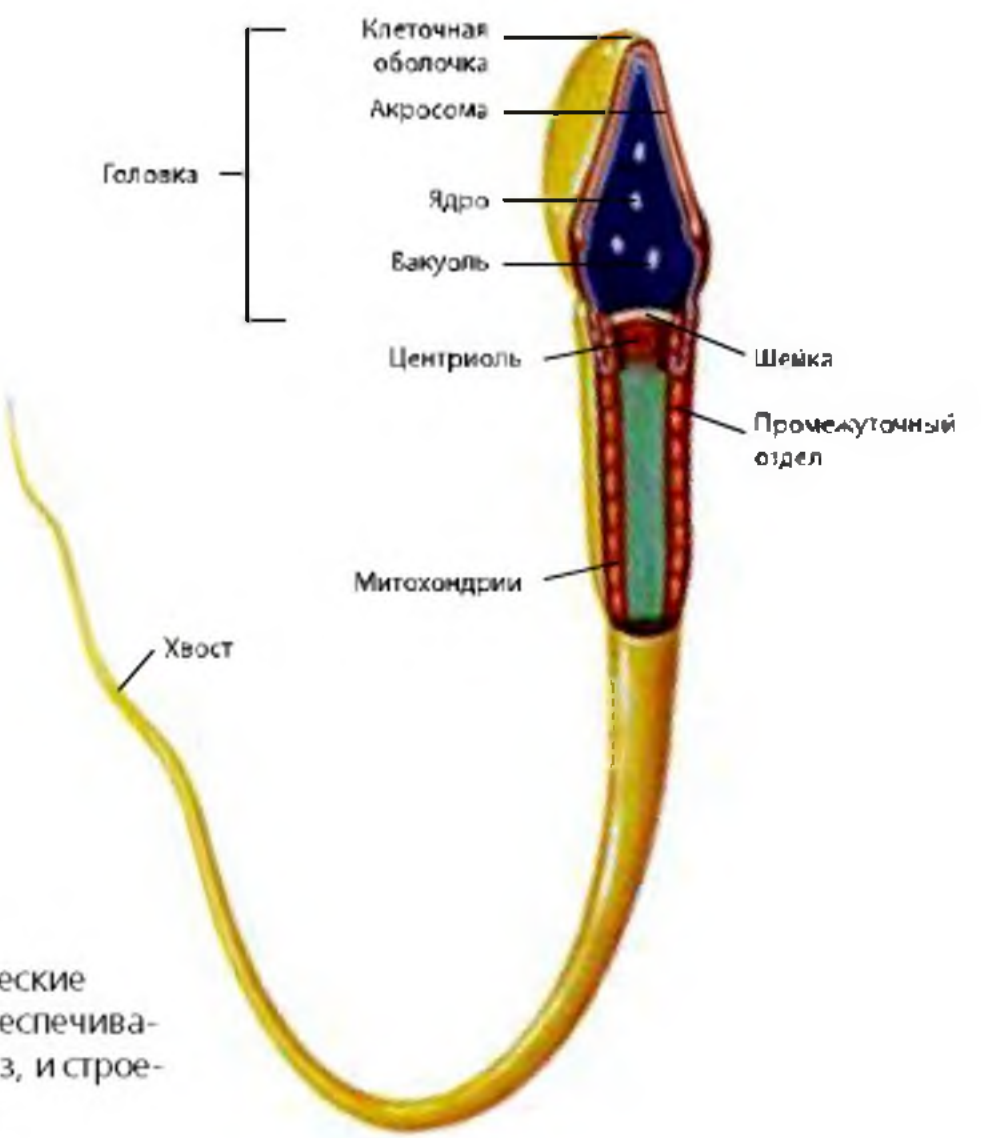


Рис. 3.9. Анатомические структуры яичка, обеспечивающие сперматогенез, и строение сперматозоида

дозревания и накопления сперматозоидов. В придатке анатомически различают головку, тело и хвост. В придатке проходит одиночный канал придатка (длина 3–5 м), в котором происходит дозревание поступивших из яичка спермиев в среднем в течение 12–14 дней. Находящиеся в придатке яичка спермиофаги играют важную роль в утилизации старых и нежизнеспособных форм сперматозоидов. Нарушение проходимости канала придатка яичка (опухоли, травмы, туберкулез) приводят к нарушению фертилизации спермы или экскреторно-обтурационной аспермии.

Маркер функции придатков яичек — содержание гиалуронидазы в сперме.

Семявыносящие протоки являются органами, служащими для проведения спермиев от хвоста придатка до ампулы семявыносящего протока, где происходит их накопление. При эякуляции опорожняется, прежде всего, ампула протока и его периферический отрезок. При повторных семяизвержениях количество спермиев значительно уменьшается, и они начинают поступать из хвоста придатка, который полностью никогда не опорожняется.

Семенные пузырьки — андрогензависимый, железисто-секреторный парный орган, расположенный выше простаты. Секрет пузырьков составляет до 50–60% жидкой части спермы (семенной плазмы).

Наиболее важной функцией семенных пузырьков является выработка фруктозы, уровень которой является *маркером функции семенных пузырьков и андрологическим эквивалентом андрогенной насыщенности мужского организма.*

Фруктоза является источником энергии для сперматозоидов. Нормальное содержание фруктозы в сперме составляет 10–60 ммоль/л. При врожденной аплазии или выраженном воспалении семенных пузырьков (везикулит, или сперматоцистит) (рис. 3.10) фруктозы в сперме очень мало или она вовсе отсутствует, что приводит к астенозооспермии (снижению подвижности сперматозоидов) и бесплодию.

Семенные пузырьки секретируют и другие составные компоненты спермы: азотистые вещества, белки, инозит, аскорбиновую кислоту, простагландины и др. Секрет пузырьков с pH 7,3, смешиваясь с секретом яичек, играет роль защитного коллоида, придавая сперматозоидам большую сопротивляемость и жизнеустойчивость.

Рис. 3.10. Эхографическая картина хронического везикулита в сочетании с простатитом

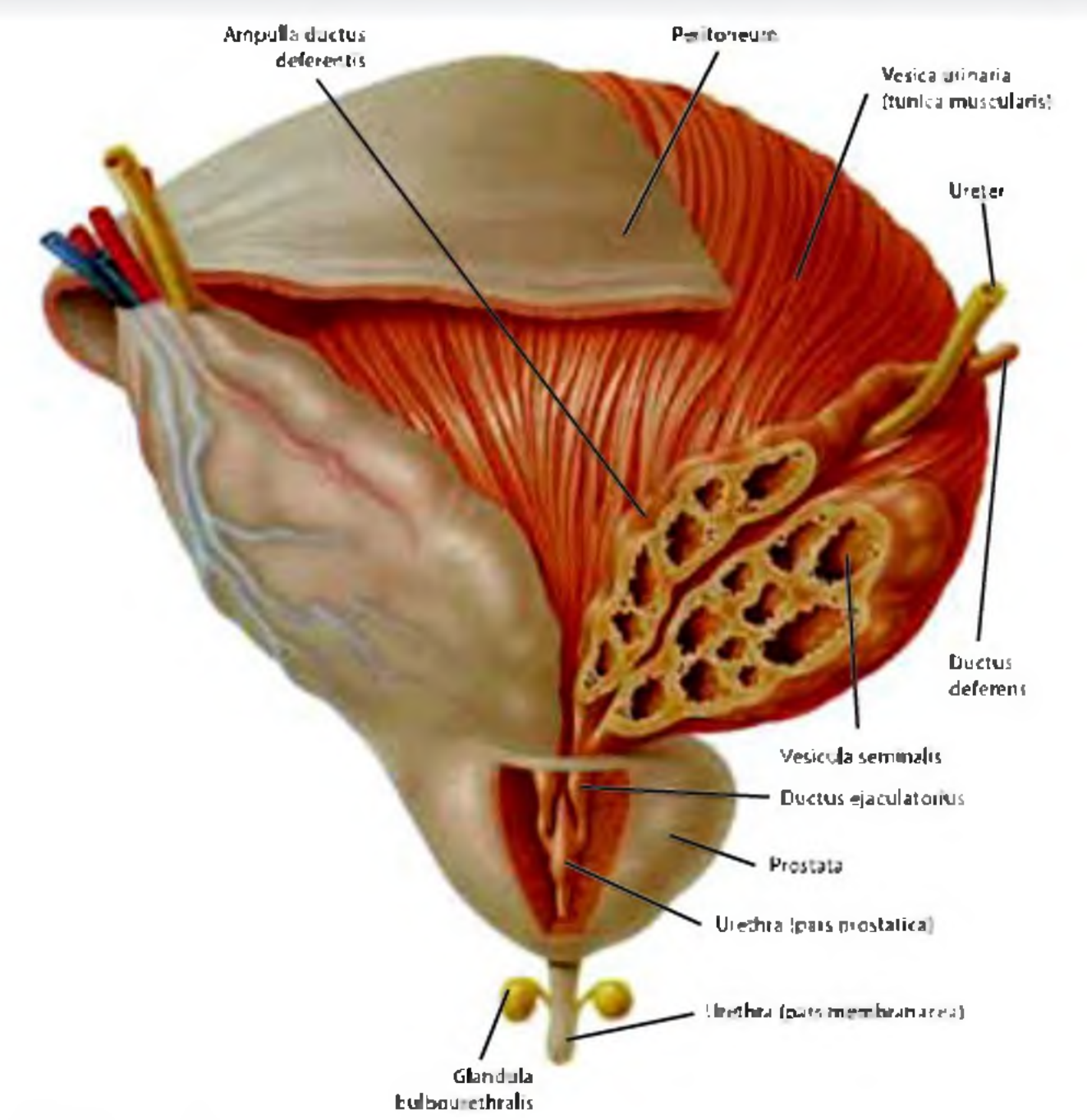


Рис. 3.11. Топографо-анатомические взаимоотношения простаты, семенных пузырьков и мочевого пузыря

Простата — имеет форму каштана. у взрослых мужчин длина ее составляет 3–4 см, а масса — 15–20 г. Располагается под мочевым пузырем и окружает шейку мочевого пузыря и начальный отдел мочеиспускательного канала, который получил название простатический отдел. С анатомической точки зрения она представляет собой железисто-мышечный орган, состоящий из 30–50 долек (ацинусов), покрытых единой очень плотной и малорастяжимой фиброзной капсулой. Именно за счет малой растяжимости капсулы при хронических воспалениях, сопровождающихся отеком паренхимы железы, возникает характерный болевой синдром, локализованный в промежности — зоне проекции простаты. В простате выделяют основание, обращенное к дну мочевого пузыря, и верхушку, прилежащую к мочеполовой диафрагме. К основанию простаты предлежат семенные пузырьки и ампулы семявыносящих протоков (рис. 3.11).

Кровоснабжение простаты осуществляется нижней пузырной и средней прямокишечной артериями. Венозные сосуды образуют мощное парапростатическое венозное сплетение (сплетение Санторини). Эта анатомическая особенность венозного оттока от простаты обуславливает быстрое

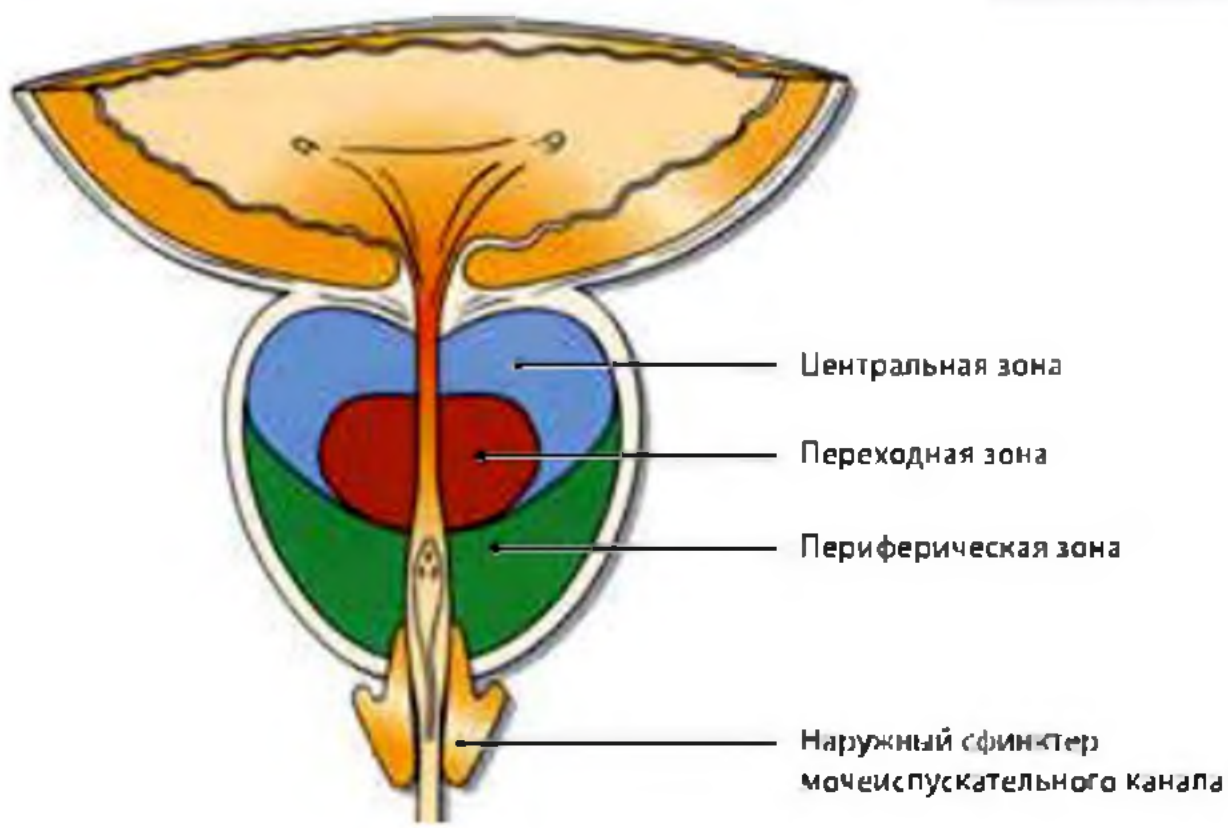


Рис. 3.12. Схема зонального строения простаты (по S. Gil-Vernet, 1953; J. E. McNeal, 1988)

развитие конгестивных (застойных) явлений в ней при различных патологических состояниях.

С клинической точки зрения урологи выделяют в простате 3 доли: латеральные (боковые) и среднюю (внутрипузырную), а также зону срединной междолевой бороздки.

Латеральные доли увеличиваются с возрастом из-за развития ДГП, средняя доля в меньшей степени, хотя процессы пролиферации железистого эпителия начинаются именно в парауретральной зоне, т.е. зоне срединной бороздки, а ее сглаженность при ректальном осмотре может быть ранним физикальным признаком патологии. Простата состоит из двух основных структурных компонентов — эпителиального (гландулярного, или железистого) и стромального (фибромускулярного). В норме соотношение этих компонентов составляет 50 : 50. Согласно концепции зонального строения простаты, предложенной в классических работах S. Gil-Vernet (1953) и J. E. McNeal (1988), в простате целесообразно различать 3 зоны: центральную, переходную (транзиторную) и периферическую (рис. 3.12).

Центральная зона простаты по объему составляет около 25% от общего объема органа и непосредственно прилегает к мочеиспускательному каналу. Эта зона содержит рецепторы к андрогенам и в большей степени к эстрогенам, за счет изменения баланса которых с возрастом в ней начинаются процессы железистой и стромальной гиперплазии. Начальные стадии ДГП зарождаются именно в этой зоне, а также в переходной.

Переходная (транзиторная) зона простаты достаточно мала по объему (не более 5% от общего объема железы), отличается несколько от центральной зоны по своему строению и гормональной регуляции (двойной контроль: андрогены и эстрогены), небольшой процент рака простаты развивается в этой зоне. Однако наиболее актуальной с онкологической точки зрения является периферическая зона простаты, составляющая до 70% от объема железы, в которой расположены преимущественно андроге-

новые рецепторы. Подавляющее большинство злокачественных опухолей простаты развивается именно в периферической зоне органа. Поскольку эта зона доступна пальпации через прямую кишку, то вполне понятно, что профилактические осмотры простаты у мужчин старших возрастных групп (обычно после 50 лет, а при анамнезе рака простаты у прямых родственников — с 45 лет) играют большую роль в плане своевременного выявления изменений ее структуры с дальнейшим скринингом.

С точки зрения функциональной нагрузки простата представляет собой андрогензависимый орган, поставляющий около 30–40% жидкой части спермы. При нарушении синтеза андрогенов функционирование простаты ухудшается, и наоборот, нарушение функции простаты в течение времени может привести к вторичному андрогенному дефициту (феномен простато-тестикулярного взаимодействия Белова, 1913 г.). Слабощелочной секрет простаты в норме содержит большое количество липоидных телец, которые придают ему опалесцирующий белесоватый оттенок. Простата вырабатывает ПСА, фибринолизин и фиброгеназу, необходимые для разжижения эякулята. В железе происходит синтез лимонной кислоты, цинка, щелочной и кислой фосфатаз.

Уровень цинка и лимонной кислоты в сперме являются маркерами состояния простаты и андрологическими эквивалентами андрогенной насыщенности мужского организма.

Основным ферментом простаты является 5α-редуктаза типов I и II (кислая и нейтральная), который превращает тестостерон яичек в более активный метаболит — 5α-дигидротестостерон.

Простата почти не увеличивается в размере до периода полового созревания. В период полового созревания под действием тестостерона происходит быстрый рост простаты, она удваивается в объеме каждые три года и достигает нормальных размеров примерно к 20 годам. В дальнейшем отмечается ее постоянное, но незначительное увеличение. При ДГП пролиферация простатического эпителия и стромы значительно более выражена, чем при нормальном возрастном увеличении простаты (в 37 и 9 раз выше, соответственно). Факторами риска дальнейшего увеличения простаты у мужчин являются возраст и связанный с ним дисбаланс между андрогенами и эстрогенами. Риск прогрессирования ДГП в течение жизни выше у мужчин с размерами простаты более 40 см^3 и показателями ПСА более 1,5 нг/мл.

Бульбоуретральные железы у мужчин являются гомологами бартолиновых желез. Щелочной секрет этих желез, выделяющийся при половом возбуждении, нейтрализует кислую реакцию остающейся в мочеиспускательном канале мочи и облегчает интроекцию при половом акте.

Уретральные железы Литтре располагаются на всем протяжении мочеиспускательного канала и выделяют слизь, необходимую для увлажнения мочеиспускательного канала и нейтрализации кислой реакции мочи.

Анатомия и физиология мочевыделительной системы у мужчин

Мочевая система разделяется на верхние и нижние мочевые пути. К верхним мочевым путям относят почки, ответственные за образование мочи, и два мочеточника, ответственных за транспорт мочи из почек в мочевой пузырь.

Почки — органы мочеобразования

Почки — это парные органы, в которых образуется моча. Конечные продукты белкового обмена (мочевина, мочевая кислота, креатинин), неполного окисления органических веществ (ацетоновые тела, молочная и ацетоуксусная кислоты), соли, эндогенные и экзогенные токсические вещества, растворенные в воде, преимущественно удаляются из организма через почки. Небольшая часть этих веществ выводится через кожу и слизистые оболочки. Поэтому почки наряду с легкими, выделяющими углекислый газ, представляют собой главный орган, через который осуществляется удаление продуктов метаболизма. Без доставки питательных веществ извне организм может существовать длительное время, без выведения экскретов погибает за 1–2 дня.

Внешнее строение. Почка — парный орган бобовидной формы. Длина ее 10–12 см, ширина 5–6 см, толщина 3–4 см, масса 120–200 г., цвет темно-коричневый. Наружный край выпуклый, внутренний — вогнутый. На внутреннем крае имеется углубление — ворота почки, через которые проходят сосуды, нервы и мочеточник. В воротах и пазухе располагаются чашечки, лоханки, мочеточник, артерия, вена и лимфатические сосуды. Если рассматривать их расположение, то спереди располагается вена, затем артерия и лоханка. Все эти образования заключены в жировую и рыхлую соединительную ткань почечной пазухи (рис. 3.13).

Внутреннее строение. На разрезе почек видно, что они состоят из мозгового и коркового вещества различной плотности и цвета; мозговое вещество плотнее коркового, голубовато-красного цвета, корковое — желтовато-красного; эти различия зависят от их кровенаполнения.

Корковое вещество располагается снаружи и имеет толщину 4–5 мм. Мозговое вещество образовано 15–20 пирамидами, широким основанием обращенными к корковому веществу, а узкой частью (верхушкой) — к пазухе почки. При слиянии 2–3 верхушек пирамид формируется сосочек, окруженный малой почечной чашечкой. Между корковым и мозговым веществом не существует отчетливой границы. В мозговое вещество между пирамидами проникает корковое вещество в виде почечных столбов, а в корковое вещество врастают отростки мозгового. Пирамида, окруженная слоем коркового вещества, называется долей.

Почечная артерия диаметром 7–9 мм начинается от брюшной аорты и в воротах почки разделяется на 5–6 междолевых артерий, которые проходят в мозговом веществе почки между пирамидами и у основания пирамид заканчиваются дуговыми артериями. Дуговые артерии располагаются на границе коркового и мозгового вещества. От дуговых артерий отходят два вида сосудов: одни направляются в корковое вещество в виде междольковых артерий, другие — в мозговое вещество, где образуются кровеносные капилляры для кровоснабжения петель нефрона. Междольковые артерии разделяются на приносящие артериолы, которые переходят в сосудистые клубочки, имеющие диаметр 100–200 мкм. Сосудистые клубочки — это сеть кровеносных капилляров, выполняющих функцию фильтрации экскретов. Кровеносные капилляры клубочка собираются в его воротах в выносящую артериолу. Выносящая артериола клубочка имеет диаметр меньше, чем приносящая артерия.

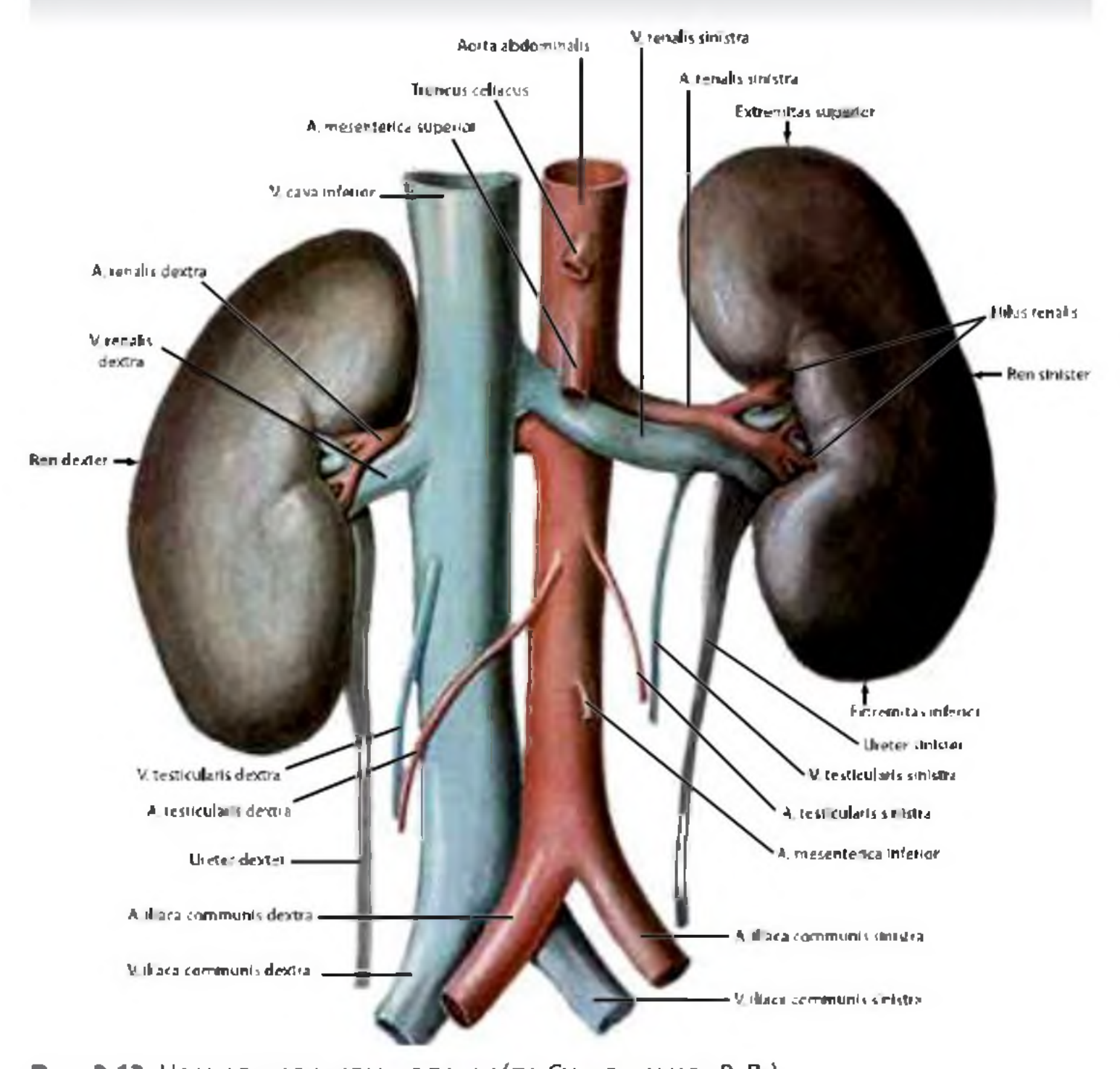


Рис. 3.13. Нормальная анатомия почек (по Синельникову Р. Д.)

Разность просвета артериол способствует поддержанию высокого кровяного давления в капиллярах клубочка, что является необходимым условием процесса мочеобразования. Выносящий сосуд клубочка разделяется на капилляры, которые образуют густые сети вокруг мочевых канальцев и лишь затем переходят в венулы. Венозные сосуды, за исключением сосудистого клубочка, приносящие и выносящие артериолы, повторяют ветвление артерий.

Важным элементом почки является мочеобразующая система, названная нефроном. Нефрон начинается слепым расширением — двустенной капсулой клубочка, которая выстлана однослойным кубическим эпителием. В результате соединения капсулы клубочка и сосудистого клубочка формируется новое функциональное образование — почечное тельце. Почечных телец насчитывается 2 млн. От капсулы клубочка начинаются проксимальные извитые канальцы, переходящие в нисходящую часть петли нефрона. Восходящая часть петли нефрона переходит в дистальный извитой каналец, который вливается в прямые канальцы. Последние являются собирательными трубочками для

многих дистальных извитых канальцев. Прямые канальцы в мозговом веществе впадают в сосочковые протоки, которые на вершине сосочка образуют решетчатое поле.

В каждом почечном тельце выделяется за сутки 0,03 мл первичной мочи. Образование ее происходит при кровяном давлении около 70 мм рт. ст. При кровяном давлении ниже 40 мм рт. ст. мочеобразование невозможно. При огромном числе почечных телец первичной мочи образуется около 60 л в сутки; она содержит 99% воды, 0,1% глюкозы, соли и другие вещества. Из первичной мочи, прошедшей через все отделы мочевого канальца, происходит реабсорбция воды и глюкозы в кровеносные капилляры. Конечная моча объемом 1,2–1,5 л в сутки через собирательные трубочки изливается в малые чашечки почечной лоханки.

Оболочки почки. С корковым веществом почки срастается фиброзная капсула, от которой начинаются нежные соединительнотканные междольковые прослойки. Помимо соединительнотканных волокон, в капсуле имеется незначительно выраженный слой гладких мышц. За счет их сокращения поддерживается внутритканевое давление в почке, что необходимо для процессов фильтрации.

Почку окутывает жировая капсула, состоящая из рыхлой соединительной ткани, где при избыточном питании откладывается жир. Жировая капсула почки лучше развита на ее задней поверхности и имеет определенное значение в удержании почки в поясничной области. При похудании, когда жир в жировой капсуле исчезает, может возникнуть подвижность почки (блуждающая почка).

Снаружи почка окружена почечной фасцией, представляющей собой двуслойную пластинку. Передний и задний листки почечной фасции на наружном крае и верхнем полюсе почки соединяются, а внизу в виде футляра продолжаются по мочеточнику до мочевого пузыря. На внутреннем крае почки фасциальные листки впереди и позади сосудов в 70% случаев соединяются с листками другой стороны.

Почка удерживается в нише поясничной области, образованной большими поясничными мышцами, квадратной мышцей поясницы и поясничной частью диафрагмы, за счет тонуса мышц брюшной стенки, положительного внутрибрюшного давления, а также с помощью кровеносных сосудов и оболочек, которые имеют многочисленные соединительнотканные волокна, связанные с почечной фасцией, жировой и фиброзной капсулами.

Топография. Почки располагаются в забрюшинном пространстве по бокам позвоночника. Синтопия и скелеотопия правой и левой почек различны. Верхний полюс левой почки находится на уровне XI грудного позвонка, нижний — между II и III поясничными позвонками. XII ребро пересекает левую почку в области ворот, что является хорошим ориентиром при хирургическом доступе к почке. Правая почка располагается на 3 см ниже, чем левая.

Верхним концом почка соприкасается с надпочечником. Правая почка прилежит к печени и нисходящей части двенадцатиперстной кишки, а нижний ее конец — к правому изгибу толстой кишки. Левая почка соприкасается с желудком, селезенкой и нисходящей частью толстой кишки. Корень брыжейки поперечной ободочной кишки пересекает почку посередине.

Возрастные особенности. У новорожденного почка относительно больше, чем у взрослого, имеет более округлую форму с четкими границами, состоит из 14 долек. Почка новорожденного располагается на

один позвонок ниже, чем у взрослого. Внутреннее строение характеризуется тем, что еще не сформировались пазуха и кора, хорошо развито мозговое вещество почки. Под капсулой залегают почечные тельца. Извитые канальцы развиты плохо, петли нефрона не выходят за пределы коркового вещества. Почка проходит три этапа усиленного роста: на первом, седьмом и четырнадцатом году жизни.

У новорожденного лучше видны границы долек. К моменту рождения и в течение первых месяцев жизни еще продолжается формирование новых нефронов. По отношению к массе тела на единицу поверхности почки у детей приходится больше клубочков, чем у взрослых. Несмотря на это, фильтрующая способность клубочков ниже, что обусловлено меньшим объемом клубочков и более толстым эпителием почечной капсулы. Канальцевая реабсорбция также понижена. К 20 годам заканчивается рост почки за счет увеличения размеров почечных телец и длины мочевых канальцев.

Мочевыводящие пути

(рис. 3.14)

Почечная лоханка. Конечная моча изливается в малые чашечки, которые охватывают сосочек почки. Две-три малые чашечки сливаются в большие чашечки, а они, в свою очередь, образуют лоханку почки. Лоханка переходит в мочеточник, который впадает в мочевой пузырь. Малые, большие чашечки и лоханка располагаются в почечной пазухе.

Лоханка находится позади кровеносных сосудов почки. Ее форма может быть весьма разнообразной. Ампулярная лоханка имеет одну широкую полость и короткие чашечки. Длинная лоханка мала, а чашечки вытянуты. Разветвленная лоханка состоит из 2–3 полостей, сообщающихся с длинными чашечками.

Стенка лоханки и чашечек состоит из слизистой, мышечной и соединительнотканной оболочек. Мышечная оболочка у основания малых чашечек развита лучше, чем в других отделах, и формирует сфинктер. За счет сокращения мышечной оболочки лоханки происходит накопление порции мочи объемом 2–3 мл, которая выбрасывается в мочеточник.

Мочеточник. Представляет собой парный трубчатый орган, сообщающий лоханку почки с мочевым пузырем. Длина мочеточника 30–35 см, диаметр у места отхождения от лоханки при входе в малый таз и при прохождении через стенку мочевого пузыря равен 3–4 мм, а между этими сужениями он достигает 9 мм. Стенка мочеточника состоит из слизистой, мышечной и наружной соединительнотканной оболочек. Мышечная оболочка имеет циркулярный и продольный слои. В мочеточнике различают брюшную часть, тазовую часть и внутристеночную часть, находящуюся в стенке мочевого пузыря. Брюшная часть находится за париетальным листком брюшины впереди фасции и поясничной мышцы. Правый мочеточник в начальном отделе прикрыт нисходящим участком двенадцатиперстной кишки, слева — располагается под корнем брыжейки сигмовидной кишки. На уровне подвздошно-крестцового сустава брюшная часть мочеточника переходит в тазовую.

В тазу мочеточник лежит за брюшиной и идет параллельно внутренней подвздошной артерии, пересекая семявыносящий проток, а затем впадает в заднюю стенку мочевого пузыря.

Внутристеночная часть мочеточника имеет длину 2–2,5 см и проходит вперед и медиально через заднюю стенку мочевого пузыря. Заканчивается

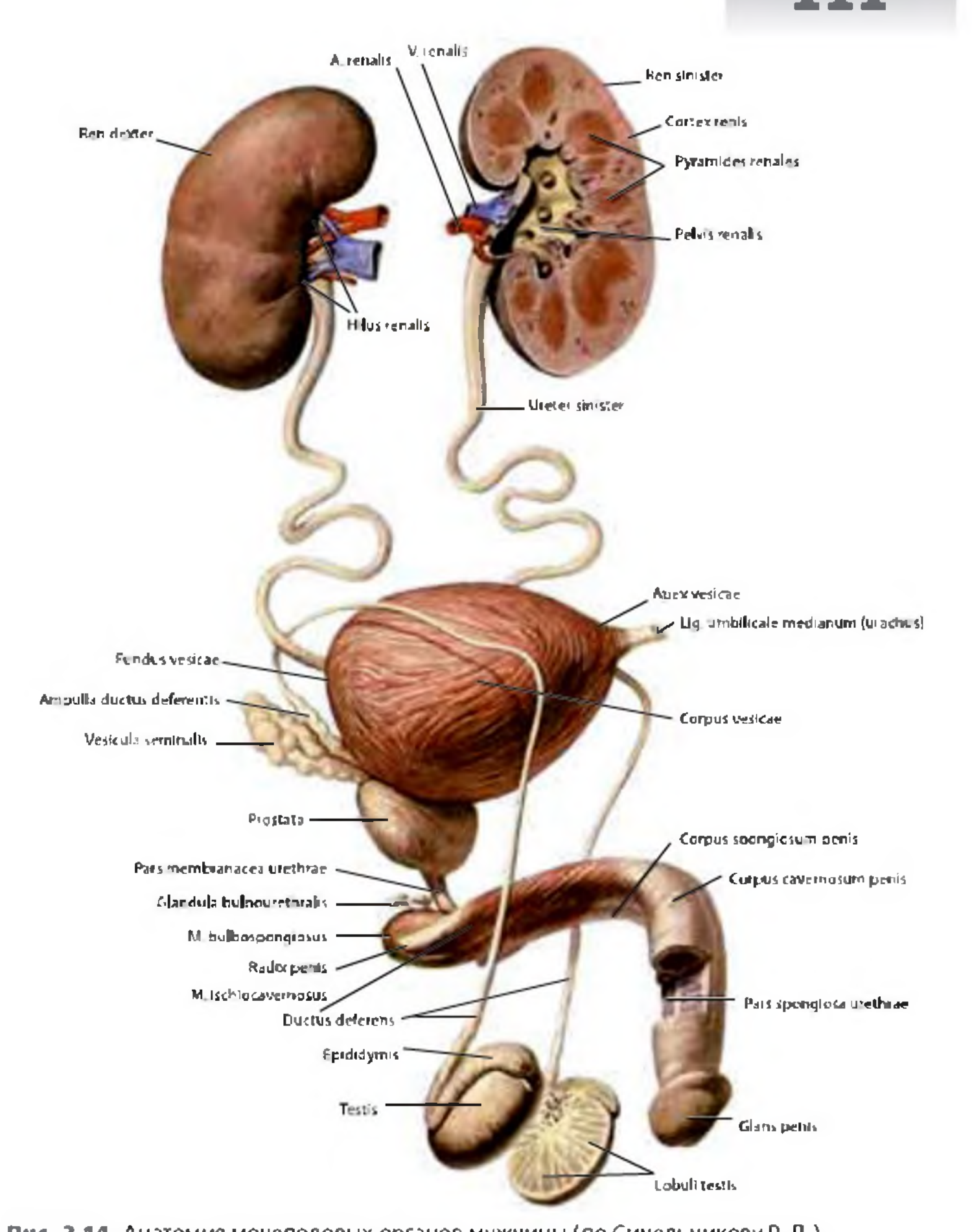


Рис. 3.14. Анатомия мочеполовых органов мужчины (по Синельникову Р. Д.)

отверстием, прикрытым со стороны полости пузыря сверху складкой слизистой оболочки. Складка выполняет роль полулунного клапана и пропускает порцию мочи только из мочеточника в мочевой пузырь: ретроградный ток мочи в мочеточник невозможен. Моча передвигается по мочеточнику благодаря перистальтике его мышечной оболочки со скоростью 2–3 см в минуту. Волна сокращений повторяется 1–5 раз в минуту.

В мочеточнике различают три изгиба и три сужения: на месте перехода

лоханки в мочеточник, брюшной части в тазовую и перед вхождением в стенку мочевого пузыря.

Возрастные особенности. Мочеточник быстро растет и в конце 2-го года жизни его длина удваивается. Окончательная длина мочеточника устанавливается к 30 годам. Диаметр мочеточника у детей относительно меньше, чем у взрослого, имеет менее выраженные сужения.

Мочевой пузырь — мешкообразный орган, имеет верхушку; ниже верхушки до места впадения мочеточников в мочевой пузырь выделяется тело, от устьев мочеточника до начала мочеиспускательного канала — дно.

Стенка состоит из слизистой, мышечной и соединительнотканной оболочек. Задняя стенка прикрыта париетальным листком брюшины. Слизистая оболочка покрыта переходным эпителием. Собственный соединительнотканный слой слизистой оболочки хорошо развит и представлен рыхлой тканью, которая при опорожнении пузыря легко собирается в складки. Эти складки обычно принимают за складки подслизистого слоя, в действительности же подслизистый слой в пузыре отсутствует.

Около устьев мочеточников также имеются складки слизистой оболочки. Напротив внутреннего отверстия мочеиспускательного канала выступает язычок пузыря, соединенный с гребешком мочеиспускательного канала. Пузырный треугольник представляет часть дна пузыря, ограниченную сверху отверстиями мочеточников (основание треугольника) и между ними межмочеточниковой складкой и внутренним отверстием мочеиспускательного канала (вершина треугольника). В области пузырного треугольника слизистая гладкая и содержит крипты, иногда принимаемые за железы.

Нормальная слизистая оболочка мочевого пузыря совершенно не всасывает мочу.

В мышечной оболочке условно выделяют три слоя: два продольных (наружный и внутренний) и циркулярный. Более значительного развития достигают наружный продольный и циркулярный слои. В области треугольника мочевого пузыря мышечные слои сращены друг с другом и со слизистой оболочкой. На передней стенке продольный мышечный слой соединен с симфизом, на задней стенке с простатой.

Гладкие мышцы пузыря у начала внутреннего отверстия мочеиспускательного канала формируют сфинктер. При этом мышечные пучки охватывают дно треугольника мочевого пузыря, затем по его латеральным сторонам достигают отверстия мочеиспускательного канала и перекидываются через переднюю стенку канала в виде петли. Замыкание мочеиспускательного канала происходит при сокращении мышечной петли. В этом случае передняя стенка мочеиспускательного канала прижимается к его задней стенке, а также к пузырному язычку. Сфинктер сокращается рефлекторно, без участия сознания человека.

На наружной поверхности дна мочевого пузыря имеется прямокишечно-пузырная мышца, представляющая пучок гладкомышечных волокон, который с задней стенки мочевого пузыря переходит на прямую кишку. В составе этой мышцы есть и поперечнополосатые волокна.

Связки. Соединительнотканный слой окружает мочевой пузырь со всех сторон, образуя околопузырную клетчатку. В околопузырной клетчатке располагаются венозные и нервные сплетения. Задняя стенка пузыря, особенного при его наполнении, покрывается серозной оболочкой. От

верхушки мочевого пузыря в направлении пупка отходит срединная пупочная связка, представляющая редуцированный мочевой проток. Связка покрыта брюшиной, которая образует одноименную складку. Лобково-пузырные, боковые и медиальные связки являются частью тазовой фасции. В их составе есть мышечные пучки.

Топография. Мочевой пузырь располагается в малом тазу позади симфиза. Пустой мочевой пузырь можно пальпировать у мужчин только через прямую кишку. Дно мочевого пузыря располагается на фасции и мышцах промежности. Наполненный мочевой пузырь проникает между чреспузырной фасцией и париетальным листком брюшины передней стенки живота. При переполнении мочой верхушка мочевого пузыря может достигать пупка.

Возрастные особенности. У детей мочевой пузырь из-за малых размеров полости таза располагается в брюшной полости и имеет веретенообразную форму. Дно пузыря отсутствует, и треугольник пузыря находится вертикально, опускается в таз только с увеличением размеров таза, т.е. к периоду полового созревания.

Мужской мочеиспускательный канал имеет длину около 18 см; его бо́льшая часть проходит в губчатом теле. Канал начинается в мочевом пузыре внутренним отверстием и заканчивается на головке полового члена наружным отверстием. Мочеиспускательный канал подразделяется на простатическую, перепончатую и губчатую части.

Простатическая часть соответствует длине простаты и выстлана переходным эпителием. В ней различают суженное место, соответственно положению внутреннего сфинктера мочеиспускательного канала, и ниже расширенный участок длиной 12 мм. На задней стенке расширенной части размещается семенной бугорок, от которого вверх и вниз отходит гребешок, образованный слизистой оболочкой. Вокруг устьев семявыбрасывающих протоков, которые открываются на семенном бугорке, имеется сфинктер. В ткани семявыбрасывающих протоков находится венозное сплетение, которое выполняет функцию эластического сфинктера.

Перепончатая часть представляет наиболее короткий и узкий отдел мочеиспускательного канала; она хорошо фиксирована в мочеполовой диафрагме таза и имеет длину 18–20 мм. Поперечнополосатые мышечные волокна вокруг канала формируют наружный сфинктер, подчиненный сознанию человека. Сфинктер все время находится в состоянии сокращения, за исключением акта мочеиспускания.

Губчатая часть имеет длину 12–14 см и соответствует губчатому телу. Начинается луковичным расширением, куда открываются протоки двух бульбоуретральных желез, выделяющих белковую слизь для увлажнения слизистой оболочки и разжижения семенной жидкости. Бульбоуретральные железы величиной с горошину располагаются в толще глубокой поперечной мышцы промежности. Мочеиспускательный канал этой части начинается от луковичного расширения, имеет равный диаметр 7–9 мм и только в головке переходит в веретенообразное расширение, называемое ладьевидной ямкой, которая заканчивается суженным наружным отверстием. В слизистой оболочке всех отделов канала встречаются многочисленные железы двух типов: внутриэпителиальные и альвеолярно-трубчатые. Внутриэпителиальные железы по структуре сходны с бокаловидными слизистыми клетками,

а альвеолярно-трубчатые — имеют форму колб, выстланы цилиндрическим эпителием. Эти железы выделяют секрет для увлажнения слизистой оболочки. Базальная мембрана слизистой оболочки сращена с губчатым слоем только в губчатой части мочеиспускательного канала, а в остальных отделах — с гладкомышечным слоем.

При рассмотрении профиля мочеиспускательного канала выделяются две кривизны, три расширения и три сужения. Передняя кривизна находится в области корня и легко исправляется при поднимании. Вторая кривизна фиксирована в области промежности и огибает лобковое сращение. Расширения канала: в простатической части — 11 мм, в луковичной части — 17 мм, в ладьевидной ямке — 10 мм. Сужения канала: в области внутреннего и наружного сфинктеров происходит полное замыкание канала, в области наружного отверстия диаметр уменьшается до 6–7 мм. Благодаря растяжимости ткани канала при необходимости удается ввести катетер диаметром до 10 мм.

Введение в сексологию. Понятие о копулятивном цикле мужчины, его стадиях и составляющих

Весь комплекс проявлений, наблюдающийся у мужчин в процессе реализации половой функции, тщательно исследован Masters W. и Johnson V. в 1966 г. и описан ими до мельчайших реакций, как генитальных (эрекция полового члена, выделение 2–3 капель мукоидного секрета бульбоуретральной железы Купера, подтягивание мошонки, подъем яичек, увеличение их размеров и разворот на 30–35°, мышечные сокращения семявыносящих путей, эякуляция, детумесценция), так и экстрагенитальных (эрекция сосков молочных желез, гиперемия туловища, лица, изменение глубины и частоты дыхания, сердечного ритма, подъем АД, гипергидроз и т.д.).

Таким образом, реакции, проявляющиеся во время интимной близости, чрезвычайно разнообразны и затрагивают практически все физиологические системы организма. При этом описанные выше феномены специфического сексуального характера и реакции со стороны других органов и систем организма представляют собой не более чем отдельные фрагменты единой поведенческой реакции чрезвычайной биологической и социально-психологической значимости. В научной литературе описанный выше комплекс изменений, происходящих в организме мужчины во время интимной близости, получил название *копулятивный цикл* (Васильченко Г.С., 1952). В англоязычной литературе можно найти синоним *половой цикл*, однако в отечественной сексологии это понятие не употребляется вследствие его биологической акцентуации. Естественная последовательность развертывания копулятивного цикла с включением одного за другим всех функциональных элементов представлена на рис. 3.15.

Для здорового мужчины характерно состояние некоторого исходного уровня сексуального тонуса, которое впервые возникает в период полового созревания под действием тестостерона и сохраняется на протяжении всей жизни. Это даже не осознается, так как в условиях повседневной жизни не имеет специфического сексуального оттенка и воспринимается как состояние физиологического комфорта. На схеме этот период обозначен как состояние предварительной нейрогуморальной готовности, но это еще не

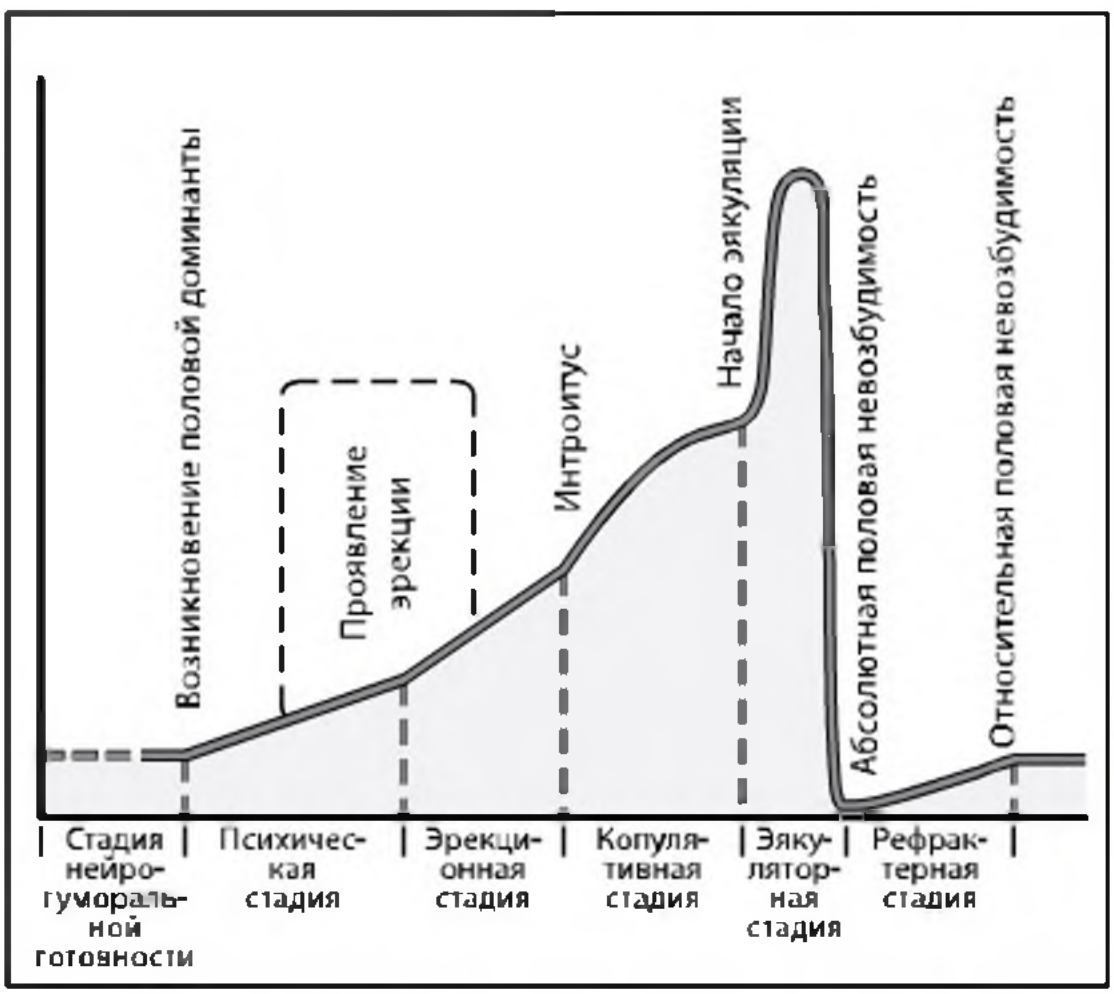


Рис. 3.15. Копулятивный цикл мужчины

стадия копулятивного цикла. За этим следует первая, психическая, стадия копулятивного цикла, началом которой является момент возникновения половой доминанты. Определяющий признак этой стадии — осознание полового влечения, направленного на конкретный сексуальный объект. Если развертывание копулятивного цикла протекает без помех, нервное возбуждение постепенно нарастает, пока в какой-то момент не возникает эрекция, знаменуя наступление следующей стадии — эрекционной. Когда эрекция используется для интроекции (интромиссии, или иммиссии, или введения), то наступает следующая стадия копулятивных фрикций. После продолжающейся суммации фрикций наступает резкое возрастание остроты сексуального возбуждения, совпадающее по времени с эякуляцией. Вслед за этим происходит спад нервного возбуждения, в большинстве случаев до субнормальных величин, наступает заключительная, рефрактерная, стадия копулятивного цикла, которая делится на две подстадии — абсолютной и относительной невозбудимости.

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 наступает период относительной половой невозбудимости, когда возможно вызвать эрекцию и повторить половой акт под влиянием интенсивных стимулирующих воздействий. Посторгастическая рефрактерность получает свое объяснение в свете эволюционного развития. Биологическая роль мужчины в половом акте — отдача полноценной спермы, а при повторных половых контактах качество спермы резко снижается.

Современная теория эрекции

Эрекция — это увеличение полового члена в объеме по сравнению с состоянием покоя и приобретение им механической твердости, необходимой для осуществления полового акта.

В зависимости от тонуса гладкомышечных структур полового члена изменяется кровенаполнение кавернозных синусоидов, поэтому выделяют следующие фазы эрекции:

Фаза 0 — фаза расслабленного состояния. В этой фазе преобладает симпатический тонус, терминальные артериолы и кавернозные мышечные структуры сокращены. Минимальный кровоток через кавернозные артерии выполняет только трофическую функцию. Наблюдается свободный венозный отток крови.

Фаза 1 — латентная фаза (наполнения). После сексуальной стимуляции парасимпатический тонус начинает преобладать и отмечается усиление кровотока через внутреннюю половую и кавернозные артерии без каких-либо изменений системного кровяного давления. Периферическое сопротивление снижается в связи с расширением кавернозных и спиральных артерий. Половой член удлиняется, но внутрикавернозное давление остается прежним.

Фаза 2 — фаза тумесценции. У здоровых молодых мужчин повышение кровяного притока было выявлено по сравнению с фазой 1 в 25–60 раз. Отмечается быстрое повышение внутрикавернозного давления. Релаксация гладких мышц кавернозных тел вызывает наполнение кровью синусоидов полового члена и эрекцию. В конце этой фазы происходит снижение притока крови.

Фаза 3 — фаза полной эрекции. Кавернозные тела наполняются кровью и вызывают компрессию подоболочечных венул. Снижается отток крови (веноокклюзивный механизм), и повышается внутрикавернозное давление. Оно достигает уровня меньшего систолического давления на 10–20 мм рт. ст. В экспериментах на кроликах было показано повышение сопротивления оттоку крови в 100 раз. Венозный кровоток несколько выше, чем в фазе расслабленного состояния.

Фаза 4 — скелетная, или ригидная фаза эрекции. Внутрикавернозное давление повышается выше систолического как следствие произвольного или рефлекторного сокращения ишиокавернозных и бульбокавернозных мышц, что приводит к ригидной эрекции. В этой фазе кровоток по кавернозной артерии отсутствует.

Фаза 5 — переходная фаза. Повышение симпатической активности ведет к восстановлению тонуса спиральных артерий полового члена и трабекулярных гладких мышц. Артериальный кровоток снижается. Веноокклюзивный механизм все еще активный.

Фаза 6 — фаза начальной детумесценции. Отмечается умеренное падение внутрикавернозного давления, свидетельствующее об открытии каналов венозного оттока и снижении артериального притока.

Фаза 7 — фаза детумесценции. Внутрикавернозное давление быстро падает, веноокклюзивный механизм инактивируется, и половой член возвращается в расслабленное состояние.

Центральные механизмы эрекции

ЦНС выполняет интегрирующую функцию в сексуальном поведении человека. Посредством коры головного мозга разнообразные раздражители создают в подкорковых центрах

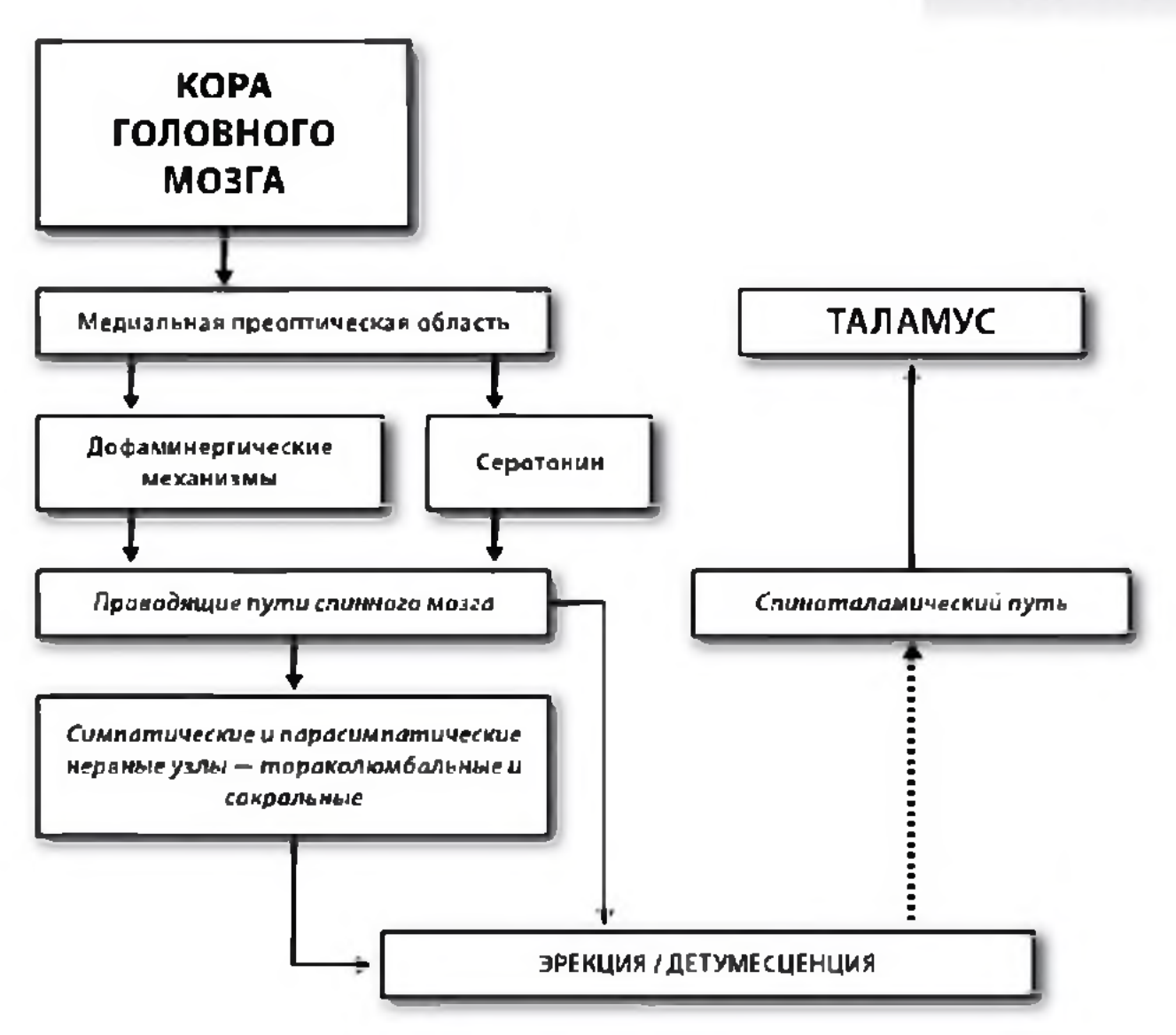


Рис. 3.16. Регулирующее действие ЦНС на эрекцию

очаги возбуждения проэректильной направленности (рис. 3.16).

Тормозное влияние на половые функции оказывают височные доли, удаление которых приводит к гиперсексуальности и развитию частых эрекций. Описанные процессы реализуются с помощью центральных медиаторов эрекции. Среди наиболее важных следует назвать серотонин, дофамин, окситоцин, вазопрессин, АКТГ, норадреналин, опиаты и γ-аминомасляная кислота (ГАМК). На роль **центра эрекции** претендует медиальная преоптическая область гипоталамуса, содержащая дофаминовые рецепторы. Низкие дозы дофамина стимулируют эффекты парасимпатической нервной системы, вызывая эрекцию.

Длительная стимуляция дофамином или высокая его концентрация переключают центральную регуляцию в сторону симпатической системы, вызывающей эякуляцию и последующую детумесценцию.

Влияние медиальной преоптической области на нижележащие центры опосредовано через паравентрикулярное ядро гипоталамуса, вырабатывающее окситоцин.

Кроме того, в процесс вовлекаются серотонинергические и холинергические структуры головного мозга. Центральное влияние на ядра поясничного отдела спинного мозга опосредовано дофамин-, окситоцин-, серотонин- и ГАМК-ергическими волокнами.

Значение каждого медиатора определяется рецепторным аппаратом воспринимающей клетки. Так, один и тот же медиатор может вызывать различные эффекты.

Возбуждение серотониновых рецепторов 1С типа вызывает эрекцию, а

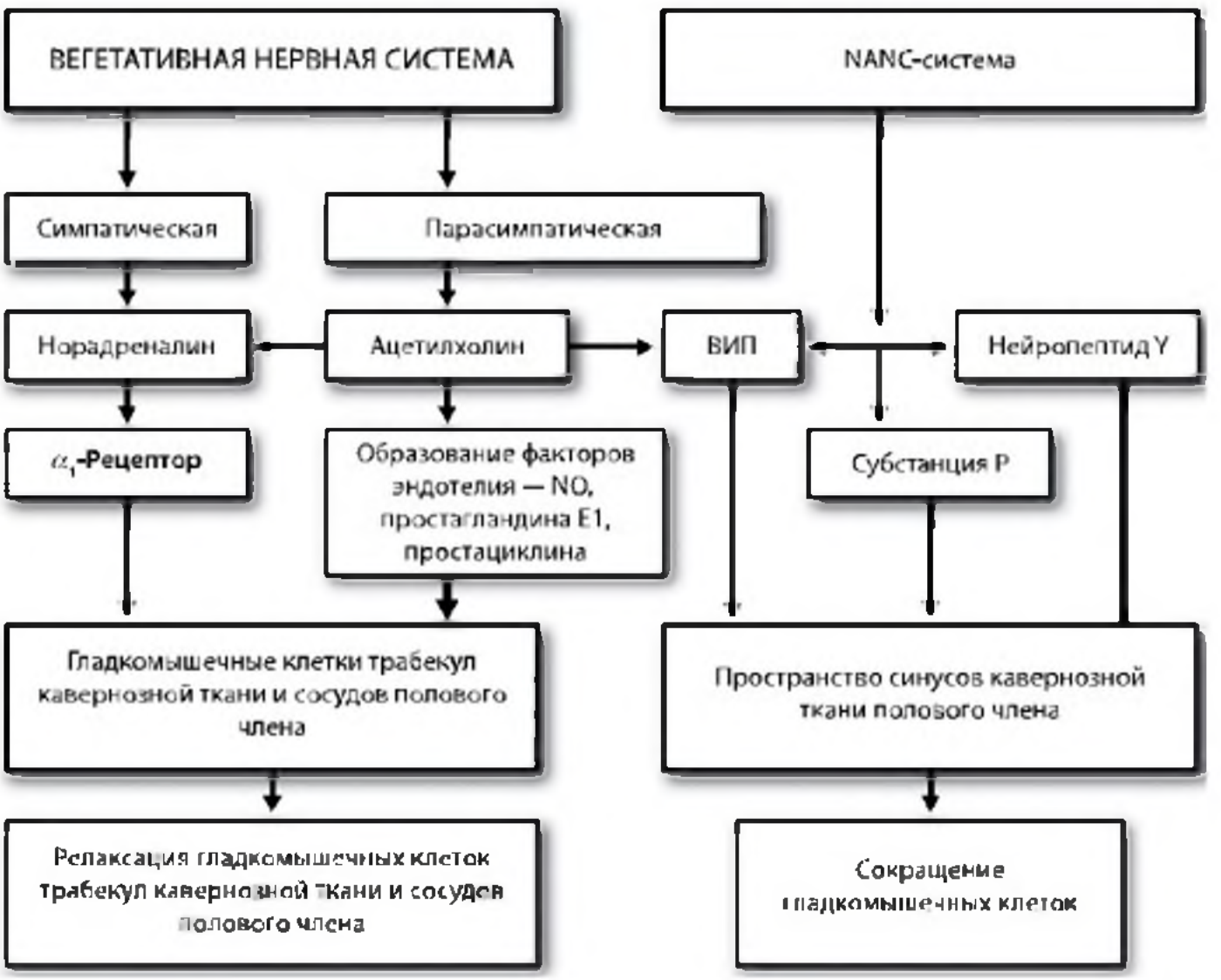


Рис. 3.17. Периферические механизмы регуляции эрекции

рецепторов 1А и 2-го типа ее угнетает и способствует эякуляции. Аналогичные взаимоотношения имеются между α_1- и α_2-адренорецепторами и опиатными κ- и μ-рецепторами. Возбуждение α_1-адренорецепторов и опиатных κ-рецепторов стимулирует половое поведение, тогда как активация α_2-адренорецепторов и опиатных μ-рецепторов оказывает противоположное действие.

Антиэректильные процессы в ЦНС координируются медиаторами ГАМК и пролактином, действие которых направлено на угнетение эрекции. Таким образом, это своеобразные ингибиторные модуляторы автономных и соматических механизмов эрекции. О значении пролактина говорит тот факт, что у мужчин с гиперпролактинемией снижены потенция и либидо. Его эффекты связаны как с ингибированием дофаминовой активности медиальной преоптической области, так и антигонадотропным действием пролактина.

Периферические механизмы эрекции

Физиологическое значение периферических механизмов эрекции заключается в выполнении программы полового поведения, созданной ЦНС.

Основные периферические механизмы эрекции, известные сегодня, сводятся в зависимости от типа функционирующих медиаторов к нескольким группам (рис. 3.17).

Адренергические механизмы регуляции эрекции (симпатическая регуляция)

Как было сказано выше, симпатическая нервная система контролирует состояние покоя и процесс дету-

месценции полового члена. Экспериментально показано, что число α-адренорецепторов на порядок превышает количество β-адренорецепторов и в 15 раз — количество холинорецепторов гладкомышечных клеток кавернозной ткани. Считается, что сокращение гладкомышечных клеток кавернозных артерий опосредовано преимущественно α_2-адренорецепторами, в то время как в трабекулярной ткани синусоидов кавернозной ткани преобладают α_1-адренорецепторы. Для обеспечения эрекции необходима релаксация обеих структур. Семейство β-рецепторов представлено, в основном, β_2-адренорецепторами. Однако их значительно меньше, чем α-адренорецепторов в пенильной ткани, и их роль в возникновении эрекции изучается.

Холинергические механизмы регуляции эрекции (парасимпатическая регуляция)

Холинергическая стимуляция ведет к возникновению эрекции путем блокады эффекта норадреналина оксидом азота (NO) или неадренергической нехолинергической системой (NANC) при возбуждении последней через мускариновые рецепторы, а также благодаря тому, что эффекту норадреналина противодействуют релаксирующие факторы холинергических нервов (NO, вазоактивный интестинальный пептид [ВИП]).

Неадренергические нехолинергические механизмы регуляции эрекции (NANC-система)

В настоящее время известно, что нервная регуляция эрекции не сводится к классическому взаимодействию симпатической и парасимпатической нервных систем. Из тканей полового члена выделена группа веществ, которые не относятся к известным медиаторам — ни к адренергическим, ни к холинергическим. В связи с этим возникло понятие NANC-системы (nonadrenergic noncholinergic system).

Ведущая роль среди медиаторов эрекции отводится **оксиду азота (NO)**. Источником его являются эндотелий и нервные окончания NANC. Механизм дилатирующего влияния NO на гладкомышечные клетки пенильной ткани связан с активацией гуанилатциклазы и образованием цГМФ. Кроме того, считается, что NO непосредственно влияет на сократительный аппарат гладкомышечных клеток и модулирует его чувствительность к кальцию. NO синтезируется NO-синтазами, использующими аминокислоту аргинин в качестве субстрата и кислород. NO-синтазы находятся в эндотелии и нервной ткани, поэтому различают два их типа: eNOS и nNOS. Их активность зависит от парциального давления кислорода: активация синтеза NO при высоком парциальном давлении кислорода (артериализация крови при эрекции) и резкое угнетение его синтеза в спокойном состоянии полового члена.

Следующей составляющей NANC-системы являются **нейропептиды**.

Семейство эндотелинов состоит из вазоконстрикторных пептидов, наиболее активный из которых *эндотелин-1*. Эндотелины наряду с норадреналином считаются основными медиаторами процесса детумесценции. Синтезируются они эндотелием кавернозной ткани и, в меньшей мере, гладкомышечными клетками кавернозных тел.

В кавернозной ткани синтезируется другой известный пептид — *ангиотензин 2*. Интерес к нему связан с его вазоконстрикторным эффектом, стимулировавшим детумесценцию в эксперименте. Действует через специфические рецепторы.

Вазоактивный интестинальный пептид привлекает внимание как возможный медиатор эрекции. Он обнаружен в сосудах и нервах полового члена. Воздействие ВИП на гладкомышечные клетки преимущественно опосредовано через аденилатциклазный механизм (см. ниже).

Кальцитонин — мощный вазодилататор кавернозных сосудов — был обнаружен в различных структурах полового члена и при интракавернозном введении вызывал эректильный ответ.

Предполагается, что в детумесценции участвует *нейропептид Y*, который обнаружен в нервных тканях полового члена человека. Однако данные о его влиянии на кавернозную ткань в настоящее время весьма противоречивы.

В человеческой кавернозной ткани обнаружен *вазопрессин* в концентрации, которая в 10 раз превышает его уровень в плазме крови. Его эффекты состоят в контракционном влиянии на гладкомышечные клетки.

Изучается также значение обнаруженных в структурах полового члена *субстанции P* и *соматостатина*.

Широкое использование простагландина E1 для лечения эректильнй дисфункции стало возможно благодаря изучению физиологической роли эйкозаноидов в механизме эрекции. В кавернозной ткани человека содержатся различные эйкозаноиды, также как и инактивирующий их фермент. Синтез эйкозаноидов угнетается в условиях гипоксии тканей полового члена. *Простагландин E1* обладает релаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки, а также препятствует выбросу норадреналина из нервных окончаний, активируя аденилатциклазу. *Простагландин D2* оказывает противоположный модулирующий эффект на адренергические волокна, а *простагландин F2α* и *тромбоксан A2* являются констрикторами гладкомышечных клеток.

Среди известных биологически активных веществ *серотонин* и *гистамин* также обнаружены в кавернозной ткани человека. Через H_1-рецепторы гистамин вызывает сокращение гладкомышечных клеток пенильной ткани, а через H_2-рецепторы — их релаксацию. Кроме того, гистамин, возможно, стимулирует синтез NO эндотелием. Серотонин в эксперименте вызывал дозозависимое сокращение миоцитов полового члена быка.

АТФ и *аденозин* являются важными медиаторами NANC-системы в кавернозной ткани. АТФ и аденозин вызывали у собак повышение внутрикавернозного давления и эрекцию при интракавернозном введении.

Итак, система регуляции обеспечивает согласование всех фаз эрекции. Факторы, направленные на релаксацию гладкомышечных клеток пенильной ткани, вызывают повышение внутрикавернозного давления и эрекцию. Контрактильные вещества, наоборот, обеспечивают детумесценцию и состояние покоя. Мишенью их действия являются гладкомышечные структуры полового члена. Особые межклеточные контакты (нексусы) обеспечивают межклеточный обмен ионов и вторичных мессенджеров, тем самым регулируя состояние сократительного аппарата соседних клеток. В связи с этим, нексусы интенсивно изучаются в настоящее время, особенно для лечения эректильной дисфункции в рамках генной терапии.

Регулирующее действие эндокринной системы

Реализуется через влияние тестостерона, его метаболитов и пролактина на органы-мишени. У мужчин с

нормально функционирующими гонадами корреляция между уровнями *тестостерона* и степенью сексуальной заинтересованности или эректильной функцией отсутствуют. Дефицит тестостерона приводит к нарушению эрекции и является патогенетическим фактором снижения либидо. Это легко объясняется с позиций современной концепции, согласно которой выработка NO в кавернозных телах полового члена является андрогензависимым процессом. Получены доказательства непосредственного действия тестостерона на луковично-губчатые мышцы.

Пролактин — гормон передней доли гипофиза — принимает участие в регуляции эрекции. У мужчин при гиперпролактинемии развивается эректильная дисфункция. После нормализации уровня пролактина эректильная функция восстанавливается.

Внутриклеточные механизмы эрекции

На клеточном уровне расслабление гладкомышечных клеток происходит под влиянием двух различных медиаторов: цАМФ и цГМФ. Повышение их внутриклеточной концентрации приводит к активации протеинкиназы, которая фосфорилирует белки клеточной мембраны, активирующие потенциалзависимые кальциевые каналы, что завершается выходом кальция во внеклеточное пространство. Снижение концентрации кальция во внутриклеточном и повышение его концентрации во внеклеточном пространстве приводит к изменению потенциала клеточной мембраны и релаксации гладкомышечных клеток трабекул кавернозной ткани и эрекции полового члена. Аденилатциклаза трансформирует АТФ в цАМФ под влиянием различных стимулов: кальцитонин ген-связанного пептида (calcitonin gene-related peptide — CGRP), ВИП, форсколина. Гуанилатциклаза активируется под действием NO, выделяющегося из нервных окончаний и эндотелия, и превращает ГТФ в цГМФ (рис. 3.18).

Следует отметить, что цАМФ и цГМФ инактивируются **фосфодиэстеразами** в реакции гидролиза. Их роль в регуляции тонуса гладкомышечных клеток и специфичность для отдельных видов и тканей сделали фосфодиэстеразы объектом изучения с целью их применения в терапии. В настоящее время выделено 11 семейств этих ферментов в различных органах человека: в кавернозной ткани обнаружены фосфодиэстеразы типов 2, 3, 4, 5 и 11.

Таким образом, основные внутриклеточные механизмы эрекции могут быть представлены следующими нейрофизиологическими и биохимическими феноменами, известными науке сегодня:

- фосфорилирование миозина гладкомышечных клеток пенильной ткани;
- наличие кальций-независисмой регуляции тонуса гладкомышечных клеток;
- наличие электромеханического сопряжения (трансформации энергии электрического импульса в механическое сокращение гладкомышечных клеток кавернозной ткани);
- наличие фармакомеханического сопряжения в регуляции тонуса гладкомышечных клеток (источник энергии — инозитол 1,4,5-трифосфат);
- наличие цАМФ-зависимого механизма;
- наличие цГМФ-зависимого механизма;
- участие молекулярного кислорода как модулятора пенильной эрекции;
- участие NO в поддержании пенильной эрекции;

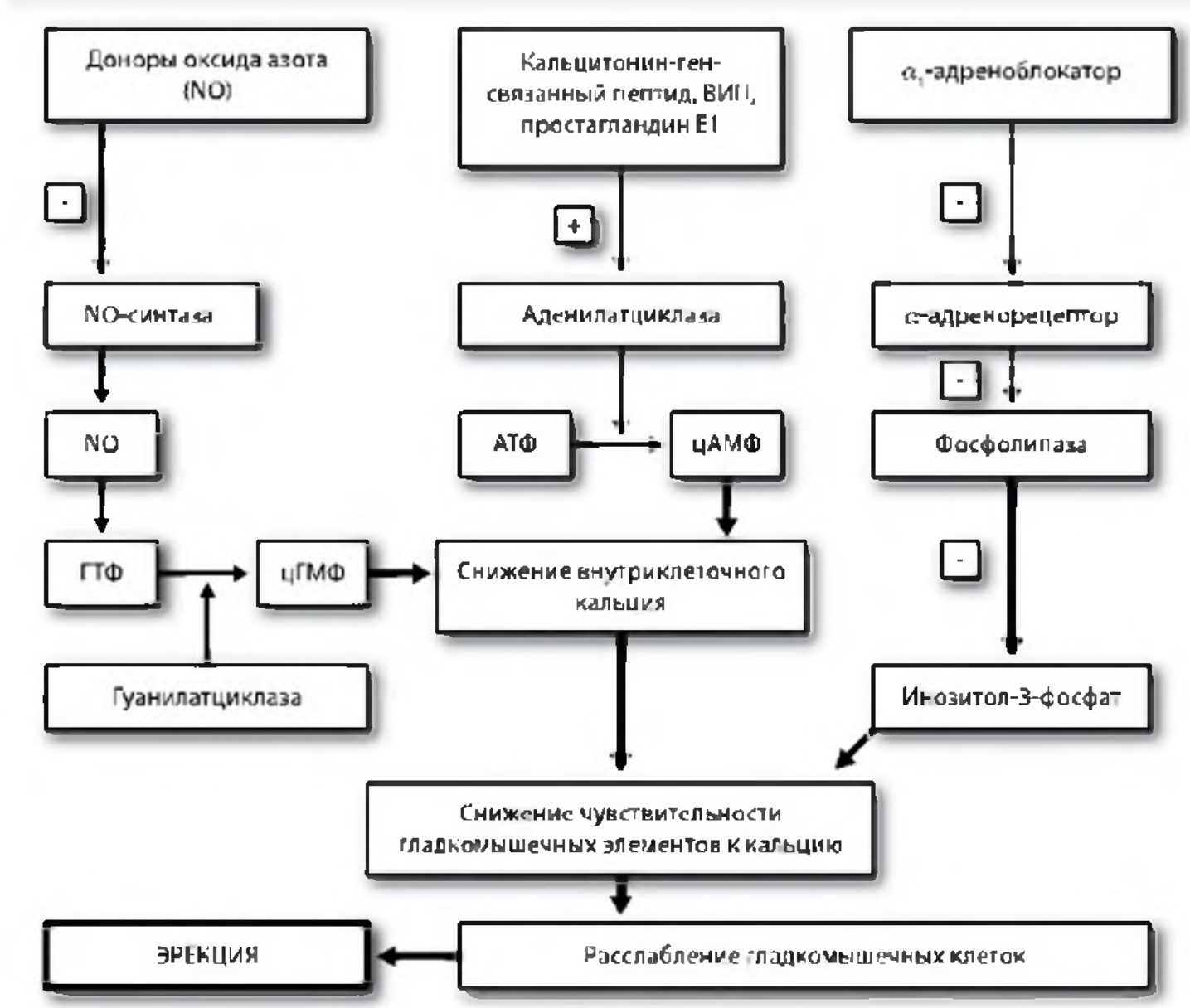


Рис. 3.18. Клеточные механизмы регуляции эрекции:
«+» – стимулирующее действие; «–» – ингибирующее действие

- наличие фосфодиэстеразного механизма инактивации индукторов эрекции.

Программа проэректильной направленности, созданная ЦНС, реализуется благодаря периферическим механизмам эрекции. Основным из них является расслабление гладкомышечных клеток пещеристых тел полового члена и кавернозных артерий при снижении концентрации свободного саркоплазматического кальция под действием медиаторов эрекции. Их антагонисты, напротив, вызывают повышение последней. Основным проэректильным медиатором является NO, эффект которого опосредован системой гуанилатциклаза — цГМФ. Вазоактивный интестинальный пептид и простагландин Е1 оказывают дополнительное воздействие посредством аденилатциклазной системы. Среди их антагонистов следует назвать эндотелин, вазопрессин, кальцитонин и пептид Y. В развитии детумесценции играют также роль фосфодиэстеразы — ферменты, разрушающие цАМФ и цГМФ. Фазные изменения системы регуляции обеспечивают согласованнное течение эрекции.

Всякий, прикоснувшийся к вопросу о межуточно-гипофизарной системе, скоро начинает чувствовать, что он стоит перед чем-то большим, сложным, но и бесконечно важным, глубоким и интересным.

Н. М. Иценко, 1946 г.

IV Общая физиология гормонов у мужчин

Гормоны — биологически активные вещества, образующиеся в специализированных железах внутренней секреции и тканях организма, регулирующие обмен веществ и функционирование всего организма. Термин «гормон» был введен в науку Бейлисом и Старлингом в 1907 г. и происходит от греческого «hormaino» (возбуждать, приводить в движение).

Гонады как основной гормональный орган мужского организма, продуцирующий мужской половой гормон тестостерон, находятся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы, которая регулирует деятельность основных эндокринных желез, к которым, помимо яичек, относятся шишковидная железа (эпифиз), надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы (рис. 4.1). Своеобразным эндокринным органом как у мужчин, так и у женщин является жировая ткань, продуцирующая целый ряд гормонов и биологически активных веществ.

Гипоталамо-гипофизарная система по морфологическим и функциональным критериям может быть разделена на две части:

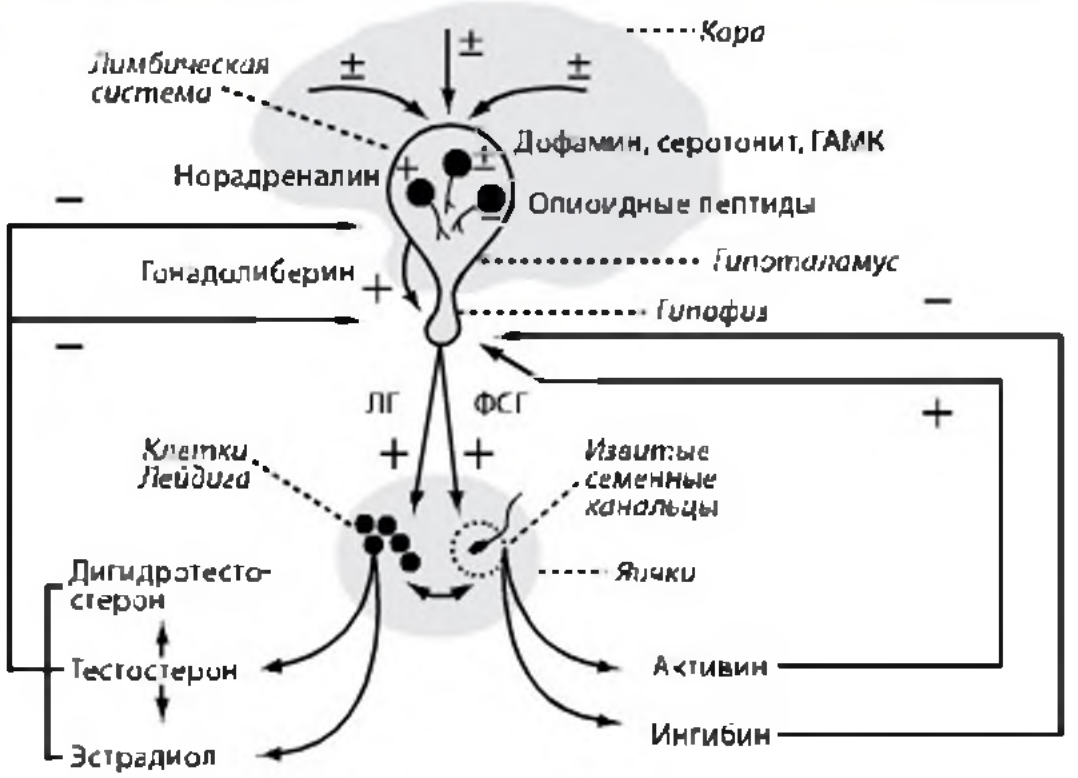


Рис. 4.1. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная регуляция мужского организма

- гипоталамус и задняя доля гипофиза (нейрогипофиз);
- гипофизотропную зону гипоталамуса, которая располагается в срединном возвышении сосцевидного тела и связана с передней долей гипофиза (аденогипофизом) посредством гематоневральной контактной зоны.

Из **гормонов нейрогипофиза** и промежуточного мозга можно выделить два полипептида — антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, и окситоцин.

Антидиуретический гормон. При дефиците АДГ развивается несахарный диабет — заболевание, характеризующееся неспособностью почек

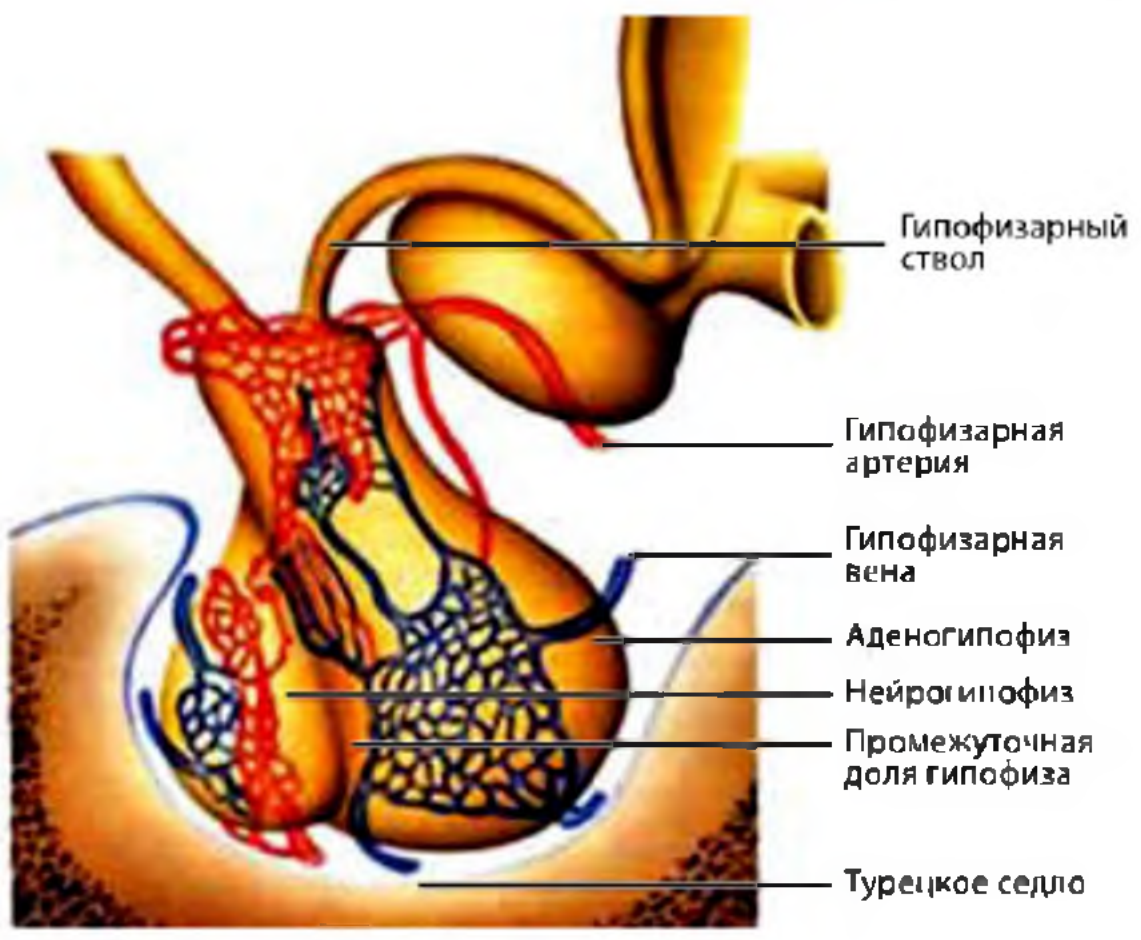


Рис. 4.2. Схема строения гипофиза

реабсорбировать воду и концентрировать мочу, которое проявляется жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи. Избыток АДГ приводит к повышению АД.

При несахарном диабете возможно развитие вторичного гипогонадизма, который компенсируется при лечении основного заболевания.

Окситоцин у людей и животных в эксперименте вызывает ритмичные сокращения матки. У человека, однако, роды могут протекать нормально и без участия окситоцина. Окситоцин вызывает также сокращение миоэпителиальных элементов выводных протоков молочных желез, что приводит к выделению молока.

Гормоны аденогипофиза представлены несколькими семействами, в том числе семейством соматотропного гормона. К нему относится СТГ и пролактин, а также плацентарный лактоген у женщин.

Соматотропный гормон (соматотропин, гормон роста), синтезируется в соматотропных клетках и имеет молекулярную массу 22 000 Да, состоит из 191 аминокислоты.

Основные стимулирующие эффекты гормон роста оказывает на следующие процессы в организме:

- синтез и секреция инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в печени и других тканях;
- липолиз в жировой ткани;
- глюконеогенез в печени.

Непрямые эффекты СТГ сводятся к его рост-стимулирующему и анаболическому действию, которые опосредуются ИФР-I (соматомедином-С). ИФР-I стимулирует рост кости, хряща и мягких тканей. Глюкокортикоиды подавляют непрямые эффекты СТГ.

Пролактин синтезируется в лактотрофах гипофиза, состоит из 198 аминокислот и имеет молекулярную массу 22 500 Да. Главная мишень пролактина — молочные железы. Рецепторы к нему обнаружены во многих органах, но действие и эффекты пролактина у мужчин изучены недостаточно. В то же время физиологическая роль пролактина у женщин изучена намного лучше. Пролактин является стрессорным гормоном, поэтому клиническое значение имеют случаи стойкого повышения его уровня в крови, подтвержденные повторными (трехкратными) исследованиями в динамике. Более подробная информация по физиологии и патофизиологии пролактина представлена в главе «Синдром гиперпролактинемии у мужчин».

Семейство гликопротеидных гормонов представлено ЛГ, ФСГ, ТТГ, а также плацентарным ХГ.

ЛГ и **ФСГ** синтезируются в гонадотропных клетках. Оба гормона состоят из α- и β-субъединиц, причем α-субъединицы у всех гормонов данной группы идентичны (состоят из 92 аминокислот, расположенных в одинаковой последовательности). Последовательность аминокислот в β-субъединицах у этих гормонов различается, что и определяет их специфичность. У ЛГ β-субъединица состоит из 115 аминокислот и имеет молекулярную массу 29 400 Да. Для ФСГ она составляет 32 600 Да соответственно.

Лютеинизирующий гормон является основным и единственным прямым стимулятором синтеза и секреции тестостерона в клетках Лейдига яичек. Рецепторы к ЛГ и ХГ обнаружены только на клетках Лейдига. По принципу отрицательной обратной связи секреция ЛГ подавляется тестостероном. При дефиците тестостерона повышается секреция ЛГ гипофизом. Угнетают секрецию ЛГ эстрогены, а также гормон жировой ткани лептин, поэтому у мужчин с абдоминальным ожирением при низком уровне тестостерона не отмечается повышение ЛГ.

Нарушается секреция ЛГ и при гиперпролактинемии, гиперкортицизме, опухолях гипофиза.

При первичном гипогонадизме уровень ЛГ повышен, при вторичном — снижен.

ФСГ у мужчин является основным регулятором сперматогенеза. Под влиянием ФСГ происходит дифференцировка сперматогониев в герминогенном эпителии семенных канальцев яичек. Взаимодействие ФСГ и сперматогенного эпителия осуществляется, как полагают, посредством *ингибина В*, вырабатывающегося в клетках Сертоли яичек.

ФСГ не влияет на синтез андрогенов в яичках. Но андрогены в физиологических концентрациях необходимы для обеспечения нормального сперматогенеза. Рецепторы к ФСГ в яичках обнаружены только на клетках Сертоли.

Синтез тестостерона в яичках *(стероидогенез)* регулируется ЛГ, который оказывает непосредственное влияние на функционирование клеток Лейдига в интерстиции яичек. Процесс созревания сперматозоидов *(сперматогенез)* регулируется ФСГ, который также продуцируется гипофизом. Концентрация ФСГ в крови является маркером сохранности сперматогенной функции яичек. Предельно высокий (посткастрационный) уровень ФСГ крови свидетельствует о необратимом нарушении сперматогенеза. ФСГ и ЛГ относятся к группе гонадотропных гормонов (гонадотропинов), обеспечивающих регулирующее влияние на состояние тестикул.

Таким образом, в яичках имеются две функциональные системы, имеющие определенные морфологические субстраты и независимые друг от друга. Они обеспечивают гормональную регуляцию синтеза тестостерона клетками Лейдига (стероидогенез) и образование сперматозоидов (сперматогенез), то есть репродуктивную функцию мужчины. Клиническая практика показывает, что может быть изолированное нарушение сперматогенеза при сохранности стероидогенеза и наоборот.

Тиреотропный гормон синтезируется в тиротропных клетках аденогипофиза, имеет молекулярную массу 30 500 Да. β-субъединица состоит из 112 аминокислот. Основная роль ТТГ — стимуляция синтеза тиреоидных гормонов. Данный гормон контролирует практически все этапы синтеза гормонов щитовидной железы, в том числе и присоединение неорганического йода к тиреоглобулину и образование T_3 и T_4 из моно- и дийодтирозина.

Семейство производных проопиомеланокортина — АКТГ, α- и β-меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), β- и γ-липотропины, а также эндорфины.

Адренокортикотропный гормон состоит из 39 аминокислот и имеет молекулярную массу 4 500 Да. АКТГ стимулирует синтез глюкокортикоидов и половых гормонов в коре надпочечников. Выброс АКТГ или введение большой дозы АКТГ может вызвать кратковременный подъем уровня альдостерона. Еще один эффект АКТГ — стимуляция синтеза меланина в меланоцитах. Это является причиной гиперпигментации кожи при синдроме Нельсона и первичной надпочечниковой недостаточности.

Меланоцитостимулирующий гормон — состоит из α-МСГ, β-МСГ, которые стимулируют синтез меланина в меланоцитах.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) является индольным соединением, продуцируемым в основном эпифизом, а также в сетчатке глаза, кишечнике. Мелатонин образно называют «гормоном ночи», «Дракула-гормоном» или «биохимическим

аналогом темноты». Субстратом для синтеза служит аминокислота триптофан, которая поступает в пинеалоциты из сосудистого русла и через 5-окситриптофан превращается в серотонин, предшественник мелатонина. Принципиально важным является факт циркадной (суточной) периодичности выработки в пинеалоците биологически активных соединений. Синтез мелатонина происходит только с наступлением темноты и уменьшается в светлую фазу суток. Достаточно короткого светового импульса (0,1–1 лк), чтобы подавить этот процесс. В дневные часы в ткани железы, напротив, накапливается серотонин.

Мелатонин является многофункциональным гормоном, что определяется в том числе и значительным количеством рецепторов к нему в клетках различных областей головного мозга. Наиболее высокий уровень гормона и плотность мелатониновых рецепторов (МТ1, МТ2 и МТ3) наблюдаются в переднем гипоталамусе (преоптическая, медиобазальная области), за которыми следуют промежуточный мозг, гиппокамп, стриатум и неокортекс. Воздействуя на эти рецепторы мелатонин способен ограничивать поведенческие нарушения, обусловленные стрессом. Мелатониновые рецепторы описаны в различных эндокринных органах, от гонад, где их содержание особенно велико, до надпочечников. Значительная плотность специализированных рецепторов обнаружена и в клетках самого эпифиза. При повышении концентрации мелатонина в крови с наступлением темноты у человека снижается температура тела, уменьшается эмоциональная напряженность, возникает сонливость, а также незначительно угнетается функция половых желез, что отражается в задержке пролиферации опухолевых клеток молочной железы и простаты. Мелатонин участвует в гормональном обеспечении суточного и сезонного периодизма поведенческой активности.

Мелатонин является одним из самых мощных эндогенных антиоксидантов. Антиоксидантная активность мелатонина определяется во всех клеточных структурах, включая ядро клетки. Мелатонин обладает протективными свойствами в отношении свободно-радикального поражения ДНК, белков и липидов. Мелатонин способен связывать свободные радикалы (гидроксил, свободный кислород, пероксинитрит и т.д.) и стимулировать активность антиоксидантной системы (ферменты супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа). Мелатонин обеспечивает защиту клеток мозга по меньшей мере двумя способами: разложением пероксида водорода до воды и утилизацией свободных гидроксильных радикалов.

Доказанные биологические эффекты мелатонина многообразны: снотворный, гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессантный, иммуномодулирующий.

В последнее время с появлением химического аналога гормона мелатонина (Мелаксен) возрос интерес к восполнению дефицита мелатонина, в том числе возрастного характера. С возрастом в эпифизе увеличивается количество кальциевых отложений и уменьшается синтез мелатонина, это сопровождается в первую очередь нарушением сна, что негативно влияет на работу всех органов и систем. Мелатонин, в отличие от всех других препаратов-гипнотиков, действует не через бензодиазепиновые рецепторы, а оказывает прямое влияние на центры сна и бодрствования и эндогенный циркадный водитель ритма.

Мелатонин ускоряет засыпание, улучшает качество сна, уменьшает число пробуждений во время сна, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, восстанавливает фазную структуру сна, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении. Курсовой прием препарата Мелаксен не вызывает привыкания и зависимости. Кроме того, с помощью препарата Мелаксен можно успешно решить проблемы нарушений цикла «сон — бодрствование», которые возникают у каждого человека при быстром перемещении (перелете) через часовые пояса. Это касается не только тех, кто летит в командировку, но и тех, кто хочет провести отдых в далекой экзотической стране. При бессоннице различного генеза необходимо принимать Мелаксен по 1 таблетке за 30–40 минут до сна. При смене часовых поясов: за 1 день до перелета следует принять 1 таблетку за 30–40 минут до сна, последующие 4 дня по 1 таблетке за 30–40 минут до сна уже в новом часовом поясе.

Помимо гипногенного и ритморегулирующего эффектов, мелатонин оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие. Кроме того, мелатонин оказывает положительное влияние на интеллектуальные и мнестические функции (улучшает память и социальную активность) и эмоционально-личностную сферу (снижает эмоциональную лабильность, улучшает настроение), что делает его перспективным препаратом для широкого применения в клинической практике при лечении целого ряда заболеваний, не только неврологического профиля.

Большое значение в обеспечении нормального функционирования метаболических процессов в мужском организме имеют гормоны тиреоидной группы центрального и периферического действия. **Щитовидная железа** располагается на передней поверхности шеи, имеет две доли, соединенные между собой перешейком (рис. 4.3). Кровоснабжение железы осуществляется двумя верхними и нижними щитовидными артериями. Основным функциональным элементом щитовидной железы являются фолликулярные клетки, которые обладают способностью активно концентрировать йод. Он окисляется при участии фермента пероксидазы, а затем связывается с тирозиновыми остатками тиреоглобулина — коллоидного белка, синтезирующегося в фолликулах щитовидной железы. Из тиреоглобулина образуются гормоны щитовидной железы — **тироксин** (T_4) и **трийодтиронин** (T_3). Тиреоглобулин сохраняется в виде коллоида, который впоследствии участвует в высвобождении активного гормона щитовидной железы.

Гормоны щитовидной железы в сыворотке крови связываются с тироксинсвязывающим глобулином (75%), тироксинсвязывающим преальбумином (15%) и альбумином (10%).

Тироксин (T_4) является основным гормоном щитовидной железы. После короткого периода полураспада (2–3 дня) в периферических тканях он превращается в T_3. Около 20% T_3 образуется в щитовидной железе, остальные 80% синтезируются путем конверсии T_4 в периферических тканях при участии фермента 5′-дейодиназы.

Функция щитовидной железы в норме контролируется ТТГ аденогипофиза. Недостаток T_3 и T_4 по принципу обратной связи стимулирует выработку ТТГ, избыток гормонов щитовидной железы подавляет его секрецию. При первичном поражении щитовидной железы возможны следующее гормональные изменения: первичный гипертиреоз характеризуется повышением

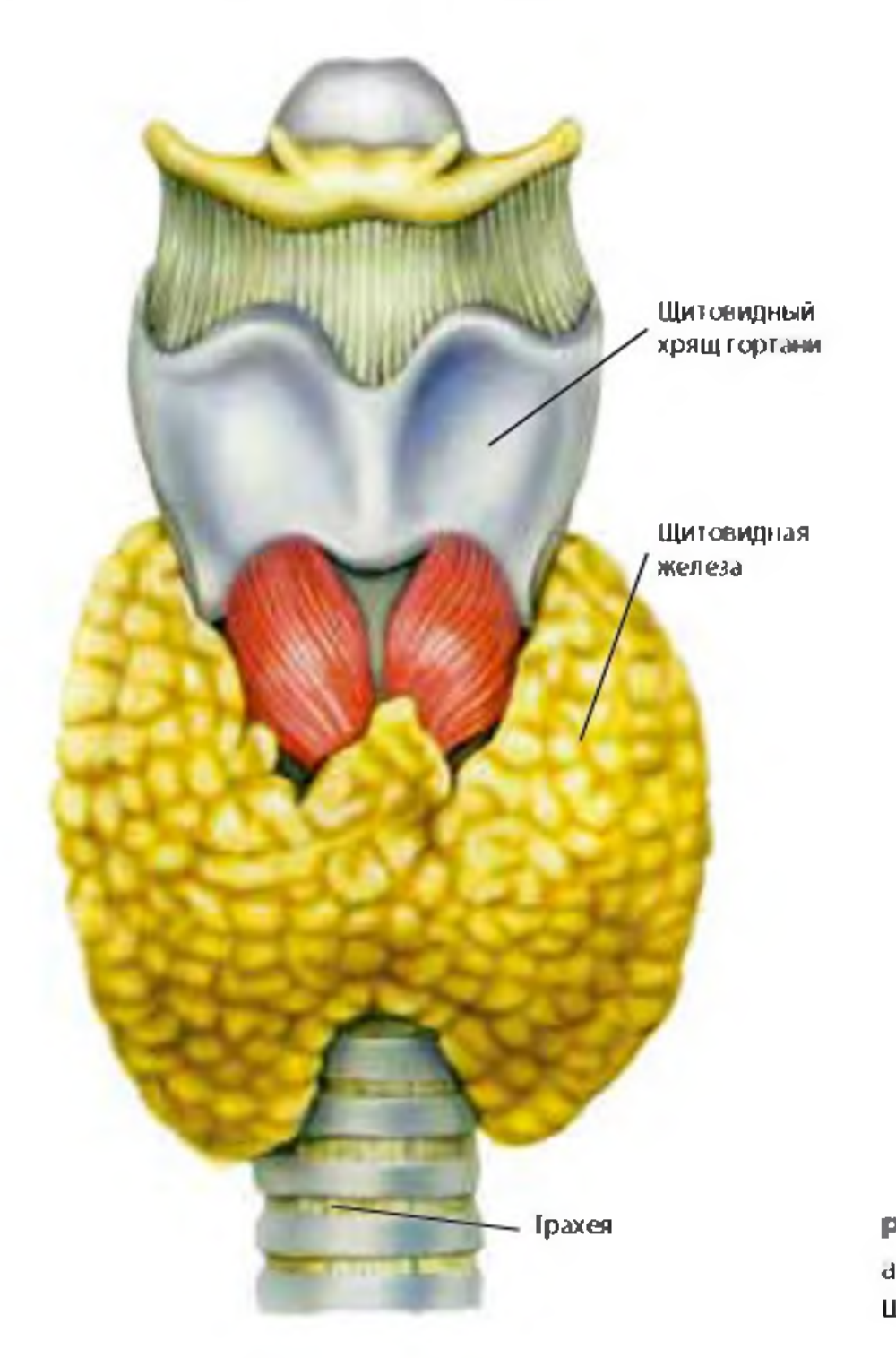


Рис. 4.3. Топографо-анатомическое расположение щитовидной железы

уровня тиреоидных гормонов и дефицитом ТТГ, а первичной гипотиреоз — снижением содержания гормонов щитовидной железы и повышением ТТГ. Вторичный гипотиреоз протекает со снижением концентрации ТТГ, T_3 и T_4. Секрецию ТТГ подавляют, кроме того, дофамин и глюкокортикоиды. С другой стороны, тиролиберин гипоталамуса усиливает секрецию пролактина лактотрофами гипофиза и способствует развитию гиперпролактинемии. Гормоны щитовидной железы оказывают многостороннее влияние на основные процессы обмена в организме. Гормональная активность T_3 примерно в 3 раза выше, чем T_4.

Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов:

- *Метаболический эффект.* Гормоны щитовидной железы оказывают большое влияние на энергетический обмен (калоригенное действие). При избытке гормонов основной обмен может повышаться почти вдвое по сравнению с нормой, а при недостатке — снижаться в тяжелых случаях до 50% от исходной величины. Эти эффекты развиваются после длительного латентного периода (до нескольких дней) и отличаются от кратковременных калоригенных эффектов катехоламинов. Метаболический эффект

проявляется во всех клетках растущего организма, особенно в нервной ткани. У взрослых, однако, они оказывают меньшее действие.

- *Тироксин активирует «натриевый насос»*, который сохраняет градиент электролитов между вне- и внутриклеточной средой. В норме он обеспечивает до 30–40% основного обмена веществ.
- Они *повышают чувствительность тканей к катехоламинам*, а также их гликогенолитическое и гипергликемическое действие.
- *Сердечно-сосудистая система:* влияют на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и внутрисердечную проводимость (при избытке гормонов повышается ЧСС, возникают аритмии, мерцание и трепетание предсердий, а при недостатке — характерная для гипотиреоза брадикардия).
- *Опорно-двигательный аппарат:* анаболический эффект, при избытке — катаболическое действие и остеопороз.
- *Нервная система:* способствуют созреванию мозга у детей (нарушение умственного развития при дефиците T_3 и T_4 наблюдается при гипотиреозе в молодом возрасте) и поддержанию нормальной функции ЦНС у взрослых. При избытке гормоны оказывают возбуждающее и стимулирующее действие на ЦНС, при дефиците — угнетающее действие.
- Наряду с глюкокортикоидами *оказывают влияние на адаптацию организма*.
- Тиреоидные гормоны *стимулируют синтез СССГ* в печени, поэтому при гипертиреозе его содержание возрастает, а при гипотиреозе — снижается. После медикаментозной коррекции уровня тиреоидных гормонов восстанавливается и нормальное содержание СССГ.

Центральным гипофизарным регулятором деятельности щитовидной железы является **ТТГ**, который стимулирует синтез гормонов щитовидной железы. ТТГ важен для поддержания уровня пролактина у мужчин, поскольку является активатором его синтеза. Изменение уровня ТТГ в крови у больных гипертиреозом приводит к гиперпролактинемии, а с другой стороны, сопровождается повышением уровня СССГ; в конечном итоге снижается синтез тестостерона. Снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз) также нередко сопровождается нарушениями половой функции у мужчин, включая тяжелую патозооспермию и бесплодие. Следует заметить, что значения уровня ТТГ отличаются в различных лабораториях, но при его уровне в крови более 4,0 мЕд/л необходимо исключать субклинический гипотиреоз. Дело в том, что симптомы дефицита тестостерона во многом схожи с симптомами гипотиреоза, поэтому дифференциальная диагностика этих состояний только по клинической картине практически невозможна. С другой стороны, нераспознанный и нелеченный гипотиреоз даже на фоне замещения тестостерона без тиреоидной заместительной терапии не позволяет надеяться на излечение пациента с нарушениями половой функции тиреоид-ассоциированного характера.

Надпочечники — парные органы, расположенные в забрюшинном пространстве на верхних полюсах почек. Они имеют треугольную форму и богатое кровоснабжение посредством трех артерий (рис. 4.4). Каждый надпочечник состоит из двух зон, которые различаются по своему онтогенезу, морфологии и функции, — коркового и мозгового вещества.

Кора надпочечников человека состоит из трех зон: клубочковой,

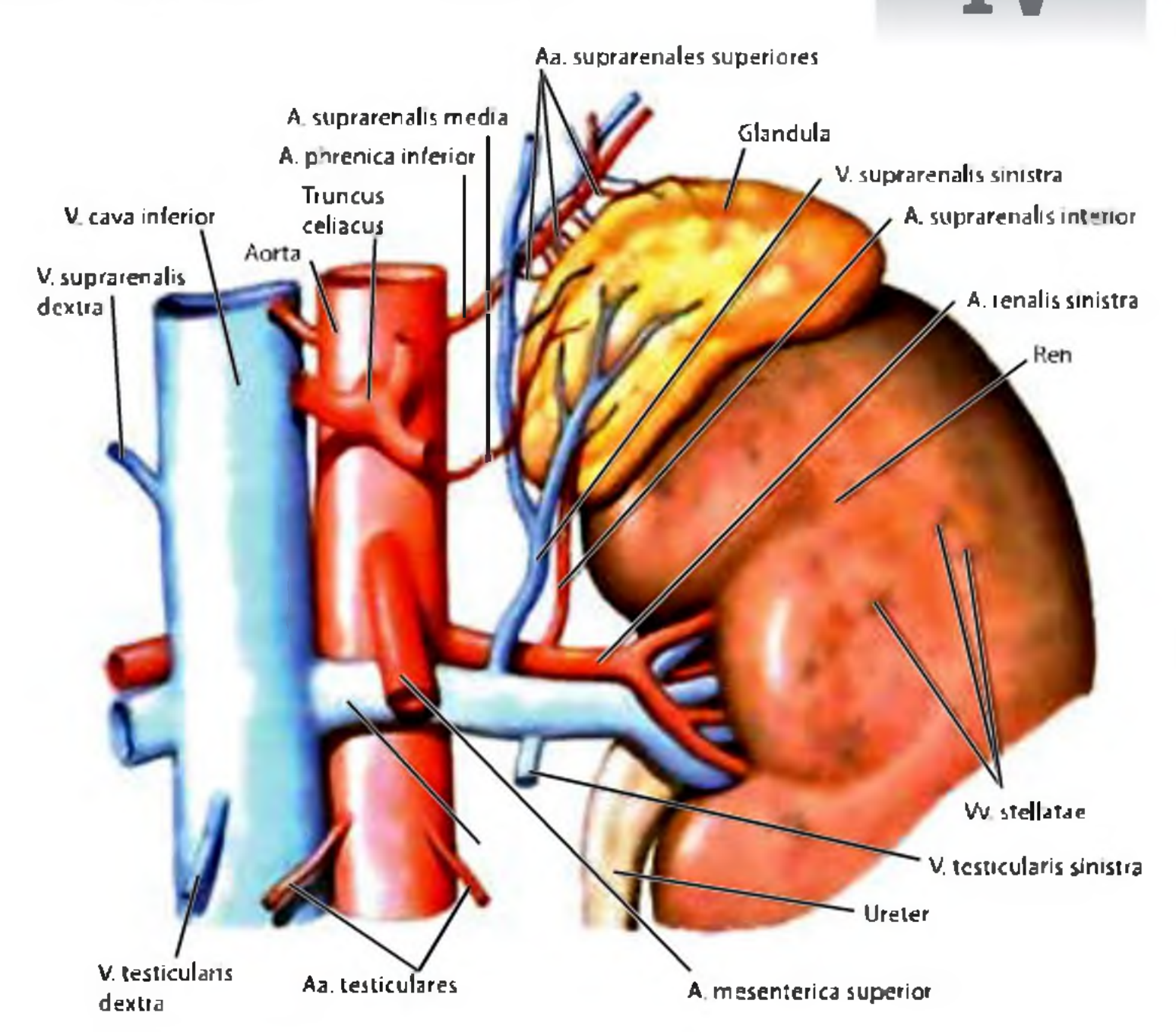


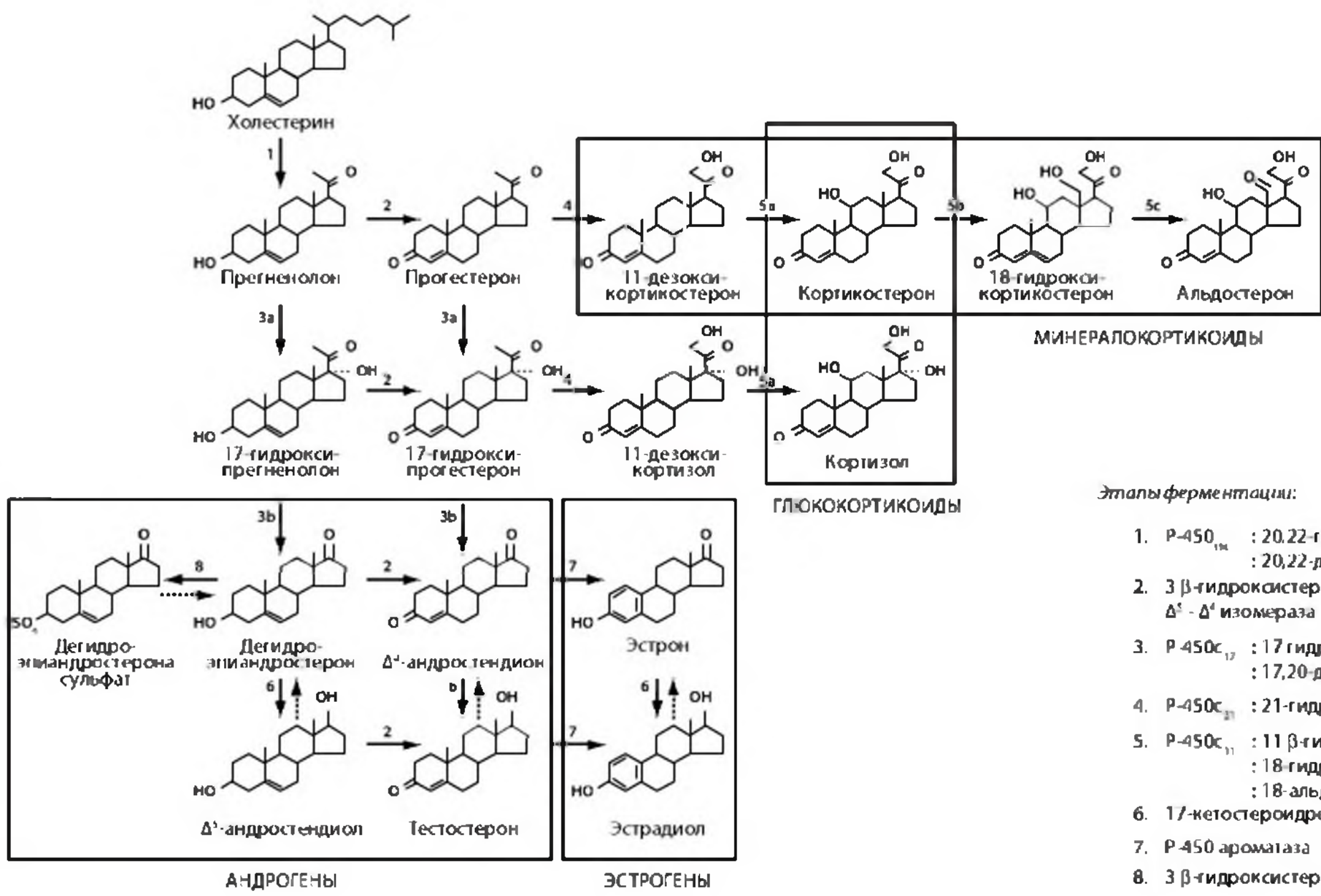
Рис. 4.4. Топографо-анатомическое расположение левого надпочечника

пучковой и сетчатой. В корковом веществе надпочечников секретируются стероидные производные — кортикостероиды (рис. 4.5). У человека секретируется три кортикостероида: *кортизол* (гидрокортизон), *альдостерон* и в меньшем количестве *кортикостерон*. Альдостерон синтезируется в клубочковой зоне, а кортизол и кортикостерон — в пучковой и сетчатой зонах. В сетчатой зоне надпочечников вырабатываются надпочечниковые андрогены, обладающие слабыми андрогенными свойствами (*ДГЭА* и *ДГЭА-сульфат*). Кроме того, в надпочечниках вырабатываются некоторые другие гормоны, например, *кальцитонин*, его синтез не зависит от гипоталамо-гипофизарной системы.

В мозговом веществе надпочечников вырабатываются катехоламины **адреналин** и **норадреналин** — основные нейромедиаторы симпатического отдела вегетативной нервной системы, оказывающие свое влияние на органы-мишени через α_{1-2}- и β_{1-2}-адренорецепторы, имеющиеся практически во всех органах.

Эффекты адреналина и норадреналина:

- Сосудосуживающее влияние на периферические сосуды.
- Положительное хронотропное и инотропное действие на миокард (увеличение ЧСС).



Этапы ферментации:

1. P-450$_{ss}$: 20,22-гидроксилаза
   : 20,22-десмолаза
2. 3 β-гидроксистероиддегидрогеназа
   Δ^5 - Δ^4 изомераза
3. P-450c$_{17}$: 17 гидроксилаза (3a)
   : 17,20-десмолаза (3b)
4. P-450c$_{21}$: 21-гидроксилаза
5. P-450c$_{11}$: 11 β-гидроксилаза (5a)
   : 18-гидроксилаза (5b)
   : 18-альдегидсинтетаза (5c)
6. 17-кетостероидредуктаза
7. P-450 ароматаза
8. 3 β-гидроксистероидсульфотрансфераза

Рис. 4.5. Синтез и метаболизм основных гормонов надпочечников (по Майкл Т. МакДермотт «Секреты эндокринологии», 1998)

- Повышение систолического и диастолического АД.
- Увеличение глубины дыхания за счет расслабления мускулатуры бронхов.
- Снижение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
- Стимуляция гликолиза в печени и повышение уровня глюкозы в крови.
- Мощное липолитическое действие.
- Термогенный эффект (повышение уровня основного обмена на 30 %).
- Стимуляция восходящей ретикулярной формации головного мозга.
- Торможение эрекции за счет стимуляции детумесценции полового члена.
- Стимуляция семяизвержения.

Альдостерон относится к группе минералокортикоидов: влияет на обмен электролитов и показатели АД, стимулируя реабсорбцию ионов натрия, а также на секрецию калия и ионов водорода в дистальных извитых канальцах почек. При избытке альдостерона развивается артериальная гипертензия, гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз.

Кортизол и **кортикостерон** — глюкокортикоиды, гормоны с преимущественным влиянием на углеводный обмен, а также с выраженным катаболическим и липолитическим эффектом. Кроме того, глюкокортикоиды влияют на водный обмен, ЦНС, иммунную систему. Таким образом, эффекты глюкортикоидов как биологических регуляторов весьма многообразны.

Корковое вещество надпочечников находится под контролем АКТГ гипофиза, мозговое вещество — симпатической нервной системы.

Поджелудочная железа, активно участвуя в процессе пищеварения (выработка панкреатического сока), имеет в своем составе специализированные β-клетки (островки Лангерганса), которые продуцируют два важных гормона: инсулин и глюкагон. Панкреатический сок выделяется через проток поджелудочной железы (вирсунгов проток) в двенадцатиперстную кишку, поставляя важные для пищеварения ферменты протеолитического и липолитического действия (протеазы и липазы). Инсулин и глюкагон — основные гормоны поджелудочной железы, поступают непосредственно в кровь. Таким образом, поджелудочная железа является железой со смешанной секрецией (экзокринной и эндокринной).

Инсулин представляет собой полипептид, состоящий из двух параллельных цепей с молекулярной массой 6000 Да. **Глюкагон** — полипептид с молекулярной массой 3500 Да. Помимо поджелудочной железы, глюкагон вырабатывается также в клетках слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (APUD система).

Эффекты инсулина и глюкагона в организме многообразны.

Основные эффекты инсулина:

- Контроль уровня глюкозы крови (снижение).
- Повышение проницаемости для глюкозы клеточных мембран клеток миокарда, скелетных мышц и жировой ткани.
- Стимуляция синтеза гликогена в печени.
- Снижение глюконеогенеза (анаболический эффект).
- Усиление захвата жировой тканью свободных жирных кислот.

Основные эффекты глюкагона:

- Повышение уровня глюкозы крови за счет усиления гликогенолиза в печени (синергист адреналина).
- Стимуляция глюконеогенеза.

На синтез и метаболизм тестостерона оказывают влияние и другие гормоны, в частности, **лептин** — гормон жировой ткани. Возмож-

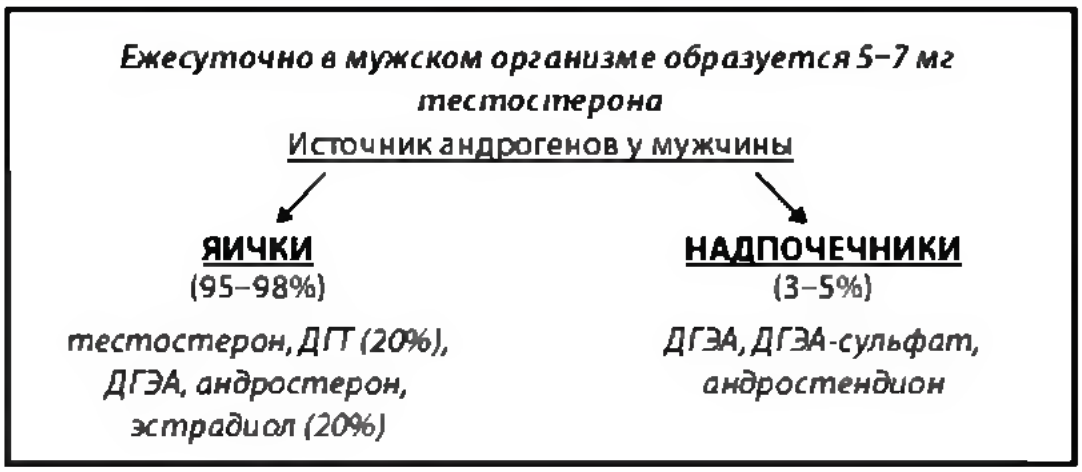


Рис. 4.6. Источники андрогенов мужского организма

ность развития гипогонадизма на фоне ожирения однозначно доказана, а ведущими механизмами его развития являются действие лептина жировой ткани на чувствительность андрогеновых рецепторов к тестостерону, с одной стороны, и усиление ароматизации тестостерона в эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани, с другой стороны. Синергизм обоих патологических процессов приводит к нарушениям функционирования половой и репродуктивной систем тучных мужчин. Более подробно механизмы влияния жировой ткани и ее гормонов на синтез тестостерона у мужчин описаны в гл. 16.

В мужском организме все элементы эндокринной регуляции взаимосвязаны между собой, но основную роль в становлении и функционировании половой системы играют стероидные половые гормоны — **андрогены**, главным из которых является тестостерон, которые синтезируются *клетками Лейдига яичек* (95–98%) и *надпочечниками* (3–5%). Таким образом, андрогены по своему происхождению подразделяются на *тестикулярные* и *надпочечниковые* (рис. 4.6).

Тестикулярные андрогены представлены, в основном, главным половым гормоном мужского организма — **тестостероном**. Кроме тестостерона, в яичках образуется около 20% 5α-дигидротестостерона, небольшое количество более слабых андрогенов (ДГЭА, андростерон), а также до 20% эстрадиола (рис. 4.7).

Образование *5α-дигидротестостерона* происходит под влиянием фермента — 5α-редуктазы. По своей андрогенной активности 5α-дигидротестостерон превосходит в 1,5–4 раза тестостерон и является наиболее активным его метаболитом.

Эстрадиол в яичках вырабатывается непосредственно клетками Сертоли в небольших количествах. Основное количество эстрадиола у мужчин образуется за счет ароматизации тестостерона в периферических тканях (в печени и в жировой ткани содержится фермент ароматаза, трансформирующий тестостерон в эстрадиол). За сутки в организме мужчины образуется около 30 мкг эстрадиола.

К **надпочечниковым андрогенам** относятся ДГЭА, ДГЭА-сульфат и андростендион.

Андростендион является промежуточным продуктом для синтеза как тестостерона, так и эстрадиола. Его активность как андрогена составляет примерно 20% от активности тестостерона.

ДГЭА-сульфат является основным половым стероидом коры надпочечников. Это предшественник тестостерона и эстрадиола, а его андрогенная активность не превышает 10% от активности тестостерона. Но за счет высокой концентрации в крови

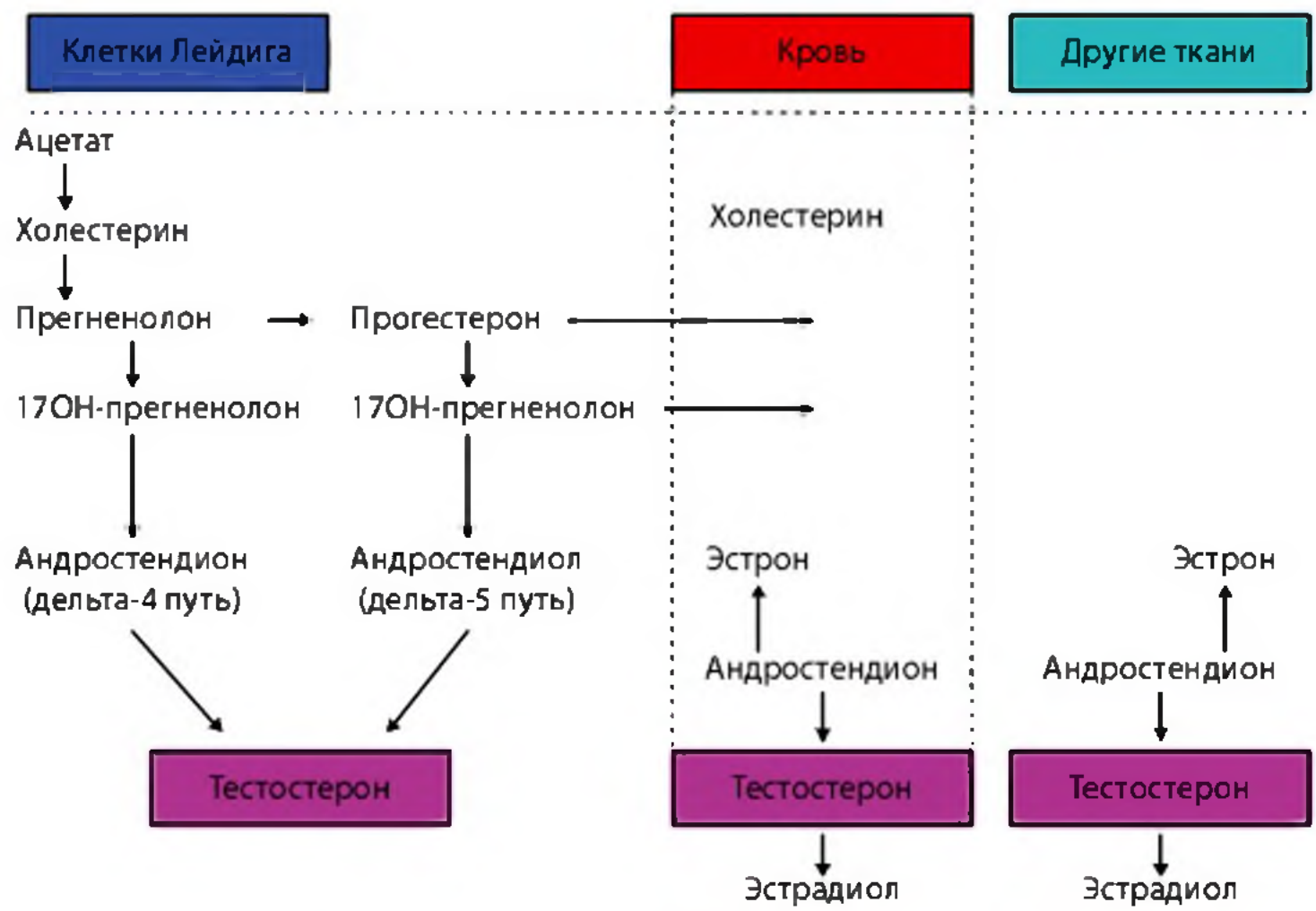


Рис. 4.7. Синтез тестостерона и эстрогенов у мужчин

(превышающей концентрацию тестостерона в сотни и тысячи раз), а также слабой аффинности к СССГ, его биологическая активность увеличивается. Содержание ДГЭА-сульфата в сыворотке является *маркером синтеза надпочечниковых андрогенов*.

ДГЭА секретируется надпочечниками в кровь, и его концентрация в 300 раз ниже, чем ДГЭА-сульфата. В организме он трансформируется в андростендион, тестостерон и дигидротестостерон.

Таким образом, надпочечниковые андрогены в периферических тканях способны превращаться в тестостерон. Считается, что их вклад в общий андрогенный фон взрослого мужчины незначителен по сравнению с тестикулярным тестостероном. Многие исследователи полагают, что надпочечниковая секреция андрогеновых гормонов для мужчины не имеет большого физиологического значения.

Однако повышение уровня надпочечниковых андрогенов впервые отмечается у мальчиков в возрасте 7–8 лет (адренархе) и продолжается до середины пубертатного периода.

Показано, что с возрастом происходит снижение секреции не только тестикулярных, но и надпочечниковых андрогенов, причем снижение надпочечниковых андрогенов начинается раньше. Некоторые из теорий старения объясняют возрастные нарушения у мужчин нарушением синтеза, в том числе надпочечниковых андрогенов (адренопауза), которое наряду с меланопаузой (снижение выработки мелатонина), соматотропного гормона (соматопауза), тестикулярных андрогенов (андропауза) вызывает специфические возрастные изменения. В настоящее время имеется достаточно много сторонников проведения заместительной терапии ДГЭА с целью уменьшения симптомов старения

(Гончаров Н.П., 2004). Некоторые авторы полагают, что по концентрации ДГЭА-сульфата можно определять хронологический возраст человека (Гончаров Н.П., 2004).

В настоящее время имеются работы, показывающие, что снижение секреции ДГЭА-сульфата с возрастом у мужчин может вносить свой вклад в развитие таких патологических проявлений старения, как иммунодефициты, снижение мышечной массы, нарушение сна, ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, остеопороз, старческое слабоумие (болезнь Альцгеймера), онкологические заболевания. С другой стороны, результаты всех этих работ неоднозначны, хотя в целом ряде исследований показан профилактический и лечебный эффект заместительной терапии ДГЭА-сульфатом при сахарном диабете (Watson R.R. et al., 1996), дислипидемии (Casson P.R. et al., 1996), остеопорозе (Labrie F. et al., 1997).

Аналогичная ситуация с попытками замещения дефицита другого надпочечникового андрогена — ДГЭА. Некоторыми авторами показано возрастное снижение его уровня и высказано предположение, что снижение уровня ДГЭА крови с возрастом приводит к снижению ощущения благополучия. Результаты экзогенного замещения ДГЭА в этом случае одни авторы (Morasles, 1994) расценивают как положительные, другие (Arlt et al., 2004) не выявили никакого положительного влияния по сравнению с плацебо.

В целом, оценка необходимости замещения ДГЭА-сульфата и ДГЭА, в частности, у стареющих мужчин при ВАД, требует дальнейших глубоких исследований.

Тестостерон жизненно важен для поддержания многих функций мужского организма, поскольку он оказывает влияние практически на все органы и ткани, и не случайно был назван Carruthers M. (1996) «королем гормонов и гормоном королей».

Можно выделить **основные эффекты тестостерона в мужском организме**.

- *Андрогенный* — рост и развитие половых органов, проявление вторичных половых признаков (рост волос на лице, туловище, конечностях, а также образование залысин и лысины), эректильная функция, эякуляция.
- *Анаболический* — поддержание мышечной массы (в том числе, в миокардиоцитах), стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах, поддержание плотности костной ткани.
- *Антигонадотропный* — подавление секреции гонадотропинов.
- *Репродуктивный* — поддержание сперматогенеза.
- *Психофизиологический* — либидо, формирование стереотипа полового поведения (агрессивное, воинственное поведение), настроение, психостимулирующий эффект.
- *Влияние на гемопоэз* — стимуляция выработки эритропоэтина в почках, стимуляция эритропоэза в красном костном мозге.

Синтез тестостерона в яичках находится под контролем ЛГ гипофиза, секреция которого имеет импульсный характер с наибольшим пиком в утренние часы, поэтому и секреция тестостерона также имеет циркадный характер с повышением концентрации в утренние часы (6.00–8.00 ч) и снижение концентрации в крови на 20–40% в вечернее время (20.00–22.00). Кроме того, отмечается циркадный характер секреции тестостерона в зависимости от времени года (рис. 4.8).

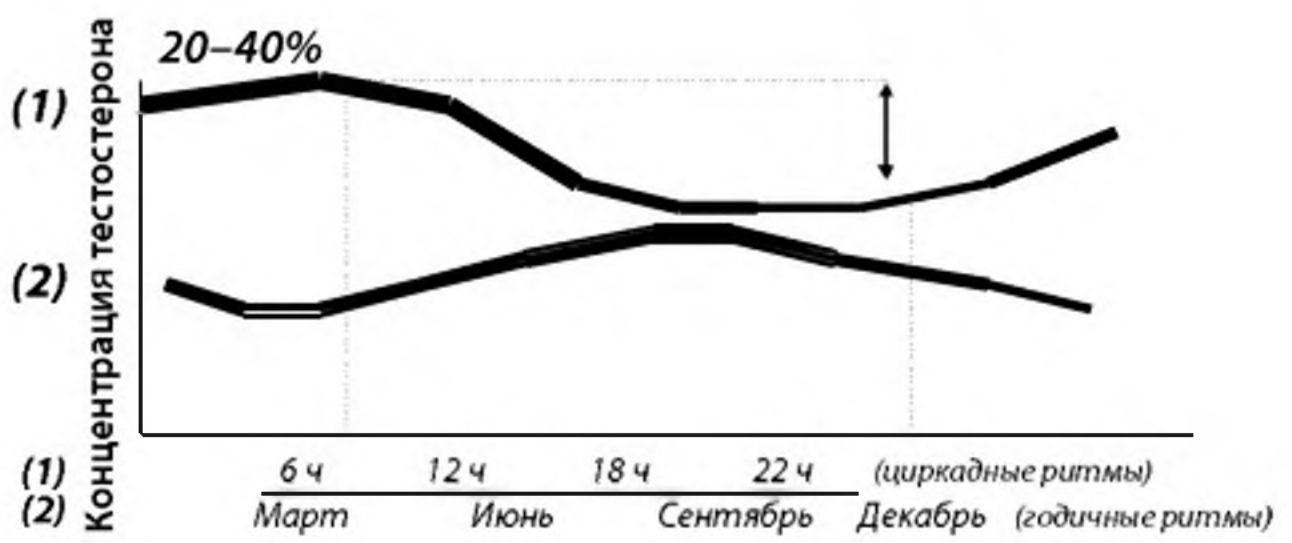


Рис. 4.8. Циркадные и годичные ритмы тестостерона:
график 1 – циркадный ритм тестостерона в зависимости от времени суток;
график 2 – циркадный ритм тестостерона в зависимости от времени года

До 60–75 % тестостерона в крови связывается СССГ.

СССГ – β-глобулин, который образуется в печени. СССГ имеет аффинность как к тестостерону, так и к эстрадиолу, но к тестостерону значительно выше. К СССГ имеются рецепторы на мембранах клеток, но их назначение пока не ясно (Jockenhovel F., 2004). Тестостерон, связанный с СССГ, не оказывает своего действия, поэтому получил название «бионедоступный тестостерон».

Формы тестостерона в мужском организме:

- *Биодоступный тестостерон:*
  - свободный тестостерон (не связан с белками крови) – 1–2 % общего содержания тестостерона;
  - связанный (непрочно) с альбуминами крови (25–65 % от общего содержания тестостерона).
- *Бионедоступный тестостерон* – тестостерон, прочно связанный с СССГ и не оказывающий своих эффектов на органы-мишени (35–75 % от общего тестостерона).

В табл. 4.1 представлены различные факторы, влияющие на секрецию СССГ и, следовательно, на содержание тестостерона.

Таблица 4.1

Факторы, влияющие на уровень СССГ

Повышают уровень СССГ	Понижают уровень СССГ
Эстрогены	Пролактин
Дефицит тестостерона	Андрогенная терапия
Дефицит гормона роста	Акромегалия и гормон роста
Гипертиреоз	Гипотиреоз
Гепатиты	Нефротический синдром
Циррозы печени	Кортикостероиды
Фентоин	Гиперинсулинизм
Возраст	Гестагены
	Недостаточное питание
	Избыточная масса тела

Альбумин крови связывает в среднем до 35 % тестостерона, но связь эта, в отличие от связи с СССГ, гораздо слабее. Кроме того, альбумин связывается с андрогенами слабее, чем с эстрогенами.

Таким образом, только около 2 % тестостерона находится в свободной форме (свободный тестостерон). Свободный тестостерон и тестостерон, связанный с альбуминами, составляют

фракцию «биодоступного тестостерона».

В яичке секретируется другой транспортный белок — **андрогенсвязывающий белок**, который представляет собой гликопротеид, продуцируемый в клетках Сертоли под влиянием ФСГ гипофиза. По структуре он похож на ССГ, но отличается от него углеводными остатками. Этот белок поступает из клеток Сертоли непосредственно в половые клетки, а не в кровь, как ССГ, а также в просвет извитых семенных канальцев. Концентрация андрогенсвязывающего белка максимальна в головке придатка яичка.

Функции андрогенсвязывающего белка:

- Трансмембранный и внутриклеточный транспорт андрогенов в половых клетках.
- Стимуляция созревания сперматоцитов II порядка.
- Депонирование андрогенов в извитых семенных канальцах.
- Транспорт андрогенов из извитых семенных канальцев в сеть яичка и придаток яичка.

Действие тестостерона и 5α-дигидротестостерона осуществляется через **специфические андрогеновые рецепторы**. Оба гормона связываются с одними и теми же рецепторами, но аффинность тестостерона к ним существенно меньше, чем у дигидротестостерона.

Механизм действия андрогенового рецептора связан с усилением транскрипции в клетке (активация мРНК и рРНК), что приводит к стимуляции синтеза клеточного белка, активации ферментов цикла Кребса, повышению активности дыхательных ферментов, глюкуронидазы и аргиназы.

Мутации в гене андрогенового рецептора приводят к широкому спектру нарушений: от ложного мужского гермафродитизма (синдром тестикулярной феминизации) в тяжелых случаях до бесплодия и недостаточной вирилизации и гипоспадии.

Андрогеновый рецептор относится к семейству рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов и кодируется геном, расположенным около центромеры длинного плеча Х-хромосомы (Xq 11-12). Эти рецепторы действуют однотипно: они связываются со специфической последовательностью геномной ДНК и стимулируют синтез мРНК (рис. 4.9). К данному семейству относятся также рецепторы минералокортикоидов, глюкокортикоидов, тиреотропных гормонов, ретинола, эстрогенов и прогестерона.

Андрогеновый рецептор представляет собой полипептид, состоящий из 910 аминокислот, с молекулярной массой около 98,5 кДа. Он относится к группе ядерных рецептров и, связываясь с определенным участком ДНК, регулирует транскрипцию. Он состоит из 3 участков, имеющих различные функции: N-концевой, ДНК-связывающий и андрогенсвязывающий домены (рис. 4.10).

В настоящее время интенсивно изучается N-концевой участок последовательности андрогенового рецептора, который состоит из 8–35 остатков глутаминовой кислоты, кодируемых повторами CAG. Есть данные о его полиморфизме у здоровых людей, что определяет не только различную чувствительность к андрогенам, но и предрасположенность к раку простаты.

Мутации в участке гена, кодирующем N-конец, могут быть ответственны за идиопатическое бесплодие у мужчин, и являются факторами риска развития и метастазирования рака простаты (Tilley et al., 1996).

По данным Krithivas et al. (1999), возрастное снижение уровня тестостерона в крови у мужчин с малым и

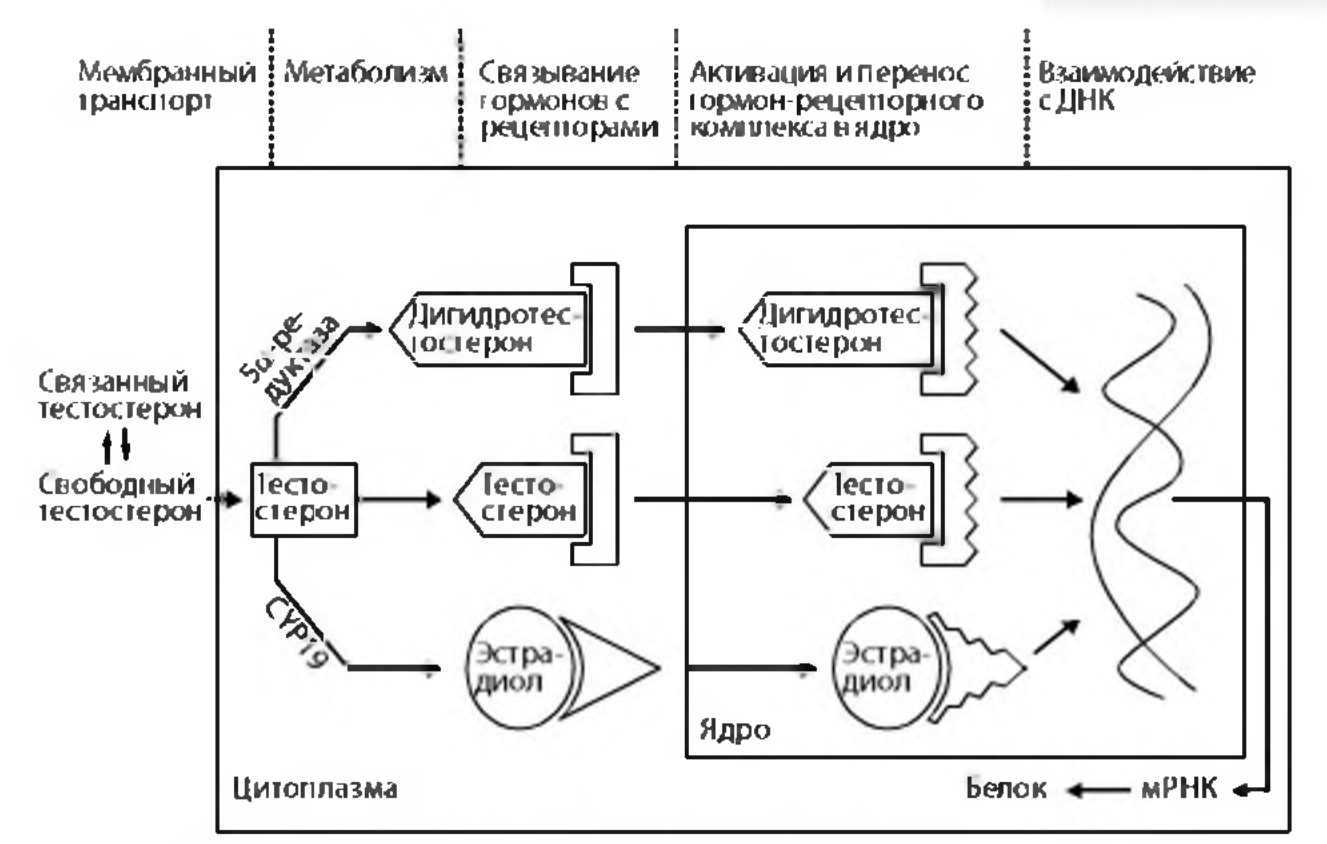


Рис. 4.9. Механизм действия тестостерона на клетки-мишени

средним количеством повторов CAG (15–20) происходит быстрее, чем при большем их числе (25–30).

Метаболизм тестостерона в мужском организме осуществляется по пути инактивации или биотрансформации в другие метаболиты (биоактивация и ароматизация).

- **Инактивация тестостерона** осуществляется под влиянием фермента 5β-редуктазы. При этом он превращается через стадию образования андростерона в неактивный метаболит *этиохонанолон*. Кроме того, уменьшение биологической активности тестостерона происходит в результате конъюгации и гидроксилирования в печени с образованием сульфатов и глюкуронидов.
- **Биоактивация тестостерона** осуществляется с участием фермента 5α-редуктазы типов I и II, которые содержатся в мозге, печени, коже мошонки, половых органах и в простате. В результате тестостерон трансформируется в *5α-дигидротестостерон*, в 2–4 раза более активный метаболит. Так образуется около 80% ДГТ в мужском организме. Около 20% ДГТ образуется непосредственно в яичках.

Эффекты дигидротестостерона в мужском организме:

Рис. 4.10. Структура андрогенового рецептора

- Половая дифференцировка.
- Рост полового члена.
- Продукция эритропоэтина.
- Развитие акне.
- Развитие андрогенной алопеции.
- Стимуляция железистого компонента простаты (гиперплазии), ведущая к увеличению простаты (ДГП).
- Продукция секрета простаты.
- Влияние на ЦНС (настроение, память, внимание).

Метаболизм ДГТ происходит с участием следующих ферментов:

- 3α- и 3β-редуктаз, образуется андростендиол;
- 17β-оксистероидредуктазы, образуется андростендион.

Ароматизация тестостерона происходит при участии специфического фермента ароматазы (печень, периферические ткани и жировая ткань). В результате ароматизации из андрогенов образуются эстрогены — *17β-эстрадиол* (E2) (около 30 мкг в сутки). Эстрадиол подавляет синтез ЛГ в гипофизе по принципу отрицательной обратной связи. При гиперэстрогенемии подавление ЛГ приводит к развитию гипогонадизма.

Таким образом, в процессе метаболизма тестостерона образуются как более активные андрогены (ДГТ), так и эстрогены. Значение **эстрогенов** для мужского организма до конца *не изучено*, но на модели дефицита ароматазы, показано, что дефицит эстрогенов приводит к развитию остеопороза, жировой дистрофии печени и бесплодию.

Эффекты эстрадиола в мужском организме:

- Обеспечение полового поведения и либидо (в физиологических концентрациях, при избытке — угнетение).
- Регуляция секреции ЛГ, ФСГ (по механизму обратной связи).
- Влияние на липидный обмен.
- Рост волос на голове.
- Поддержание плотности костной массы (критический гормон).
- Закрытие эпифизов костей при росте в период полового развития.
- Влияние на ЦНС (функция познания).

Взаимодействие между клетками Сертоли, клетками Лейдига и половыми клетками как компонентами единой анатомо-функциональной системы осуществляется путем паракринной регуляции.

- Клетки Сертоли вырабатывают целый ряд полипептидов, действующих на клетки Лейдига:
  - Ингибин, активин, ИФР-I усиливают экспрессию рецепторов ЛГ на клетках Лейдига и тем самым активизируют стероидогенез. Ингибин, кроме того, является ингибитором секреции ФСГ.
  - Трансформирующие факторы роста альфа и бета подавляют стероидогенез в клетках Лейдига.
- Сперматогонии стимулируют синтез ингибина и подавляют синтез эстрадиола в клетках Сертоли.
- Сперматоциты II порядка и сперматиды усиливают действие ФСГ на клетки Сертоли. Механизмы взаимодействия половых клеток с клетками Сертоли пока окончательно не выяснены.

Если бы эстрогенов не было, их стоило бы придумать. У эстрогенов очень много таких свойств и особенностей, благодаря которым любой их анализ превращается, подобно известной эволюции кино, из плоского и серого в объемный и цветной.

Л. Бернштейн. Внегонадная продукция эстрогенов

V

Роль эстрогенов в мужском организме

Продукция эстрогенов

Наиболее активным эстрогеном является *эстрадиол* (E_2). За сутки в мужском организме синтезируется около 30–40 мкг эстрадиола. Примерно 20% этого гормона образуется непосредственно в клетках Лейдига, а 80% — в периферических тканях путем ароматизации андрогенов, главным образом, тестостерона. Небольшое количество эстрогенов также образуется из андрогенов, синтезирующихся надпочечниками. Процесс биотрансформации тестостерона в эстрадиол происходит при участии фермента ароматазы.

Ароматаза (эстрогенсинтетаза, андрогенароматаза) — фермент семейства цитохрома P450, катализирующий превращение андрогенов в эстрогены на одном из этапов биосинтеза последних. В геноме человека ген ароматазы (CYP19) локализован на участке q21.1 хромосомы XV. Ароматаза — это белок, состоящий из 503 аминокислотных остатков. N-концевой участок молекулы, особенно аминокислотные остатки 10–20 — важны для сохранения активной конфор-

мации фермента. Отщепление первых 10 аминокислот не влияет на активность ароматазы, а удаление 20 аминокислот уже приводит к снижению ее активности более чем на 95% (Simpson et al., 1994). Вблизи С-конца молекулы расположен гем-связывающий участок (содержащий важный и сохраняющийся в филогенетическом ряду остаток цистеина).

Активность ароматазы в организме повышается с возрастом и при ожирении. Количество жировой ткани коррелирует с уровнем эстрогенов.

Средний уровень общего эстрадиола в сыворотке крови мужчин в норме составляет 2–3 нг/дл, но различные лаборатории имеют свои нормативы содержания гормона в крови, что зависит от применяемых диагностических систем. Как и тестостерон, эстрадиол способен связываться с ССГГ, но его сродство к этому белку значительно меньше, чем у тестостерона.

Физиологическое значение эстрогенов

Уровень эстрадиола в крови молодых мужчин сравним с таковым у женщин в ранней фолликулярной фазе менструального цикла и значительно выше, чем у женщин в постменопаузе. В организме мужчины обнаружены два типа эстрогеновых рецепторов: альфа и бета. Эстрогеновые рецепторы типа альфа находятся в аденогипофизе, яичках, печени, почках, костях и головном мозге. Рецепторы типа бета обнаружены в костях, хрящах, ЖКТ, щитовидной железе, простате, коже и мочевом пузыре. Хотя синтез эстрогенов и их действие на органы-мишени хорошо изучены, не ясно значение эстрадиола для мужского организма. В последние годы проведены исследования, позволившие открыть не только два типа эстрогеновых рецепторов, но и создать лабораторную модель мыши с неактивными рецепторами к эстрогенам типа альфа или бета (estrogen receptor knock-out, ERKO).

Известно, что эстрогены обеспечивают по механизму отрицательной обратной связи (negative feedback) снижение секреции ФСГ и ЛГ. Эстрогены снижают амплитуду и частоту пульсирующей секреции ЛГ, вызывая снижение выработки тестостерона в яичках.

Парадоксально, но именно эстрогены очень важны для маскулинизации плода во время пренатального периода его развития. У взрослых мужчин эстрогены являются стимуляторами либидо и сексуальной активности. Лечение мужчин с дефицитом ароматазы препаратами эстрогенов усиливало у них либидо, частоту сексуальных фантазий, мастурбационных и половых актов.

Эстрогены индуцируют рост в пубертатном периоде путем усиления пульсирующей амплитуды секреции гормона роста.

Эстрогены важны и для обеспечения мужской фертильности. Рецепторы к эстрогенам находятся в яичках, придатках яичек, семявыносящих путях, также на поверхности сперматозоидов. При патологии рецепторов типа альфа фертильность у лабораторной модели-мыши снижается. В то же время при патологии рецепторов типа бета подобных нарушений не наблюдается (O'Donnel et al., 2001).

Однако наиболее выраженные изменения при дефиците эстрадиола происходят в метаболизме костной ткани. Дефицит эстрадиола приводит к тяжелому остеопорозу.

Таким образом, именно эстрадиол, а не тестостерон, как считалось ранее, является у мужчин половым стероидным гормоном, участвующим в костном метаболизме.

В остеобластах имеется ароматаза, и для обеспечения нормального костного метаболизма происходит превращение тестостерона в эстрадиол. В работе Van del Bend A. et al. (2000) показана зависимость плотности костной ткани у пожилых мужчин от уровня эстрадиола.

В настоящее время большой интерес исследователей вызывает влияние эстрогенов на липидный спектр крови и состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин. Этот вопрос лучше изучен у женщин. Однако данные свидетельствуют о том, что эстрогены, возможно, каким-то образом влияют на состояние миокарда у мужчин, причем в одном исследовании выявлен повышенный риск инфарктов миокарда у мужчин с более высоким уровнем эстрадиола (Phillips, 1996). Общеизвестно, что риск тромбоэмболических и кардиоваскулярных осложнений повышается на фоне эстрогенотерапии при лечении, например, рака простаты.

Влияние эстрадиола на простату все еще не вполне понятно. В простате имеются оба типа эстрогеновых рецепторов, причем тип альфа идентифицирован только в клетках стромы простаты, а тип бета — в строме и железистом эпителии простаты. Сегодня эстрогены рассматриваются как важный фактор патогенеза ДГП. Однако нами при обследовании пациентов с мужским транссексуализмом, получающих большие дозы эстрогенов, было обнаружено уменьшение размеров простаты на фоне эстрогенотерапии.

Имеются данные, что эстрогеновые рецепторы типа бета могут иметь отношение к формированию андрогенонезависимых аденокарцином простаты, склонных к метастазированию.

Эффекты эстрадиола в мужском организме:

- Поддержание костной массы и костного метаболизма.
- Закрытие эпифизарных зон роста трубчатых костей.
- Индукция роста в пубертате за счет потенцирования действия СТГ.
- Влияние на когнитивную функцию ЦНС.
- Влияние на сердечно-сосудистую систему.
- Психотропный эффект.
- Эффект обратной связи для ЛГ гипофиза.
- Поддержание либидо и сексуальности.
- Влияние на липидный обмен.
- Стимуляция роста волос на голове.
- При избытке — стимуляция увеличения молочных желез.
- Участие в процессах сперматогенеза.

Возрастные изменения уровня эстрадиола у мужчин

У молодых мужчин имеется четкая корреляция между уровнями как тестостерона и эстрадиола, так и их свободных фракций (Jockenhovel, 2004). Так как синтез тестостерона снижается с возрастом, следовало бы ожидать и возрастного снижения уровня эстрадиола. Но в исследовании MMAS (Massachusetts Male Aging Study) зафиксирован более высокий уровень эстрадиола у пожилых мужчин по сравнению с молодыми. А в работе Van del Bend A. et al. (2000), напротив, показано, что у мужчин в возрасте 60 лет уровень эстрадиола на 30% ниже, чем у 30-летних.

Итак, до настоящего времени окончательно не выясен характер изменений синтеза эстрадиола у мужчин с возрастом. Неизвестно, насколько часто у мужчин с ВАД обнаруживают клинические проявления, обусловленные дефицитом свободного эстрадиола. На фоне нормального содер-

жания андрогенов может быть изолированный дефицит эстрогенов. Такое состояние обусловлено врожденным дефицитом ароматазы и является уникальной моделью для изучения роли эстрогенов у мужчин. В последнее время в литературе описано несколько подобных случаев (Caranl C. et al., 1997; Deladoey J. et al., 1999; Herrmann B.L. et al., 2002; Morishima A. et al., 1995). Все они вызваны мутацией гена ароматазы. У всех пациентов отмечался тяжелый остеопороз с переломами костей. Кроме того, у больных сохранялись открытыми зоны роста эпифизов трубчатых костей. При данной патологии также наблюдали жировую дистрофию печени на фоне дислипидемии.

Дефицит эстрогенов у мужчины: надо ли что-то предпринимать?

В настоящее время подвергается большому сомнению необходимость лечения мужчин эстрогенами. Несмотря на полученные данные о возможном влиянии эстрогенов на некоторые параметры метаболизма мужского организма, не имеется доказательств большей эффективности эстрогенотерапии по сравнению с применением андрогенов для лечения пожилых мужчин. Более того, не выяснена клиническая значимость дефицита эстрадиола и нет рациональной базы для терапии возрастных изменений у мужчин с применением эстрогенов. Поэтому любые требования гормональной терапии в контексте ВАД у мужчин являются показанием к назначению тестостерона, который метаболизируется в эстрогены, повышая уровень 17β-эстрадиола в сыворотке крови.

Эстрогенотерапия может сопровождаться нарушениями половой функции, развитием гинекомастии, негативным влиянием на сперматогенез. Однако в ряде случаев мужчинам с ВАД, у которых по тем или иным причинам не могут использоваться андрогены (рак простаты, в том числе в анамнезе; полицитемия), целесообразно назначение эстрогенов для восполнения дефицита половых гормонов.

Гиперэстрогенемия у мужчин и ее клиническое значение

Гиперэстрогенемия встречается крайне редко — не более 0,5–3,0% от всех нарушений репродуктивного здоровья мужчин.

Чаще всего гиперэстрогенемию вызывают следующие причины.

Функциональные нарушения обмена эстрадиола. Наблюдаются примерно в 55 % случаев гиперэстрогенемии у мужчин. При функциональной гиперэстрогенемии отмечаются нормальные показатели физического и полового развития без каких-либо клинических симптомов. При обследовании не удается выявить патологии гипофиза (например, опухоль), или органов-продуцентов эстрогенов у мужчин (надпочечники, яички). В лечении такие пациенты не нуждаются.

Токсическая гиперэстрогенемия. Повышение уровня эстрадиола наблюдается при радиационном облучении (лучевая терапия) или при контакте с профессиональными вредностями, приеме ряда медицинских препаратов, наркотиков, чрезмерном и частом потреблении алкоголя. Она обусловлена снижением метаболизма андрогенов в печени и их повышенной ароматизацией в эстрогены. Лечение этого вида нарушений обмена эстрадиола заключается в устранении токси-

ческого фактора, проведении гепатопротективной терапии.

Гиперэстрогенемия эндокринного характера. В ряде случаев повышение уровня эстрогенов наблюдается у мужчин с диффузным токсическим зобом, которое обусловлено повышением уровня ССГГ, снижением свободного тестостерона с развитием относительной гиперэстрогенемии. Вероятно, именно нарушение соотношения «андрогены/эстрогены» при нелеченном гипертиреозе приводит к явной гинекомастии примерно у трети мужчин с диффузным токсическим зобом. При гиперпролактинемии также может наблюдаться относительная гиперэстрогенемия за счет снижения выработки тестостерона и нарушения соотношения «андрогены/эстрогены». Кроме того, относительное повышение эстрадиола при гиперпролактинемии связано с тем, что при повышении уровня пролактина в крови отмечается ингибирование 5α-редуктазы, которое приводит к снижению активности андрогенов из-за нарушения синтеза 5α-дигидротестостерона. Данные изменения могут приводить к нарушениям половой функции, прежде всего, снижению либидо. Лечение этого вида гиперэстрогенемии должно включать в себя коррекцию обусловливающих ее гормональных нарушений (диффузного токсического зоба, гиперпролактинемии), а при недостаточной эффективности лечения и доказанном андрогеном дефиците терапию необходимо дополнять назначением андрогенозаместительной терапии (АЗТ) препаратами тестостерона.

Гиперэстрогенемия опухолевого генеза. Источником патологической секреции эстрадиола могут быть первичные эстрогенсекретирующие опухоли яичек (из клеток Лейдига (лейдигомы) или Сертоли (сертолиомы)) и надпочечников (особенно рак), но встречаются они достаточно редко.

На долю лейдигом (как правило, доброкачественных), приходится около 1–2 % от всех опухолей яичка. Размеры их обычно не более 5 см. Чем крупнее опухоль, тем выше вероятность ее злокачественности. Характерно, что у детей до пубертатного возраста эти опухоли почти всегда доброкачественные и продуцируют, главным образом, андрогены, что проявляется преждевременным половым созреванием. Опухоли, развивающиеся в постпубертатном периоде, обычно продуцируют эстрогены. Развитие лейдигом яичка у мальчиков и взрослых мужчин рассматривается как следствие активирующих мутаций в гене рецептора ЛГ, в результате которых в его структуре происходит замена аргинина на цистеин или аспарагина на гистидин. В связи с тем, что у взрослых мужчин лейдигомы яичка являются эстрогенсекретирующими опухолями, в клинической картине у них наблюдается феминизация с характерной триадой симптомов: гинекомастия, эректильная дисфункция и опухоль яичка. В ряде случаев имеются лишь отдельные симптомы этой триады. Гиперэстрогенемия по механизму обратной связи ингибирует синтез гонадотропинов гипофизом, что приводит к атрофии контралатерального яичка и подавлению сперматогенеза. После орхофуникулэктомии пораженного яичка эти симптомы обычно достаточно быстро регрессируют. Злокачественные лейдигомы встречаются примерно в 10% случаев. Лечение лейдигом яичка — оперативное (орхофуникулэктомия), при наличии метастазов применяют химиотерапию, так как опухоли из клеток Лейдига радиорезистентны.

Сертоли-клеточные опухоли яичка встречаются очень редко, в основном,

у подростков. Они почти всегда доброкачественные и могут сопровождаться синдромом Пейтца—Егерса (сочетание полипоза ЖКТ с пигментными пятнами на коже и слизистых в области губ, рта, носовых складок и век). Примерно у 24% больных с сертолиомами повышена продукция эстрогенов, что ведет к феминизации и появлению симптомов, характерных для лейдигом. Гинекомастия развивается примерно у 16% больных с доброкачественными и у 60% — со злокачественными сертолиомами. Метод выбора лечения — хирургический (орхофуникулэктомия).

Усиленная продукция эстрогенов может быть следствием стимуляции гонад повышенным количеством чХГ, источником которого могут быть тестикулярные тератомы, хориокарциномы и эмбриональные карциномы, а также опухоли другой локализации, особенно легких и печени.

При врожденной гиперплазии надпочечников (недостаточности 21-гидроксилазы) и андрогенсекретирующих опухолях надпочечников возможно повышение уровня эстрогенов крови, так как секретируемые ими тестостерон и особенно андростендион являются субстратами в реакции ароматизации и превращаются в эстрадиол. Таким образом, избыток андрогенов приводит к образованию большого количества эстрогенов, что приводит к гиперэстрогенемии. Метод лечения опухолей надпочечников — хирургический.

Гиперэстрогенемия соматического генеза. Из заболеваний внутренних органов, которые могут сопровождаться повышением уровня эстрогенов, наибольшее клиническое значение имеет хроническая патология печени и почек. Хроническая почечная недостаточность сопровождается резким изменением функции яичек не только в результате нарушений гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов, но и вследствие прямого токсического воздействия уремических токсинов на ткань яичка, что приводит к уменьшению выработки тестостерона и нарушению соотношения «андрогены/эстрогены». Подобные нарушения усугубляются в ходе перитонеального диализа или гемодиализа. У подростков это вызывает задержку полового развития, а у взрослых мужчин — гипоплазию яичек, угнетение сперматогенеза и бесплодие, нарушение эрекции и гинекомастию. В норме почки способны выводить до 25% от общего пролактина в организме, а при терминальной стадии ХПН у 25–57% мужчин, находящихся на хроническом программном гемодиализе, развивается гиперпролактинемия, которая усугубляет дефицит андрогенов вследствие прямого повреждения паренхимы яичек и способствует возникновению относительной гиперэстрогенемии. Вместе с тем, проблема коррекции гиперпролактинемии и андрогенной недостаточности при хронической уремии сегодня остается нерешенной. Мы считаем, что независимо от причин, вызывающих гиперпролактинемию и андрогенный дефицит, во всех случаях необходима нормализация гормонального фона. Гормональные изменения, включая гиперпролактинемию, оказываются почти полностью обратимыми при устранении ХПН путем успешной трансплантации почки.

Хронические заболевания печени (гепатиты, гепатозы, циррозы) у мужчин нередко сопровождаются относительной или абсолютной гиперэстрогенемией, причинами которой являются повышение уровня СССГ крови, что ведет к уменьшению концентрации свободного тестостерона, а также умеренная гиперпролактинемия и синдром низкого T_3. Особенно часто подобные изменения наблюдаются при алкогольных циррозах печени. При

этом происходит не только повреждение самой печени, но и прямое токсическое воздействие алкоголя на ткань яичка, что закономерно приводит к снижению выработки тестостерона, т.е. к гипогонадизму с характерной клинической картиной (гипоплазия яичек, гинекомастия, снижение роста волос на теле, нарушения половой функции, бесплодие). Из-за сопутствующего нарушения порфиринового обмена кожа этих больных гиперпигментирована. Лечение гиперэстрогенемии при алкогольных циррозах печени заключается в исключении токсического фактора (алкоголя), курсов приема гепатопротекторов, сосудистой и дезинтоксикационной терапии, восполнении дефицита тестостерона путем назначения АЗТ препаратами тестостерона.

Лекарственная и пищевая гиперэстрогенемия. При обследовании пациентов с повышенным уровнем эстрадиола крови следует помнить о возможности медикаментозно-индуцированной гиперэстрогенемии. Длительный и систематический прием наркотиков, психотропных средств, противогрибковых препаратов (кетоконазол), спиронолактона, метоклопрамида, антиандрогенов, противоопухолевых средств, трициклических антидепрессантов, резерпина, метилдофы, сердечных гликозидов, препаратов эстрогенов и гестагенов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) способен индуцировать гиперэстрогенемию.

Эстрогены в организм мужчины в избыточных количествах могут поступать как с пищей (молоко от коров, получавших эстрогены), так и через кожу (косметические средства). В этом плане следует учитывать действие фитоэстрогенов.

Лечение данной формы гиперэстрогенемии сводится к отмене препарата или наружного средства, которые потенциально способны индуцировать гиперэстрогенемию.

Идиопатическая гиперэстрогенемия. Диагностируется в случае, если все известные на сегодня причины повышения уровня эстрадиола крови исключены в ходе обследования.

Повышение уровня эстрадиола может быть случайной находкой при обследовании мужчин по поводу бесплодия. Как показывает собственный клинический опыт, при этом никаких отклонений в физическом или половом развитии у мужчин не выявляется. Единственной их жалобой является отсутствие детей в браке. Однако при этом в спермограммах отмечаются довольно серьезные нарушения сперматогенеза (чаще олигозооспермия, а также астенозооспермия вплоть до азооспермии, а нередко сочетание указанных нарушений сперматогенеза). У части больных при этом на фоне снижения количества и подвижности сперматозоидов выявляются антиспермальные антитела в эякуляте.

В настоящее время не существует общепринятой регламентации и рекомендаций по лечению идиопатической гиперэстрогенемии у мужчин. Применение антиэстрогенов (тамоксифен, кломифен) в некоторых легких случаях позволяет несколько скорректировать изменения спермограммы с тем, чтобы подготовить пациентов к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Об этом же свидетельствуют и собственные результаты применения кломифена при эмпирической терапии олигоастенозооспермии у мужчин с идиопатической гиперэстрогенемией. Применение данного препарата в дозах 25–50 мг в сутки в один прием только в ряде случаев позволяло увеличивать количество и подвижность сперматозоидов

до уровня, теоретически достаточного для естественного зачатия, с одновременной нормализацией концентрации эстрадиола в крови. Кломифен блокирует обратную отрицательную связь эстрадиола в системе «гипоталамус — гипофиз». Как следствие, увеличивается уровень ФСГ, ЛГ и, соответственно, тестостерона. По данным неконтролируемых исследований, показатели спермограммы улучшаются у половины больных с идиопатическим бесплодием. Беременность у партнерш пациентов наступает в 30% случаев.

Тамоксифен — препарат с несколько меньшим эстрогеноблокирующим эффектом, чем кломифен. Он препятствует секреции гонадолиберина гипоталамусом по принципу обратной связи и, таким образом, повышает уровень ЛГ и ФСГ. Эффективность тамоксифена примерно соответствует кломифену. Вместе с тем, нецелесообразность назначения антиэстрогенов обусловлена еще и потенциальным канцерогенным действием этих препаратов.

Ингибиторы ароматазы подавляют активность этого фермента, трансформирующего тестостерон в эстрадиол. Тестолактон, широко применяемый в Европе ингибитор ароматазы, в России не зарегистрирован.

Из этой группы в России доступны следующие препараты:

- Аминоглутетимид (Цитадрен) — это синтетический антиароматазный препарат. Аминоглутетимид часто применяется культуристами. Аминоглутетимид также ингибирует синтез кортизола. Ежедневная доза препарата для подавления ароматизации не должна превышать 250 мг. В том же случае, когда аминоглутетимид применяется как супрессор синтеза кортизола, его дозировка может быть существенно больше (до 1 грамма в день). Период полураспада препарата — 6–8 часов, дневную дозу следует разделять на несколько приемов в течение дня. Продолжительность приема аминоглутетимида не должна превышать 4–6 недель.
- Анастрозол (Аримидекс) — самый мощный синтетический антиароматазный препарат. Дозировка 1 мг анастрозола в день оказывает такой же эффект, как и 250 мг аминоглутетимида в день. Период полураспада этого препарата около 60 ч, так что принимать его каждый день не обязательно. Но ввиду высокой стоимости этого препарата, он малодоступен для большинства пациентов.

Некоторая эффективность ингибиторов ароматазы была показана в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с гиперэстрогенемией на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) (Clark et al., 1989), но в целом требуются широкомасштабные исследования в данном направлении. Тем не менее следует признать, что в большинстве случаев идиопатической гиперэстрогенемии рассчитывать на эффект консервативных методов коррекции данного состояния не представляется возможным.

Вообще $^9/_{10}$ нашего счастья основано на здоровье. При нем все становится источником наслаждения, так как без него решительно никакое внешнее благо не может доставить удовольствие; даже субъективные блага: качества ума, души, темперамента при болезненном состоянии ослабевают и замирают.

А. Шопенгауэр. Афоризмы житейской мудрости

VI Мужской гипогонадизм

Мужской гипогонадизм — это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся снижением уровня тестостерона крови (с лабораторным подтверждением) и характерными клиническими проявлениями.

Согласно большинству определений под гипогонадизмом подразумевают также нарушение сперматогенеза. С функциональной точки зрения это правильно, поскольку яичко имеет две функции — сперматогенез и продукция тестостерона, поэтому гипогонадизм включает нарушение этих функций. Но с клинической точки зрения корректно говорить о гипогонадизме только при снижении выработки тестостерона, а бесплодие, особенно при сохранении секреции тестостерона, выделять как отдельную форму.

В зависимости от сроков возникновения различают врожденный и приобретенный гипогонадизм; в зависимости от уровня поражения — первичный (тестикулярный) и центральный (вторичный, гипоталамо-гипофизарный) гипогонадизм. В последнее время выделяют возрастной гипогонадизм, или ВАД, который относится к приобретенному и чаще носит характер смешанного гипогонадизма; а также гипогонадизм, обусловленный ожирением, который также носит характер смешанного.

При первичном (тестикулярном) гипогонадизме по принципу обратной связи происходит повышение уровня гонадотропинов, поэтому его называют **гипергонадотропным.** При вторичном (центральном) гипогонадизме уровни гонадотропинов снижены, поэтому его называют **гипогонадотропным гипогонадизмом**. Причины первичного и вторичного гипогонадизма представлены в табл. 6.1. При возрастном гипогонадизме и гипогонадизме, обусловленном ожирением, чаще всего не отмечается повышения или снижения ЛГ, т. е. имеет место нормогонадотропный гипогонадизм.

Характеристика клинических форм гипогонадизма

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм

Основные причины **врожденного гипергонадотропного** (первичного) **гипогонадизма** представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Гипергонадотропный (первичный) врожденный гипогонадизм

Вариант	Кариотип, фенотип, частота	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Анорхизм врожденный	Кариотип 46,XY, фенотип мужской. Встречается у 3–5 % мальчиков с отсутствием яичек в мошонке к моменту рождения	Уровень тестостерона низкий, уровни ФСГ, ЛГ очень высокие (с 6–7 лет, особенно после 14 лет), СССГ повышен	• Евнухоидизм. • Гипогонадизм. • Ожирение. • Выраженное недоразвитие вторичных половых признаков. • Депрессия. • Бесплодие. • Нарушение половой функции

Продолжение таблицы 6.1

Вариант	Кариотип, фенотип, частота	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Синдром Клайнфельтера — самый частый клинический вариант первичного гипогонадизма	Частота 1:500 (0,2 % мужской популяции), при бесплодии — каждый пятый пациент Кариотип 47,XXY (80 % случаев), а также 47,XXY/46,XY, 48,XXXY и т. д. («мозаицизм»), фенотип мужской	ФСГ и ЛГ повышены. Общий тестостерон чаще снижен (особенно с началом пубертатного периода), но на начальном этапе заболевания может быть в норме	Мочеполовая система: • Гипоплазия яичек. • Нарушение половой функции. • Бесплодие (неизлечимое). • Лобковое оволосение по женскому типу. Костно-мышечная система: • Высокий рост. • Длинные ноги. • Высокая талия. • Недостаточное развитие мышечной ткани. • Остеопороз. Эндокринные нарушения: • Абдоминальное ожирение. • Нарушение толерантности к углеводам. • Гинекомастия. • Низкий рост волос на лбу. • Слабый рост волос на лице, туловище, конечностях
Монорхизм — наличие одного яичка в мошонке при условии отсутствия другого где-либо по пути нисхождения яичка из брюшной полости к паховому каналу, а также при исключении эктопии яичка (рис. 6.1)	Общая частота в структуре аномалий количества яичек не превышает 0,001 %. Кариотип и фенотип мужской	При нормальной функции единственного яичка гормональных нарушений нет. В редких случаях снижен уровень тестостерона и повышены уровни ФСГ и ЛГ	При нормальной функции единственного яичка признаков гипогонадизма и ассоциированных с ним нарушений нет, может наблюдаться субфертильность При наличии дефектов функционального состояния яичка наблюдаются различной степени выраженности признаки гипогонадизма
Крипторхизм	Кариотип и фенотип мужские. Частота — около 2–3 % у доношенных и 21 % у недоношенных новорожденных мальчиков	При двустороннем крипторхизме при сохранении функции яичек уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ в норме. При одностороннем процессе и нормальной функции опущенного в мошонку яичка гормональных нарушений может не быть	Основной признак — отсутствие одного или обоих яичек в мошонке. Дифференциальная диагностика проводится с монорхизмом и эктопией яичка. Показана ранняя орхидопексия (в возрасте 1–2 лет) в случае неэффективности курсов гормонального низведения (чХГ)

Вариант	Кариотип, фенотип, частота	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Синдром Нунан	Наследование аутосомно-доминантное с низкой пенетрантностью гена. Частота 1 : 1000–1 : 5000. Кариотип 46,XY	Тестостерон снижен. ЛГ повышен. Снижена чувствительность рецепторов к тестостерону	Типичный признак – низкорослость при сохранении правильных пропорций тела. Характерны задержка полового развития, гипогонадизм, бесплодие, соматические нарушения: короткая шея с крыловидными складками, «бочкообразная» грудная клетка, легкий птоз, аномалии кистей, ушных раковин, мочевой и сердечно-сосудистой систем (80 % больных имеют пороки сердца)
XX-man (XX-male, синдром де-ла-Шапелля)	Кариотип 46,XX (женский), фенотип мужской. Частота синдрома 1 : 10 000–1:20 000	Уровень тестостерона снижен. Базальные уровни ФСГ и ЛГ повышены. Стимуляционная проба с чХГ отрицательная	В клиническом плане напоминают больных с синдромом Клайнфельтера, за исключением некоторых различий: реже наблюдаются интеллектуальные и психосоциальные нарушения, более низкий рост, характерен малый размер зубов, но в целом пропорции тела близки к нормальным. Характерны маленькие яички при нормально развитом половом члене и лобковом оволосении по мужскому типу. Гинекомастия ($^1/_3$ больных). Неизлечимое бесплодие
XYY-синдром	Врожденная аномалия хромосом с кариотипом 47,XYY, фенотип мужской. Частота 1 : 1000 новорожденных мальчиков	У большинства пациентов можно выявить умеренный дефицит тестостерона с повышением уровней ФСГ (особенно) и ЛГ	Большинство пациентов не имеют характерных клинических симптомов выраженного гипогонадизма. Однако отмечаются нарушения сперматогенеза (неизлечимое бесплодие). Факт повышенной агрессивности мужчин с данным кариотипом не находит подтверждения. Могут быть снижены когнитивные функции
Врожденные заболевания, сопровождающиеся нарушением секреции и метаболизма тестостерона			
Аплазия и гипоплазия клеток Лейдига	Гомозиготный дефект ЛГ-рецептора клеток Лейдига. Встречается очень редко	Нормальный или повышенный уровень ЛГ при сниженном уровне тестостерона указывает на дефект ЛГ-рецептора клеток Лейдига. Тест с чХГ отрицательный	Характерна феминизация или наружные половые органы промежуточного типа. Яички обычно находятся в брюшной полости
Дефект ферментов биосинтеза тестостерона в яичках	Наследуемый аутосомно-рецессивно дефект генов биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига, дефицит 5α-редуктазы	Нормальный или повышенный уровень ЛГ при нормальном уровне тестостерона	При полном блоке ферментов формируется женский фенотип (слепо заканчивающееся влагалище, матка, трубы). Яички находятся чаще в брюшной полости или, реже, в половых губах. При частичном ферментном блоке развиваются мужские гениталии с гипоспадией и крипторхизмом

Рис. 6.1. Монорхизм: отсутствие в мошонке левого яичка при нормальных размерах правого яичка

Заболевания и состояния, приводящие к **приобретенному первичному** (гипергонадотропному) **гипогонадизму:**

- орхит;
- эпидемический паротит;
- туберкулез;
- бруцеллез;
- сифилис;
- хирургическая кастрация;
- травма яичка;
- радиационный аутоиммунный орхит;
- эпидидимит (редко);
- везикулит (редко);
- инфаркт яичка (у взрослых) и перекрут яичка (у детей);
- заболевания печени (циррозы и опухоли печени);
- заболевания ЖКТ (энтеропатии: язвенный колит, болезнь Крона);
- заболевания почек (ХПН, гемодиализ);
- заболевания легких (хронические обструктивные заболевания легких);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, патология щитовидной железы и надпочечников (гиперкортицизм), метаболический синдром и ожирение);
- заболевания крови (ренальная и серповидноклеточная анемия);
- гемохроматозы;
- генерализованные инфекции (ВИЧ, туберкулез, лепра);
- мышечные дистрофии;
- травмы спинного и головного мозга, эпилепсия;
- муковисцидоз и синдром Юнга;
- билатеральная орхиэктомия при раке простаты;
- воздействия медикаментов, радиации, тепла, токсинов, промышленных ядов (цитостатики, антиметаболиты, барбитураты, анаболики и экзогенные андрогены, спиронолактон, антигипертензивные препараты, верапамил, аминоглутетимид, антиандрогены, кортикостероиды, кетоко-

назол, метоклопрамид, сульфасалазин, дисульфид углерода, дибромохлоропропан, акриламид, мышьяк, тяжелые металлы, ДДТ, диметилдихлорвинилфосфат, бензол, толуол, диоксин, ксилен, бензин, тетрахлорид углерода, толуолдиамин, трихлорэтилфосфат, трифосфат, винилхлорид).

Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм

Основные причины гипогонадотропного (вторичного) гипогонадизма представлены в табл. 6.2–6.4.

Таблица 6.2

Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм

Синдром	Частота, кариотип	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	Семейная предрасположенность отмечается редко. Обычно наблюдаются вредные воздействия на плод в антенатальном или интранатальном периоде. Основная причина — недостаточность гипоталамического ГнРГ	ЛГ резко снижен. Тестостерон низкий. Проба с ХГ положительная, отмечается повышение тестостерона в крови на 30–50% после 3-дневного введения ХГ 1500 Ед/м² в сутки. ФСГ может быть снижен или находится в пределах нормы	Недоразвитие наружных половых органов. Отсутствие признаков полового созревания, вторичных половых признаков. Недостаток мышечной массы. Остеопороз
Врожденная гипоплазия надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом	Рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой наследование. Заболевание связано с мутациями гена DAX-1	Уровни ЛГ и тестостерона снижены. Снижены уровни надпочечниковых гормонов (кортизол) и АКТГ	Сочетание признаков гипогонадизма и надпочечниковой недостаточности

Таблица 6.3

Гипоталамические нарушения

Синдром	Частота, кариотип	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Синдром Кальмана (Кальмана–Де Мерсье) (рис. 6.2)	Наследование аутосомно-рецессивное лишь у небольшого числа больных. В 65 % случаев возникает спорадически. Кариотип 46,XY, фенотип мужской. Частота среди мужчин составляет 1 : 100 000 и в 4 раза выше, чем у женщин	Основная причина – недостаточность гипоталамического ГнРГ. Уровни ФСГ, ЛГ, тестостерона значительно снижены	Отсутствие полового созревания. Недоразвитие наружных половых органов. Средний объем яичек 3 см³, часто отмечается двусторонний крипторхизм. Гинекомастия не характерна. Нарушение сперматогенеза (обратимого характера при своевременном лечении гонадотропинами). Характерный признак – гипосмия и аносмия (в отличие от идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма). Снижен слух (5–10 %). Редко – врожденная расщелина верхней губы
Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля (1866)	М : Ж = 1 : 1. Аутосомно-рецессивное наследование. Частота неизвестна	Уровни ФСГ и ЛГ обычно нормальны. Тестостерон незначительно снижен	5 классических признаков (в 50 % случаев). В 50 % случаев выражены не все признаки. ● Пигментная дегенерация сетчатки (90 %), к 20 годам 75 % больных слепнут. ● Ожирение (91 %). ● Умственная отсталость (86 %). ● Полидактилия (75 %). ● Малый половой член (66 %). Кроме того, пороки развития почек, сердца и мозга
Синдром Прадера–Вилли (1956) (рис. 6.3)	М : Ж = 1 : 1. Частота неизвестна. Большинство больных имеют нормальный кариотип, но у некоторых есть хромосомные аберрации. Аутосомно-рецессивное наследование	ЛГ, ФСГ, тестостерон в сыворотке снижены	● Гипотония. ● Гипогонадизм. ● Ожирение. ● Крипторхизм. ● Умственная отсталость. ● Затрудненная речь. ● Аномалии ЛОР-органов. ● Сахарный диабет (10 %). ● Бесплодие
Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом – редкие формы гипогонадизма (атаксия Фридрейха, синдром Маринеско–Шегрена, синдром Луи–Барр, синдром Буше–Нойхаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера–Макфарлана)	Генетическая природа нарушений. Частота точно неизвестна	ЛГ, ФСГ, тестостерон – снижены	Гипогонадизм в сочетании с мозжечковыми расстройствами, дистрофией сетчатки, нистагмом, низкорослостью, иногда умственной отсталостью

Рис. 6.2. Пациент с врожденным гипогонадизмом (синдром Кальмана–Де Мерсье), общий вид (*а*); недоразвитие полового члена (*б*)

Рис. 6.3. Пациент с синдромом Прадера–Вилли

Причины гипоталамической дисфункции, приводящей к формированию вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма:

- постэнцефалические изменения;
- посттравматические изменения;
- опухолевые процессы;
- гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз);
- системные заболевания:
  - сердечно-сосудистые,
  - почечные,
  - эндокринные (гипотиреоз, гипертиреоз),
  - соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит).

Причины гипофизарной недостаточности, приводящей к вторичному (гипогонадотропному) гипогонадизму:

- постэнцефалические изменения;
- посттравматические склерозирующие и пролиферативные процессы;
- опухолевые процессы;
- гипофизэктомия;
- сосудистая недостаточность головного мозга и бассейна гипофиза.

Редкие формы гипогонадизма

К редким формам гипогонадизма у мужчин относятся синдром Рейфенштейна (неполной маскулинизации), синдром тестикулярной феминизации, дефицит 5α-редуктазы, персистенция яичников (табл. 6.5).

Синдром тестикулярной феминизации — имеется полная или частичная нечувствительность андрогеновых рецепторов к тестостерону. При **полной форме тестикулярной феминизации** (рис. 6.4) из-за полного недоразвития мужских наружных половых органов при рождении устанавливается женский пол, и в дальнейшем, как правило, такой генетический мальчик живет в гражданском женском поле. При полной форме тестикулярной феминизации грубой ошибкой является попытка выбора генетического пола путем проведения маскулинизирующих операций по восстановлению мужского пола, поскольку, из-за полной нечувствительности к андрогенам, несмотря на их нормальное содержание, имеется клиническая картина гипогонадизма, резистентного к медикаментозной терапии.

При **неполной форме тестикулярной феминизации** (рис. 6.5) при рождении имеет место недоразвитие наружных половых органов, гипоспадия, микропенис или малый половой

Рис. 6.4. Пациент К. Тестикулярная феминизация, полная форма. При рождении – женский пол, в 3 года – паховые грыжы, грыжевое содержание – тестикулы, смена пола на мужской. В анамнезе 9 маскулинизирующих операций на половом члене, мастэктомия

Рис. 6.5. Пациент В., 20 лет. Неполная форма тестикулярной феминизации. Имеется выраженное снижение мышечной массы. Отсутствие роста волос на лице. Гинекомастия

член, требующие в дальнейшем хирургического вмешательства. Несмотря на нормальный уровень тестостерона, имеется клиническая картина гипогонадизма. Пациентам назначается терапия высокими дозами андрогенных препаратов. Критерием эффективности терапии является клиническая картина и нормализация ЛГ.

Медикаментозно-индуцированные формы гипогонадизма

Гипогонадизм может развиваться при приеме некоторых лекарственных препаратов, основные формы такого вида гипогонадизма представлены в табл. 6.6.

Таблица 6.4

Гипофизарные нарушения

Синдром	Кариотип, фенотип	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Аплазия гипофиза (панги-попитуитаризм)	Дефекты ге-нов PIT-1 и PROP-1	Выпадение функций ФСГ, ЛГ, других гормо-нов гипофиза. Поражается нейрогипофиз. Вторичное снижение уровня тестостерона	Гормональная недостаточность возникает при разрушении бо-лее 75 % ткани гипофиза. Патология щитовидной железы, над-почечников, гипогонадизм, бесплодие, несахарный диабет
Гипогонадизм с изолирован-ным дефицитом ФСГ	Кариотип 46,XY, фено-тип мужской	ФСГ крови низкий. ЛГ — норма или несколько снижен. Тестостерон — норма или несколько снижен	Нарушения сперматогенеза. Слабые признаки андрогенной недостаточности. Уменьшение размеров яичек. Основная причина обращения — бесплодие. Эякулят: азоо- и олигоспермия, уменьшение зрелых и подвиж-ных сперматозоидов
Гипогонадизм с изолирован-ным дефектом ЛГ (синдром Паскуалини, синдром фер-тильных евнухов, 1950)	Кариотип 46,XY, фено-тип мужской	ЛГ, тестостерон — снижены, ФСГ в норме или несколько снижен	Клинические проявления гипогонадизма. Отсутствие полового созревания при относительно нормальных размерах яичек. При восстановлении уровня тестостерона восстанавливается фертильность
Синдром Мэддока	Кариотип 46,XY, фено-тип мужской	Первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы. Уровни ФСГ, ЛГ, тестостерон, АКТГ — снижены	Признаки гипогонадизма. Отсутствие полового созревания. Вто-ричная недостаточность надпочечников (слабость, анорексия, гипертония, гипогликемия, раннее старение)

Таблица 6.5

Характеристика редких форм гипогонадизма

Синдром	Кариотип, фенотип, частота	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Синдром Рейфенштейна (неполной маскулинизации)	46,XY	Уровни тестостерона и ФСГ в крови в норме или слегка повышены, уровень ЛГ значительно повышен	Отмечается двойственность наружных половых органов. Наиболее характерна промежностно-мошоночная гипоспадия, половой член и яички маленькие. Часто отмечается гинекомастия, скудное оволосение. В анализе эякулята — азооспермия (неизлечимое бесплодие). Психосексуальная ориентация обычно мужская
Тестикулярная феминизация (полная форма) — наиболее тяжелая форма резистентности к андрогенам	Частота 1 : 50 000. Кариотип 46,XY (мужской), фенотип женский	Уровни тестостерона, эстрадиола, ФСГ повышены. Уровень ЛГ значительно повышен	Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Внутренние половые органы — мужские, отсутствуют матка и маточные трубы. Скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах. Фенотипически высокие женщины с хорошо развитыми молочными железами. Основная жалоба — отсутствие менструаций и бесплодие
Тестикулярная феминизация (неполная форма)	Частота 1 : 100 000–1 : 200 000. Кариотип 46,XY (мужской), фенотип женский	Уровень тестостерона в пределах мужской нормы или выше ее. Уровень ЛГ значительно повышен. Уровень ФСГ умеренно повышен	Занимает промежуточное положение между полной формой тестикулярной феминизации и синдромом Рейфенштейна
Дефицит 5α-редуктазы	Кариотип 46,XY. Причина патологии — мутация гена 5α-редуктазы типа II на хромосоме II. Фенотип женский	Нормальный уровень тестостерона, а уровень 5α-ДГТ резко снижен с пубертатного периода	Наружные гениталии развиты по женскому типу. Гипоплазия простаты, маленькие яички в брюшной полости, паховых каналах или в больших половых губах, псевдовагина (мужской псевдогермафродитидизм)
Персистенция яичников	Кариотип 46,XY. Описано около 150 пациентов. Фенотип мужской. Имеется дефект синтеза или рецепции антимюллерова гормона на 9–20-й неделях внутриутробного развития	Уровни тестостерона и гонадотропинов могут быть нормальными, но чаще уровень тестостерона немного снижен	На фоне нормальных мужских половых органов имеются рудиментарные или полностью сформированные дериваты мюллеровых протоков (матка, трубы)

Таблица 6.6

Медикаментозно-индуцированные формы гипогонадизма (по Jockenhovel F., 2004)

Препарат	Уровень тестостерона, сперматогенез	Либидо	Потенция	Эякуляция	Гинекомастия	Частота	Механизм
Антигипертензивные препараты							
Метилдофа	↓	↓	↓	↓	Есть	25–50 %	Гиперпролактинемия, блокада α-адренорецепторов, седация
β-адреноблокаторы			↓			14 %	Неизвестен, возможно, редукция пенильного кровотока
Бетанидин		↓	↓	↓		25–60 %	Ингибирование эффектов и обратного захвата норадреналина
Дигидралазин			↓			Очень редко	Вазодилатация пенильных сосудов
Лабеталол			↓	↓		Редко	Блок α- и β-адренорецепторов с вазодилатацией
Феноксибензамин			↓	↓		Часто	Блок α-адренорецепторов с вазодилатацией
Фентоламин			↓	↓		Часто	Блок α-адренорецепторов с вазодилатацией
Празозин			↓	↓		Редко	Блок α-адренорецепторов с вазодилатацией
Резерпин	↓	↓	↓			1 %	Центральный ингибитор, седация, депрессия, гиперпролактинемия
Клонидин		↓	↓			24 %	Стимуляция центральных α-адренорецепторов
Диуретики							
Амипорид		↓	↓		Есть	Менее 3 %	Блокада андрогеновых рецепторов (?)
Хлорталидон		↓	↓				Неизвестен
Гидрохлортиазид			↓			16 %	Неизвестен
Спиронолактон	↓	↓	↓		Есть	30–50 %	Блокада андрогеновых рецепторов, ингибирование стероидогенеза
Сердечные препараты							
Дигоксин	↓	↓	↓		Есть		Усиление эффекта эстрогенов
Дизопирамид			↓		Есть	Редко	Антихолинэргический эффект
Мексилетин		↓	↓		Есть	Менее 1 %	Неизвестен
Верапамил	↓		↓		Есть		Ингибирование секреции ЛГ/ФСГ

Препарат	Уровень тестостерона, сперматогенез	Либидо	Потенция	Эякуляция	Гинекомастия	Частота	Механизм
Препараты, действующие на ЦНС							
Амфетамин		↓					Центральный непрямой симпатомиметик
Бензодиазепины		↓	↓			Редко	Седация
Бутирофеноны		↓	↓			Редко	Гиперпролактинемия, парасимпатиколитик, седация
Глутетимид		↓	↓	↓			Парасимпатиколитик
Литий			↓	↓		Очень редко	Уменьшение дофаминергической пульсации
Ингибиторы МАО	↓		↓	↓		Часто	Нарушение обратного захвата норадреналина
Фенотиазины		↓	↓	↓		До 60 %	Блокада α-адренорецепторов, парасимпатический эффект, гиперпролактинемия, нарушение секреции ФСГ/ЛГ
Трициклические антидепрессанты		↓		↓		25 %	Парасимпатический эффект, гиперпролактинемия
Антихолинэргические средства							
Атропин и его аналоги			↓	↓			Парасимпатический эффект
Гормоны							
Анаболики/андрогены	↓				Есть		Блокада секреции гонадотропинов
Эстрогены и гестагены	↓	↓	↓		Есть		Блокада секреции гонадотропинов, ингибирование синтеза андрогенов
Агонисты ГнРГ	↓	↓	↓	↓			Уменьшение секреции ЛГ/ФСГ
Другие							
Аллопуринол			↓				Неизвестен
Аминоглутетимид	↓	↓	↓		Есть		Ингибирование синтеза андрогенов
Циметидин		↓	↓		Есть	50 %	Блокада андрогеновых рецепторов
Клофибрат		↓	↓				Блокада андрогеновых рецепторов
Колхицин	↓					Часто	Торможение деления клеток
Ципротерона ацетат	↓	↓	↓			Часто	Блокада андрогеновых рецепторов
Этионамид			↓		Есть	Часто	Неизвестен

Продолжение таблицы 6.6

Препарат	Уровень тестостерона, сперматогенез	Либидо	Потенция	Эякуляция	Гинекомастия	Частота	Механизм
Этомидат	↓	↓	↓				Ингибирование синтеза андрогенов
Флутамид	↓	↓	↓			Часто	Блокада андрогеновых рецепторов
Кортикостероиды	↓	↓	↓				Уменьшение секреции гонадотропинов
Изониазид			↓		Есть	Часто	Неизвестен
Кетоконазол	↓	↓	↓		Есть	Часто	Ингибирование синтеза андрогенов
Левамизол	↓						Неизвестен
Леводофа		↓	↓				Парасимпатический эффект
Метоклопрамид	↓	↓	↓				Гиперпролактинемия
Метронидазол		↓					Неизвестен
Нитрофурантоин				↓			Неизвестен
Фенитоин					Есть		Повышение уровня СССГ
Сульфасалазин	↓					Часто	Неизвестен, токсический эффект (?)

Рабочая классификация гипогонадизма

Гипогонадотропный (вторичный или третичный) гипогонадизм

Врожденный:

- Синдром Кальмана.
- Синдромы Прадера—Вилли, Лоуренса—Муна—Бидля, Паскуалини, Мэддока.

Приобретенные органические поражения гипоталамо-гипофизарной области:

- Опухоли.
- Гранулематозные поражения (туберкулез, саркоидоз).
- Инфекции.
- Травмы.
- Последствия хирургических вмешательств и облучения.
- Кровоизлияния.
- Аутоиммунные поражения.
- Гемохроматоз.

Приобретенные функциональные поражения гипоталамо-гипофизарной области:

- Гиперпролактинемия.
- Недоедание, нервная анорексия.
- Тяжелые физические нагрузки, стрессы.
- Ожирение.
- Заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз).
- Лекарственные препараты.

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм

Врожденный:

- Синдромы Клайнфельтера, Нунан.
- Крипторхизм.
- Недостаточность ферментов стероидогенеза в яичках.

Приобретенные органические поражения гипоталамо - гипофизарной области:

- Травма или перекрут яичек.
- Кастрация.
- Орхит.
- Облучение яичек.
- Химиотерапия.
- Нарушение кровотока в яичках после оперативного вмешательства.
- Воздействие избыточного тепла.
- Воздействие факторов окружающей среды.
- Лекарственные средства.
- Алкоголь.
- Наркотики.

Первичный или вторичный гипогонадизм

- Уремия.
- СПИД.
- Лекарственные средства.
- Тяжелые хронические заболевания.
- Гиперкортицизм.

Клинические проявления и диагностика гипогонадизма

Характеристика различных видов мужского гипогонадизма в зависимости от изменения уровня гормонов представлена в табл. 6.7.

Клинические проявления гипогонадизма зависят от сроков его возникновения, в связи с чем различают допубертатные и постпубертатные формы гипогонадизма. В табл. 6.8 представлены основные клинические проявления разных форм гипогонадизма в зависимости от сроков его возникновения.

Таблица 6.7

Характеристика различных видов мужского гипогонадизма

Тестостерон снижен, ЛГ и ФСГ повышены	Тестостерон снижен, ЛГ и ФСГ снижены	Тестостерон снижен, ЛГ и ФСГ в норме	Тестостерон в норме, ЛГ в норме, ФСГ повышен	Тестостерон, ЛГ, ФСГ повышены
Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм	Возрастной гипогонадизм	Нарушения сперматогенеза	Резистентность к андрогенам

Таблица 6.8

Основные клинические проявления гипогонадизма у мужчин в зависимости от сроков его возникновения

Особенности клинической картины допубертатного гипогонадизма	Общие клинические признаки допубертатного и постпубертатного гипогонадизма	Особенности клинической картины постпубертатного гипогонадизма
• Евнухоидный тип телосложения. • Отсутствие мутации голоса. • Отсутствие вторичных половых признаков. • Недоразвитие половых органов. • Бесплодие. • Остеопороз	• Женский тип оволосения лобка. • Сухость кожи. • Недоразвитие или уменьшение мышечной массы. • Увеличение количества жировой ткани. • Нарушения липидного и углеводного обмена. • Анемия. • Когнитивные нарушения. • Депрессии. • Снижение настроения. • Вазомоторные нарушения	• Развитие клинических симптомов гипогонадизма на фоне нормальных размеров наружных половых органов. • Доминирующий симптом — нарушения половой функции, снижение полового влечения

Для клинической оценки степени выраженности мужского гипогонадизма проводится следующее обследование:

1. **Оценка общего соматического развития** (рост, вес, оценка типа половой конституции, оценка наличия и выраженности первичных и вторичных половых признаков).
2. **Определение окружности талии и индекса массы тела** (ИМТ). Согласно современному определению IDF — Международной федерации диабета (2005) — *критерием центрального (абдоминального) ожирения является окружность талии (ОТ) более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин*. Абдоминальное ожирение часто ассоциируется с гипогонадизмом, эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом.

Метаболический синдром включает в себя наличие центрального ожирения в сочетании как минимум с двумя из следующих нарушений:

- Повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).
- Понижение уровня холестерина ЛПВП менее 1,04 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин.
- Повышение АД более 130/85 мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов.

- Гипергликемия натощак более 5,6 ммоль/л (100 мг/дл).
- Установленный ранее сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе.

ИМТ рассчитывается по формуле:

ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)^2.

Применительно ко взрослым:
- избыточная масса тела — ИМТ ≥25 кг/м^2;
- ожирение — ИМТ ≥ 30 кг/м^2;
- «предожирение» — ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2.

3. **Оценка стадии полового развития** (половой член, яички, оволосение лобка) **по Таннеру.**
4. **Оценка наличия и степени выраженности гинекомастии по Таннеру.**
5. **Антропометрические данные по Декуру—Думику.**

При антропометрическом обследовании по методу Декура—Думика необходимо произвести измерения следующих показателей:
- окружность грудной клетки,
- высота ноги (от пола до большого вертела),
- рост,
- ширина таза (между большими вертелами),
- ширина плеч.

В норме разность между шириной плеч и шириной таза у мужчин должна составлять более 10–12 см. Уменьшение этой величины говорит о наличии признаков андрогенной недостаточности. Кроме того, производится расчет трохантерного индекса.

Трохатерный индекс = рост (см) : длина ноги (см)

В норме трохантерный индекс составляет 1,93–1,97. Снижение трохантерного индекса до величины менее 1,92 свидетельствует о наличии признаков евнухоидности телосложения (андрогенной недостаточности, или гипогонадизма).

6. **Измерение объема яичек** (орхидометр Прадера или тестометр Демченко).
7. **Определение характера лобкового оволосения** является достаточно точным клиническим показателем андрогенной насыщенности мужского организма. При нормальном уровне тестостерона лобковые волосы распространяются к пупку в виде ромба (мужской тип оволосения). При гипогонадизме наблюдается женский тип лобкового оволосения, при котором имеется горизонтальная линия верхнего края роста лобковых волос.
8. **Измерение длины полового члена в спокойном состоянии и при эрекции.** Доказана четкая корреляция между длиной пениса в растянутом состоянии и при эрекции (D. Smith, 2004). При невозможности оценки длины зрегированного члена, что бывает в большинстве случаев при осмотре у врача, можно измерить длину органа в растянутом состоянии и сравнить ее со средними отклонениями размеров (см. гл. VII).

Лечение гипогонадизма

Трудностей в лечении гипогонадизма нет. В каждом случае терапия должна приводить к полной нормализации клинических проявлений и уровня тестостерона в сыворотке крови. При первичном гипогонадизме возможен только один вид терапии — терапия экзогенными андрогенными препаратами. Медикаментозная терапия бесплодия при первичном гипогонадизме невозможна.

При вторичном гипогонадизме возможно два подхода — терапия экзогенными препаратами и стимулирующая терапия ХГ, направленная на стимуляцию секреции эндогенного тестостерона. Если стоит задача восстановления сперматогенеза, то предпочтение следует отдавать терапии гонадотропинами, которая в половине случаев позволяет восстановить или улучшить сперматогенез. При всех врожденных формах гипогонадизма терапия должна носить пожизненный характер.

Препараты тестостерона, применяющиеся для лечения мужского гипогонадизма

(рис. 6.6)

Пероральные препараты тестостерона:

- тестостерона ундеканоат (Андриол),
- метилтестостерон (запрещен во многих странах мира),
- флуоксиместерон,
- местеролон (Провирон, Вистимон — сняты с производства).

Андриол — пероральный препарат тестостерона, всасывающийся в лимфу минуя печень. При применении данного препарата довольно сложно создать постоянную стабильную концентрацию гормона в крови (быстрые нефизиологические перепады концентрации), так как всасываемость зависит от состояния ЖКТ. Рекомендуется принимать препарат с жирной пищей, что улучшает его всасываемость в кишечнике. Применяется для лечения легких форм возрастного гипогонадизма, лечения конституциональной задержки полового созревания у мальчиков, а также андрогенной недостаточности у женщин (не зарегистрирован по данному показанию).

Метилтестостерон и **флуоксиместерон** — гепатотоксичные препараты, запрещенные к производству и применению во многих странах мира. Единственной страной в мире, где производится и назначается метилтестостерон, является Россия.

Местеролон — это производное 5α-ДГТ. Не разрушается в печени и не подвергается ароматизации. Поскольку

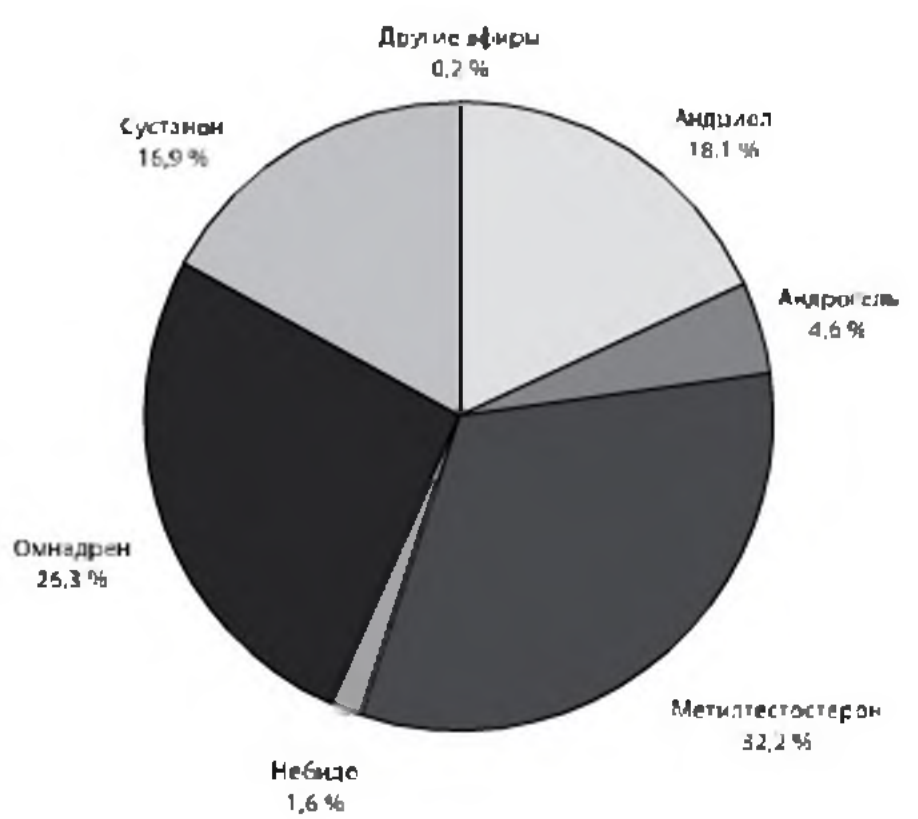


Рис. 6.6. Доля различных форм андрогенных препаратов на фармацевтическом рынке России (2007)

не обладает всем спектром эффектов тестостерона, для длительной заместительной терапии гипогонадизма не подходит. Препарат снят с производства и в Россию не поступает.

Инъекционные препараты тестостерона:

- Тестостерона пропионат и фенилпропионат.
- Тестостерона капронат (деканоат) и изокапронат.
- Тестостерона энантат.
- Тестостерона ципионат.
- Тестостерона ундеканоат (Небидо).
- Тестостерона бициклат.
- Комбинация эфиров тестостерона (Сустанон-250, Омнадрен-250).
- Микросферы тестостерона.

Тестостерона пропионат имеет короткий период полувыведения, его необходимо вводить каждые 2–3 дня, поэтому как монопрепарат он обычно не используется. Такие эфиры, как *ципионат* и *энантат* имеют среднюю продолжительность действия, их обычно используют раз в 7–14 дней. У нас в стране наиболее распространены комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие смесь тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата (**Сустанон-250, компания «Органон»**). Тестостерона пропионат начинает действовать быстро, однако к концу первого дня действие его практически прекращается, эффект фенилпропионата и изокапроната наблюдается примерно через сутки, действие продолжается до двух недель. Самый длительно действующий препарат — капронат, его действие может продолжаться до 3–4 недель.

В последнее время были синтезированы новые эфиры тестостерона, такие как *бициклат* и *ундеканоат* (Небидо), длительность действия последнего достигает трех месяцев. Препарат **Небидо (компания «Байер Шеринг Фарма»)**, фармакокинетика которого отличается от других эфиров тестостерона является препаратом выбора среди инъекционных форм. Небидо представляет собой эфир тестостерона ундеканоата в инъекциях пролонгированного действия (масляный раствор тестостерона ундеканоата 1000 мг в 4 мл касторового масла). Небидо — препарат для парентерального введения (рекомендуется глубокое, медленное введение препарата в ягодичную мышцу) с замедленным высвобождением действующего вещества, который применяется 4 раза в год и при этом поддерживает концентрацию тестостерона в крови в физиологических пределах на протяжении всего периода между инъекциями. Уровень сывороточного тестостерона повышается на следующий день после в/м введения препарата с достижением максимальной концентрации через 7–10 дней. Период полувыведения составляет примерно 90 дней. Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканоата идентичны физиологическому действию тестостерона. Повторные инъекции Небидо способствуют постепенному росту уровня общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений, регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, эстрадиола и СССГ.

При исследовании уровня гонадотропных гормонов выявлено постепенное и стабильное снижение ЛГ и ФСГ при длительном применении Небидо. При оценке влияния препарата на липидный обмен выявлено снижение уровня общего холестерина и ЛПНП. Может отмечаться умеренное повышение концентрации сывороточного гемоглобина в пределах физиологических значений. Клинические

проявления действия Небидо субъективно выражаются в улучшении общего самочувствия и сексуальной функции, улучшении настроения, стабилизации психоэмоционального фона, повышении субъективной удовлетворенности половой жизнью. При длительной терапии также отмечены объективные изменения: снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, увеличение минеральной плотности костной ткани. При подобранной схеме введения препарата контроль тестостерона сыворотки крови необходимо проводить 1 раз в год.

Применение препарата в течение первого года требует контроля уровня тестостерона через 12 недель после инъекции для подбора адекватной схемы введения заместительной терапии (некоторым пациентам достаточно вводить препарат 1 раз в 12–16 недель).

Микросферы тестостерона (имплантаты) по 1200 мг применяются только в Англии, Австралии и Южной Африке, их вводят под кожу живота с помощью специального троакара. Обеспечивают эффекты тестостерона в течение 4–6 месяцев.

Накожные формы тестостерона:

- пластыри с тестостероном, накожные и скротальные (Тестодерм, Андродерм, Вирормон);
- гели для наружного применения (Андрогель);
- гель 5α-дигидротестостерона (Андрактим).

Андрактим — единственный накожный препарат 5α-дигидротестостерона. Выпускается в виде 2,5% водно-спиртового геля и обеспечивает не все эффекты тестостерона. Используется только во Франции и Уругвае. Применяется для увеличения размеров наружных половых органов при их недоразвитии. В России не зарегистрирован.

Андрогель (компания «Солвей») — единственный в России 1% гель тестостерона, обеспечивающий при ежедневном накожном применении постоянную физиологическую концентрацию гормона в крови. Трансдермальный гель наносится на чистую кожу один раз в день предпочтительно утром (обычно в область плеча, надплечья или живота). Не следует наносить препарат на половые органы из-за возможного раздражающего действия спирта. Андрогель обеспечивает постоянное трансдермальное поступление тестостерона в течение 24 часов и поддержание уровня циркулирующего тестостерона в пределах нормы для здоровых мужчин. После нанесения Андрогеля не рекомендуется принимать душ или плавать, а также иметь сексуальный контакт в течение 5 часов, необходимых для полного всасывания тестостерона с поверхности кожи. Андрогель 5 г содержит 50 мг тестостерона. Примерно 10% дозы, ежедневно наносимой на поверхность кожи, поступает в системный кровоток. После прекращения применения Андрогеля средняя концентрация тестостерона возвращается к исходной на 4-й день после последнего нанесения. Одновременно с повышением уровня тестостерона увеличивается концентрация эстрадиола, не выходящая за пределы значений, характерных для здоровых мужчин, и концентрация 5α- дигидротестостерона — т.е. Андрогель обладает всем спектром действия тестостерона.

В многочисленных исследованиях показана эффективность и безопасность применения Андрогеля при лечении гипогонадизма у мужчин. Под влиянием препарата на фоне повышения концентрации тестостерона в крови отмечается улучшение настро-

ения и половой функции, уменьшение резорбции костной ткани, улучшение качества спонтанных и адекватных эрекций.

При лечении Андрогелем для коррекции дозы через 14 дней после начала терапии проводится определение уровня тестостерона в крови. Если он ниже нормы или желаемый клинический эффект не получен, можно увеличить ежедневную дозу Андрогеля 1% с 5 г до 7,5 г или до 10 г после консультации врача. Коррекция режима дозирования должна проводиться ступенчато, по 2,5 г в сутки.

На основании многочисленных исследований было показано, что Андрогель хорошо переносится. В ходе терапии Андрогелем, как и другими андрогенами, необходим контроль за функцией печени, состоянием красной крови (гемоглобин, гематокрит), уровнем ПСА крови и состоянием простаты (пальцевое ректальное исследование).

Препарат выпускается в пакетиках из алюминиевой фольги в картонных упаковках по 30 штук. Каждый пакетик содержит 1 дозу препарата — 2,5 или 5 г геля, содержащего, соответственно, 25 или 50 мг тестостерона.

Препарат не показан женщинам, а его безопасность и эффективность у детей не установлена.

Также не обошла стороной фармацевтическая индустрия и **препараты для сублингвального введения** андрогенов. Создана форма препарата тестостерона с циклодекстрином, позволяющая использовать его под язык.

В настоящее время активно идет изучение новой группы препаратов с андрогенными свойствами. Это так называемые **селективные модуляторы андрогеновых рецепторов** (Selective androgen receptor modulator — SARM). Подобно им, существуют и уже успешно используются в практике модуляторы эстрогеновых рецепторов, такие как тамоксифен, ралоксифен, кеоксифен, дролоксифен. Механизм действия этих препаратов заключается в том, что они, воздействуя на рецепторы стероидов, проявляют только определенный спектр их активности, не оказывают ряд нежелательных эффектов (в отношении андрогенов, к примеру, на простату и липиды крови), что обусловлено их разной степенью агонизма к рецепторам в различных тканях. Примером такого соединения является 7α-метил-19-нортестостерон (MetII NorTestosteron — MENT). Кроме того, это соединение не метаболизируется в дигидротестостерон, при этом способно ароматизироваться. В исследованиях MENT показал более мощное воздействие на гонадотрофы и меньшее — на ткань простаты. В настоящее время продолжаются эксперименты с этим соединением, оно испытывается в качестве контрацептива для мужчин и для применения в лечении гипогонадизма.

Поиск наиболее удобной, эффективной и безопасной формы выпуска препаратов андрогенов продолжается. Можно предположить, что идеального препарата не существует, каждый из них будет иметь те или иные преимущества и недостатки, которые необходимо будет учитывать врачу индивидуально при лечении пациентов (табл. 6.9 и 6.10).

Стимулирующая терапия гипогонадизма препаратами хорионического гонадотропина

Цель терапии — стимуляция сперматогенеза и синтеза эндогенного тестостерона при сохранной резервной функции гонад.

Таблица 6.9

Классификация андрогенных препаратов по способам их применения

Группа препаратов	Химическое название	Торговое название	Дозировка
Инъекционные формы	Тестостерона ципионат	Депо-тестостерона ципионат	200–400 мг каждые 3–4 недели
	Тестостерона энантат	Деластерил	200–400 мг каждые 2–4 недели
	Смесь эфиров тестостерона	Тестостерон Депо Сустанон-250 Омнадрен-250	250 мг каждые 2–3 недели
	Тестостерона ундеканоат	Небидо	1000 мг 1 раз в 3 месяца
Пероральные формы	Флуоксиместерон*	Гапотестин	5–20 мг ежедневно
	Метилтестостерон*	Метадрен	10–30 мг ежедневно
	Тестостерона ундеканоат	Андриол	120–200 мг ежедневно
	Местеролон***	Провирон Вистинон Вистимон	25–75 мг ежедневно
	Буккальные таблетки	Стриант	30 мг 3 раза в день
Подкожные формы	Импланты	Импланты тестостерона	1200 мг каждые 6 месяцев
Трансдермальные формы	Тестостерона гель	Андрогель	25–75–100 мг ежедневно
	Пластыри с тестостероном (скротальные и накожные)**	Андродерм Тестодерм	2,5–7,5 мг ежедневно
	Тестостерона крем	Андромен	10–15 мг ежедневно
	ДГТ-гель	Андрактим	Индивидуально

Примечания: * – гепатотоксичны и в ряде стран запрещены; ** – в России не зарегистрированы; *** – снят с производства.

Таблица 6.10

Критерии оценки эффективности терапии препаратами тестостерона

Психические и сексуальные параметры	• Общее самочувствие. • Умственная и физическая активность. • Настроение. • Либидо. • Эрекция. • Половая активность
Соматические параметры	• Пропорции тела. • Масса и сила мышц. • Характер отложения жировой ткани. • Характер оволосения
Лабораторные параметры	• Уровень общего тестостерона. • Уровень СССГ. • Уровень ФСГ. • Уровень ЛГ. • Эритропоэз (гемоглобин, эритроциты, гематокрит). • Печеночные ферменты
Простата / семенные пузырьки	• Объем эякулята. • Объем простаты (УЗИ). • ПСА крови. • Функция мочеотделения
Кости	• Плотность костной ткани

Резервная функция гонад считается сохранной, если после трехдневных инъекций ХГ в дозе по 1500–2000 МЕ исходно низкий уровень тестостерона увеличивается более чем на 30–50 % от исходного. В таком случае можно рассчитывать на эффект стимулирующей терапии препаратами ХГ (табл. 6.11). В случае отрицательного ответа на пробу с чХГ показана АЗТ препаратами тестостерона (табл. 6.12).

Противопоказания к терапии ХГ: гиперчувствительность к препарату.

Таблица 6.11

Препараты хорионического гонадотропина, использующиеся при лечении вторичного гипогонадизма

Название препарата	Дозировка
Хорионический гонадотропин	500, 1000, 5000 ЕД в 1 флаконе
Бигонадил	200, 500 ЕД в 1 флаконе
Хорагон	1500, 5000 ЕД в 1 флаконе
Гонадотрофен	50, 200, 10000 ЕД в 1 флаконе
Прегнил	100, 500, 1500, 3000 ЕД в 1 флаконе
Профази	500, 1000, 2000, 5000 ЕД в 1 флаконе
Овитрель (рекомбинантный препарат ХГ)	250 мкг в 1 флаконе (6500 ЕД). Не зарегистрирован для применения у мужчин
Луверис (рекомбинантный препарат ЛГ)	Не зарегистрирован для применения у мужчин

Таблица 6.12

Сравнительная характеристика терапии хорионическим гонадотропином и АЗТ препаратами тестостерона

	Хорионический гонадотропин	Препараты тестостерона
Показания	Только вторичный гипогонадизм	Первичный и вторичный гипогонадизм
Влияние на синтез тестостерона	Стимуляция выработки эндогенного тестостерона при сохранной резервной функции гонад	Экзогенное замещение недостатка эндогенного тестостерона
Влияние на сперматогенез	Не угнетают	Обратимое угнетение в период проведения АЗТ
Влияние на тестикулы	Не приводит к уменьшению объема яичек	Уменьшение объема яичек при использовании инъекционных форм

Аналоги ФСГ

Для восполнения дефицита ФСГ и с целью стимуляции сперматогенеза применяют аналоги ФСГ — менопаузальные гонадотропины (менотропин — Менагон, Пергонал, Хумегон; урофоллитропин — Метродин). В настоящее время имеется рекомбинантный препарат ФСГ (Гонал-Ф), выпускаемый во флаконах по 75 МЕ и ампулах по 150 МЕ. Применяется по 150 МЕ 3 раза в неделю вместе с чХГ в течение 4–18 мес. при лечении эндокринного бесплодия.

Врач — философ: ведь нет большой разницы между мудростью и медициной.

Гиппократ
(460-377 гг. до н.э.)

VII Нарушение полового развития у мальчиков

Половое развитие у мальчиков происходит под влиянием тестостерона и включает три периода — внутриутробный, допубертатный и пубертатный. Нарушения полового развития могут возникнуть на любом из этих этапов. Для понимания клинической картины различных форм нарушения полового развития необходимо понимание физиологических процессов, происходящих в каждом периоде полового созревания.

Дифференцировка половой системы

Внутриутробный период

Во внутриутробном периоде развития происходит дифференцировка половой системы и опускание яичек в мошонку.

Развитие яичек из половых тяжей эмбриона определяется геном SRY, находящимся на коротком плече Y-хромосомы. Этот ген кодирует фактор развития яичка — белок, индуцирующий

транскрипцию других генов, контролирующих дифференцировку яичек. Это происходит на 5–6-й неделе эмбриогенеза. Под влиянием фактора развития яичка на 6–7-й неделе эмбриогенеза из коркового вещества половых тяжей образуются половые шнуры, состоящие из первичных половых клеток и клеток Сертоли. Позже корковое вещество превращается в белочную оболочку яичка, а половые шнуры — в извитые семенные канальцы.

В конце 2-го месяца внутриутробного периода выводной канал первичной почки на каждой стороне расщепляется на 2 протока: ductus mesonephricus (вольфов проток) и ductus paramesonephricus (мюллеров проток). Из вольфова протока развиваются семявыносящие пути, из мюллерова протока формируется маточная труба. Верхний отдел вольфова протока соединяется с семенными канальцами яичка и образует семявыносящие канальцы, сеть яичка, канал придатка яичка. Средняя часть вольфова протока преобразуется в семявыносящий проток. Нижний его отдел дает начало семенным пузырькам. Самая нижняя часть вольфова протока, открывающаяся в мочеполовой синус, превращается в семявыбрасывающий проток. Тазовая часть мочеполового синуса трансформируется в простатическую и перепончатую части мочеиспускательного канала и дает зачатки простаты, врастая в окружающую мезенхиму в виде сплошных тяжей. Из мезенхимы развиваются мышечные и соединительнотканные элементы простаты. Просветы в простате появляются после рождения, к началу периода полового созревания.

Дифференцировка половых протоков происходит с 9-й недели эмбриогенеза. В это время клетки Сертоли начинают вырабатывать **фактор регрессии мюллеровых протоков (антимюллеров фактор)**, а клетки Лейдига — **тестостерон.**

Антимюллеров фактор к 10-й неделе вызывает дегенерацию мюллеровых протоков. В результате этого в мужском организме остаются только рудименты мюллеровых протоков: верхние их части, дающие начало развитию привеска яичка (appendix testis), и самые нижние части, из которых образуется простатическая маточка — слепой карман в простате, открывающийся в мочеиспускательный канал отверстием на семенном бугорке.

К 14-й неделе под влиянием тестостерона происходит дифференцировка вольфовых протоков: из них образуются придатки яичек, семявыносящие и семявыбрасывающие протоки и семенные пузырьки. Первичные половые клетки под влиянием тестостерона дифференцируются в сперматогонии.

К 12–16-й неделе эмбриогенеза под влиянием ДГТ происходит формирование полового члена и мошонки. Дигидротестостерон образуется в клетках полового бугорка и губно-мошоночных складок из тестостерона под действием 5α-редуктазы. Дефицит этого фермента приводит к дефициту ДГТ и, следовательно, к нарушениям формирования наружных половых органов у мальчиков и установлению женского паспортного пола при рождении.

В процессе онтогенеза происходит различная дифференцировка вольфовых и мюллеровых протоков в зависимости от пола формирующегося плода под действием гормональных факторов и кариотипа. Из вольфовых протоков у плода мужского пола образуются семенные пузырьки, проток придатка, семявыносящие и семявыбрасывающие протоки, а у плода женского пола — придаток яичника, околояичник и гартнеров канал (ductus epoophori longitudinalis). Мюлле-

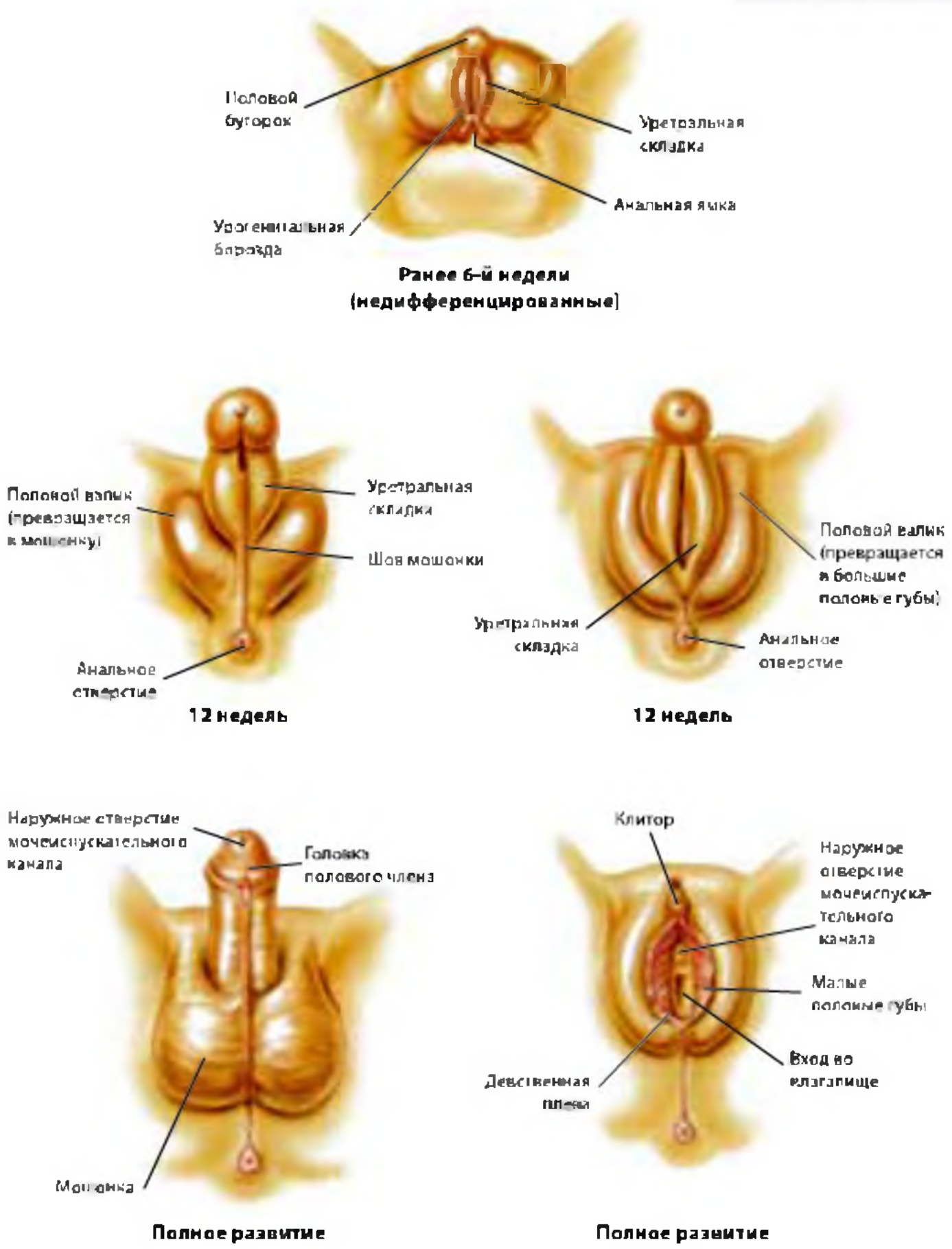


Рис. 7.1. Схема дифференциации половых органов

ровы протоки дают начало развитию маточных труб, матки и влагалища. При этом трубы образуются из неслившихся верхних частей мюллеровых протоков, а матка и влагалище — из слившихся нижних частей. У мужчин же мюллеровы протоки редуцируются и от них остаются только привесок яичка (appendix testis) и простатическая маточка. Таким образом, у мужчин редукции и превращению в рудиментарные образования подвергаются мюллеровы протоки, а у женщин — вольфовы протоки (рис. 7.1).

Опускание яичек. Опускание яичек происходит во второй половине внутриутробного периода. Опускание яичек обеспечивается направляющей связкой — gubernaculum testis, которая представляет собой фиброзный тяж между нижним полюсом яичка и мошонкой. Отсутствие или пороки развития направляющей связки могут быть причиной неопущения яичек в мошонку (крипторхизма).

Необходимым условием для процесса опускания яичек является нормальное морфологическое строение яичек, а также достаточное содержание гонадотропинов, поэтому при наличии крипторхизма необходимо исключить дисгенезию гонад и врожденный гипогонадизм.

Современные теории опускания яичек отмечают важную роль местной иннервации гонад, так как нарушение опускания яичек возникает при недостаточном выделении медиаторов окончаниями бедренно-полового нерва, не достигшего полной зрелости. К причинам крипторхизма относят также нарушение синтеза или действия тестостерона, анатомические преграды на пути опускающегося яичка, а также ослабление тонуса передней брюшной стенки, приводящее к снижению внутрибрюшного давления (экстрофия мочевого пузыря, омфалоцеле, гастросхизис и т.д.). К моменту рождения яички опущены в мошонку у 97,3% доношенных новорожденных и 79% недоношенных. У 99% мальчиков годовалого возраста яички опущены в мошонку.

Допубертатный период

В первые месяцы после рождения концентрации тестостерона, ФСГ, ЛГ в сыворотке значительно повышены. С 6-го месяца уровни тестостерона и гонадотропинов снижаются и вновь повышаются только перед началом полового созревания.

Пубертатный период

В пубертатный период начинается секреция андрогенов — надпочечниковых и тестикулярных, под действием которых происходит формирование вторичных половых признаков.

Секреция надпочечниковых андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-сульфата) под влиянием АКТГ впервые происходит в 7–8 лет (адренархе). Надпочечниковые андрогены являются слабыми андрогенами и определяют в основном подмышечное и лобковое оволосение. Однако для формирования мужского типа лобкового оволосения необходимы тестикулярные андрогены.

Усиление секреции тестостерона в возрасте 9–14 лет свидетельствует о созревании гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

Нормальное начало полового развития и определение его задержки

Нормальное половое развитие у мальчиков начинается с увеличения яичек и мошонки, а также изменения ее цвета и плотности ткани (стадия G2 в 11,2 ± 3 года).

Простым клиническим признаком начала полового развития является увеличение объема яичек до 4 мл в возрасте 11,8 ± 1,8 года (Largo and Prader, 1983). Следовательно, если у мальчика старше 14 лет объем яичек менее 4 мл, необходимо начинать обследование для поиска причины задержки полового созревания (табл. 7.1).

После увеличения объема яичек происходит усиление роста волос на лобке и в подмышечных областях, увеличение полового члена. Во время периода полового созревания проис-

Таблица 7.1

Средние значения объема яичек в разные возрастные периоды
(по Jockenhovel F., 2004)

Возраст (лет)	Средний объем (мл)	Средние стандартные отклонения (мл)	Абсолютные колебания (мл)
10	1,3	1,4 ± 0,5	1–3
11	2,0	2,1 ± 0,9	1–6
12	3,1	3,7 ± 2,1	1–12
13	4,9	5,8 ± 3,5	1–20
14	8,4	9,2 ± 4,5	1 ≥ 25
15	11,9	12,5 ± 4,6	2 ≥ 25
16	14,7	14,5 ± 4,7	4 ≥ 25
17	19,6	18,2 ± 4,7	6 ≥ 25
19	19,9	19,5 ± 4,7	8 ≥ 25

ходит пубертатный скачок роста за счет усиления действия гормона роста под влиянием тестостерона, а также появление волос на лице и мутация голоса.

Поскольку возраст начала полового развития варьирует, у совершенно здоровых мальчиков в возрасте 13–14 лет с равной вероятностью могут присутствовать все признаки пубертата или не быть ни одного из них.

Увеличение длины яичек (более 2,5 см) или их объема более 4 мл по орхидометру Прадера — первый признак начала пубертатного периода.

О задержке полового развития (*pubertas tarda*) у мальчиков говорят в тех случаях, когда половое развитие (увеличение мошонки, яичек и полового члена) не начинается к 14-летнему возрасту.

В клинической практике наиболее признанным методом оценки стадии полового развития мальчиков является шкала полового развития Таннера (табл. 7.2).

Для оценки выраженности гинекомастии при физикальном обследовании мальчиков также чаще всего пользуются градацией степени гинекомастии по Таннеру (табл. 7.3).

При обследовании мальчика с задержкой полового созревания необходимо проводить дифференциальную диагностику между врожденными и приобретенными заболеваниями, связанными со снижением секреции тестостерона (гипогонадизм) и конституциональной задержкой полового развития (КЗПР).

Конституциональная задержка полового развития

КЗПР — самая частая причина отставания. Распространенность КЗПР у мальчиков достаточно высока и составляет 1 : 40.

Причина задержки состоит в запаздывании импульсной секреции ГнРГ, хотя до сих пор неизвестно, какими сигналами индуцируется созревание гипоталамических центров.

Клиническая картина. При КЗПР нередко наблюдается низкорослость (она может наблюдаться и у мальчиков до начала пубертата). Низкорослость — необязательный диагностический

Таблица 7.2

Оценка стадии полового развития мальчиков по Таннеру

Стадия	Половые органы	Оволосение лобка	Объем яичек, см³	Возраст, годы
1	Пенис, яички, мошонка детские	Лобкового оволосения нет	5 ± 3	Препубертат
2	Мошонка, яички увеличиваются, кожа мошонки утолщается, приобретает красноватый цвет	Редкие длинные тонкие волосы у корня пениса	7 ± 3	11,7 ± 1,3
3	Пенис удлиняется, яички и мошонка увеличиваются	Волосы на лобке темнеют, распространяются с корня на лобок	15 ± 6	13,2 ± 0,8
4	Пенис удлиняется, утолщается, формируется головка, кожа мошонки темнеет	Волосы как у взрослых, но не распространяются на внутреннюю поверхность бедер, горизонтальная линия лобка	20 ± 6	14,7 ± 1,1
5	Как у взрослых	Как у взрослых, распространяются на бедра	30 ± 9	15,5 ± 0,7
6	Как у взрослых	То же, и распространение по белой линии живота	30 ± 9	19,3 ± 1,4

Таблица 7.3

Классификация степени гинекомастии по Таннеру

Степень выраженности	Характеристика
1	Возвышение соска над грудью
2	Сосок и ареола слегка приподняты
3	Ареола и сами железы слегка приподняты
4	Ареола и сосок возвышаются над молочной железой
5	Ареола сливается с контурами железы, сосок возвышается над общим контуром железы и ареолы

признак КЗПР. Задержка или остановка полового развития у мальчиков старше 14 лет может отмечаться при любом росте. Костный возраст при КЗПР всегда отстает от хронологического. Могут отмечаться евнухоидные пропорции тела и недостаточное развитие мышечной массы.

Диагностика:

- анамнез;
- построение кривой роста;
- полное физикальное обследование;
- рентгенограмма кистей рук (определение костного возраста) (рис. 7.2);
- гормональное исследование, включающее определение ЛГ, ФСГ, тестостерона, СССГ, пролактина, ТТГ.

Дифференциальная диагностика с гипогонадизмом сложна. В случае гипогонадотропного гипогонадизма, как и КЗПР, базальные уровни гонадотропинов и тестостерона в сыворотке снижены. Снижена и реакция ЛГ и ФСГ в ходе стандартного ГнРГ-теста. Значительное повышение уровня ЛГ в ходе теста является хорошим прогностическим признаком в отношении начала пубертатного периода. Более

Рис. 7.2. Рентгенограммы костей предплечья (*а*) и лучезапястного сустава (*б*) ребенка с открытыми зонами роста

информативным, но очень дорогим и малопригодным для повседневной практики методом дифференциальной диагностики является тест с импульсным введением ГнРГ в течение 36 часов. При КЗПР уровень ЛГ возрастает в большей степени, чем при гипогонадизме.

Лечение. У большинства пациентов с КЗПР половое созревание начинается спонтанно до 20-летнего возраста. Ранее считалось, что терапевтические вмешательства не нужны, требуется лишь психологическое консультирование. Однако в последнее время было показано, что КЗПР приводит не только к психологической травме, но и к развитию остеопении или даже остеопороза, в связи с чем требуется лечение всех форм КЗПР. Препаратами выбора для лечения КЗПР являются андрогенные препараты и/или чХГ. Тестостерона энантат вводится по 250 мг в/м каждые 4 недели. чХГ вводится внутримышечно 2 раза в неделю по 500–1500 ЕД на протяжении 3 месяцев. Такое лечение обеспечивает как развитие вторичных половых признаков, так и пубертатный скачок роста. Также можно применять тестосте-

рона ундеканоат по 40–80 мг/сут перорально. Через 3 месяца после прекращения лечения у большинства пациентов наблюдается спонтанная активация гипоталамо-гипофизарной системы с последующим половым развитием. В противном случае лечение можно повторить.

Если у пациента старше 14 лет после проведенной терапии андрогенами или чХГ не наступило полового развития, необходимо проводить дифференциальную диагностику между КЗПР и гипогонадизмом. В случае обнаружения гипогонадизма показана, в зависимости от его формы, постоянная

Таблица 7.4

Заболевания, приводящие к нарушению синтеза и действия андрогенов

Аномалия	Проявления
Нарушение синтеза тестостерона в яичках	
Недостаточность 20,22-десмолазы	Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм. Синдром потери соли
Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы	Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм. Синдром потери соли
Недостаточность 17α-гидроксилазы (сниженная 17,20-лиазная активность)	Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм
Недостаточность 17α-гидроксилазы (сниженная 17-гидроксилазная активность)	Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм. Артериальная гипертония
Недостаточность 17β-гидроксистероиддегидрогеназы	Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм
Агенезия клеток Лейдига Гипогонадизм	Неполная вирилизация
Нарушения действия андрогенов	
Недостаточность 5α-редуктазы	Неполная вирилизация у новорожденного. Неполная маскулинизация в пубертате. Мужской псевдогермафродитизм
Неполное нарушение связывания андрогенов с рецептором	Неполная вирилизация новорожденного. Задержка или отсутствие адренархе. Синдром Рейфенштейна
Полное нарушение связывания андрогенов с рецептором	Тестикулярная феминизация
Нарушения действия андрогенов на пострецепторном уровне	Неполная вирилизация
Избыточная секреция надпочечниковых андрогенов	
Недостаточность 21-гидроксилазы	Значительная вирилизация у новорожденного женского пола. Синдром потери соли (не всегда)
Недостаточность 11β-гидроксилазы	Значительная вирилизация новорожденного. Артериальная гипертония
Фитоэстрогены, дигоксин и другие токсические вещества во время беременности	Гипоспадия. Нарушение синтеза тестостерона. Задержка полового развития
Ожирение	Нарушения маскулинизации в постпубертате. Бесплодие в постпубертате

заместительная терапия андрогенами и/или чХГ (табл. 7.4).

Клинические проявления нарушений полового развития

Анорхизм

Анорхизм — врожденное отсутствие яичек у ребенка с генотипом 46.XY. Встречается у 3–5% мальчиков с отсутствием яичек в мошонке. Если анорхизм произошел до 9–11-й недели эмбриогенеза, фенотип у ребенка женский (в отсутствие тестостерона мужские половые органы не развиваются). Если происходит внутриутробная атрофия уже образовавшихся яичек на поздних сроках беременности, то фенотип новорожденного в этом случае мужской, но отмечается микропения (рис. 7.3).

Ведение ребенка зависит от выбранного паспортного пола (с 14 лет постоянная заместительная терапия эстрогенами у пациентов с женским паспортным полом или андрогенами — с мужским).

Рис. 7.3. Пациент Ф., 1 год 2 мес. Врожденный анорхизм, микропенис – до операции (*а*); состояние после комплексного лечения (*б*)

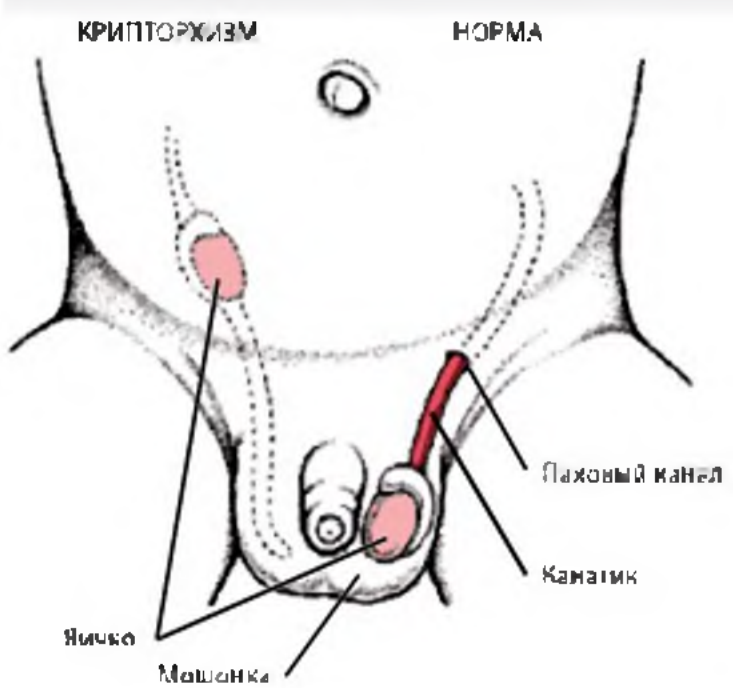


Рис. 7.4. Патофизиологический механизм крипторхизма

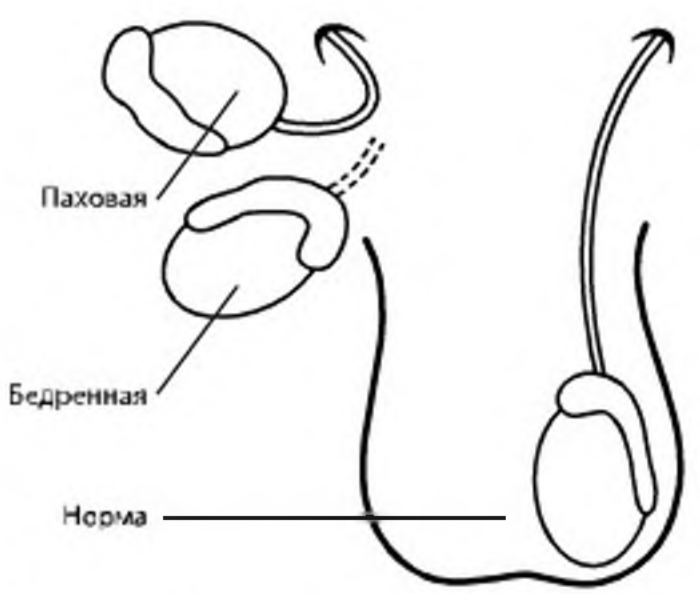


Рис. 7.5. Формы эктопии яичка

Крипторхизм

Крипторхизм — неопущение яичка или обоих яичек в мошонку (рис. 7.4).

Частота. Встречается у 3% доношенных и 21% недоношенных новорожденных к моменту рождения. В большинстве случаев яичко самопроизвольно опускается в мошонку, и к первому году жизни крипторхизм сохраняется только у 0,9–1% мальчиков.

Этиология. К развитию крипторхизма приводит дефицит ЛГ или тестостерона у плода или новорожденного либо недостаточное поступление ХГ из плаценты. Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы могут быть врожденными или приобретенными. Кроме гормональных факторов имеют значение анатомические дефекты, такие, как грыжи, спайки, сужения пахового кольца и другие.

Патоморфология. В неопустившихся яичках нередко уменьшено число сперматогониев, нарушена структура извитых семенных канальцев, а ко 2–3-му году жизни могут появляться склеротические изменения ткани яичка.

От крипторхизма следует отличать **эктопию яичка** — аномалию расположения яичка (рис. 7.5). При эктопии яичко располагается не в мошонке, а под кожей соседних анатомических областей (промежность, медиальная поверхность бедра, передняя брюшная стенка, лобок, дорсальная поверхность полового члена, бедренный канал. Лечение всегда хирургическое.

Сопутствующие заболевания. Крипторхизм чаще бывает изолированным, но может являться компонентом наследственных или приобретенных синдромов (Нунан, Корнелии де Ланге, Прадера—Вилли, Лоренса—Муна—Барде—Бидля, Аарскога). Двусторонний крипторхизм встречается при гипопитуитаризме и вторичном гипогонадизме.

Необходимо помнить, что нередко наблюдается сочетание крипторхизма с пахово-мошоночными грыжами. Такое сочетание, а также ущемление яичка в грыжевом мешке является однозначным показанием для хирургического вмешательства в целях сохранения жизнеспособности яичка.

Диагностика. При отсутствии яичек в мошонке у новорожденного с фенотипическим мужским полом следует исключить, прежде всего, псевдогермафродитизм при кариотипе 46,XX и анорхизм. При истинном крипторхизме уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона находятся в пределах нормы, а для анорхизма характерны повышение уровней ФСГ и ЛГ и низкий уровень тестостерона, а также отрицательные пробы с чХГ. Для выявления яичек используют УЗИ, радиоизотопные исследования, иногда КТ и МРТ, эксплоративно-диагностическую ревизию паховых каналов или брюшной полости.

Принципы лечения крипторхизма. До 9–12-месячного возраста применяют выжидательную тактику, поскольку яички в этот период могут самопроизвольно опуститься в мошонку.

Медикаментозное лечение — первый этап лечения больных без анатомических дефектов паховомошоночной области (грыжи, завороты, экопии яичка), а также при двустороннем крипторхизме. Медикаментозное лечение крипторхизма проводится чХГ, который назначают внутримышечно по 250–1000 ЕД (в зависимости от возраста ребенка) 2 раза в неделю в течение 5 недель. чХГ вызывает опускание яичек у 50% больных. При неэффективности первого курса через 3–4 мес. курс чХГ можно повторить.

Хирургическое лечение проводится в обязательном порядке, если к 2-летнему возрасту медикаментозное лечение не привело к опусканию яичек. Терапия чХГ повышает эффективность операции и снижает риск рецидива, поскольку ведет к удлинению семенного канатика. Операция абсолютно показана при завороте яичка, ущемлении яичка, сочетании крипторхизма с паховомошоночной грыжей, а также при эктопии яичка. В этих случаях операция выполняется без предшествующего медикаментозного лечения, в ряде случаев по срочным или экстренным показаниям.

Осложнения и прогноз. У пациентов с двусторонним крипторхизмом в анамнезе во взрослом состоянии нередко наблюдаются нарушения сперматогенеза. Прогноз зависит от сроков хирургического низведения яичка. Если операция проведена поздно (в 7–12 лет), то риск бесплодия составляет 60–75%. При одностороннем крипторхизме, а также у детей, перенесших орхипексию до 2-летнего возраста, риск бесплодия ниже. По данным некоторых авторов, у 12% больных с неоперированным крипторхизмом развиваются злокачественные герминогенные опухоли яичка (чаще всего семинома).

Синдром малого полового члена

Малый половой член — аномалия полового члена, при которой его длина более чем на 2,5 стандартных отклонения меньше средней длины полового члена здоровых мальчиков соответствующего возраста (табл. 7.5 и 7.6).

Этиология. Рост полового члена зависит от уровня тестостерона. Главным регулятором синтеза тестостерона после 13-й недели эмбриогенеза является ЛГ, а ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига.

К малому половому члену приводят:

- Врожденный дефицит гонадотропинов.
- Врожденные аномалии ЦНС (голопрозэнцефалия, дефекты срединных структур мозга, септооптическая дисплазия, аплазия гипофиза).

Таблица 7.5

Размеры гениталий в зависимости от возраста
(Winter J.S.D., Faiman C.: Pediatr. Res. 1972; 6: 126)

Возраст	Длина полового члена в норме (см)	Длина яичка в норме (см)
2 года	2,7 ± 0,5	1,4 ± 0,4
2,1–4 года	3,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4
4,1–6 лет	3,9 ± 0,9	1,5 ± 0,6
6,1–8 лет	4,2 ± 0,8	1,8 ± 0,3
8,1–10 лет	4,9 ± 1,0	2,0 ± 0,5
10,1–12 лет	5,2 ± 1,3	2,7 ± 0,7
12,1–14 лет	6,2 ± 2,0	3,4 ± 0,7
14,1–16 лет	8,6 ± 2,4	4,1 ± 1,0
16,1–18 лет	9,9 ± 1,7	5,0 ± 0,5
18,1–20 лет	11,0 ± 1,1	5,0 ± 0,3
20,1–25 лет	12,4 ± 1,6	5,2 ± 0,6

Таблица 7.6

Длина полового члена в норме и при микропенисе (по D. Smith, 2004)

Возраст	Длина пениса в норме X ± сигма (см)	X – 2 сигмы (микропения) (см)
4–5 лет	5,7 ± 0,9	менее 3,5 см
5–6 лет	6,0 ± 0,9	3,8
6–7 лет	6,1 ± 0,9	3,9
7–8 лет	6,2 ± 1,0	3,7
8–9 лет	6,3 ± 1,0	3,8
9–10лет	6,3 ± 1,0	3,8
10–11 лет	6,4 ± 1,1	3,7
Взрослые	13,3 ± 1,6	9,3

- Прием гидантоинов (фенитоин) беременной женщиной.
- Частичная резистентность к андрогенам.
- Врожденный первичный гипогонадизм (в том числе анорхизм).
- Дефицит 5α-редуктазы.
- При неустановленной причине говорят об идиопатической микропении.

Лечение. Имеются противоречивые данные об обоснованности и эффективности коротких курсов АЗТ (показания к АЗТ находятся в стадии рассмотрения) у детей с малым половым членом. Тем не менее, назначают инъекционные препараты тестостерона (тестостерона энантат) по 25 мг внутримышечно 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Такое лечение иногда позволяет увеличить длину полового члена у грудных детей и детей младшего возраста до возрастной нормы и избежать психологической травмы в старшем возрасте. Следует отметить, что у детей с микропенисом на фоне врожденного гипогонадизма в любом возрасте эффективна АЗТ препаратами эфиров тестостерона.

В любом возрасте лечение врожденного гипогонадизма приводит к увеличению размеров полового члена. Если у мужчины нормальный уровень тестостерона или приобретенный постпубертатный гипогонадизм, т.е. половой

Рис. 7.6. Двусторонняя пубертатная гинекомастия у мальчика 16 лет (собственное наблюдение)

член уже достиг своего генетически запрограммированного размера, то андрогенотерапия не приводит к его дальнейшему росту.

Прогноз благоприятный при врожденном гипогонадизме.

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мальчиков

Различают физиологическую и патологическую гинекомастию у мальчиков, а также, в зависимости от сроков возникновения — допубертатную, пубертатную и постпубертатную, а также персистирующую изолированную или сочетанную гинекомастию у юношей старше 16–18 лет. В период пубертата до 70% мальчиков испытывают дискомфорт (большей частью, психологический), связанный с некоторым увеличением размеров молочных желез (физиологическая пубертатная гинекомастия) (рис. 7.6). Однако в подавляющем большинстве случаев эта гинекомастия самопроизвольно разрешается по окончании пубертата и специального лечения не требует (только беседа с мальчиком и его родителями о сущности и благоприятном прогнозе данного транзиторного состояния).

Гинекомастия, сохраняющаяся после окончания пубертатного периода (персистирующая гинекомастия) или возникшая впервые после периода полового созревания, рассматривается как патологическая (в частности, при синдроме Клайнфельтера, эстрогенсекретирующих опухолях яичка и надпочечников, приеме некоторых медикаментов и т.д.) и требует проведения определенного комплекса диагностических мероприятий.

В зависимости от образующей гинекомастию ткани различают также истинную (железистую) гинекомастию и ложную гинекомастию (псевдогинекомастию, или липомастию), например, при ожирении.

Физиологическая гинекомастия:
- У новорожденных.
- В пубертатном периоде.

Патологическая гинекомастия:
- Дефицит андрогенов. Биохимические признаки: снижение уровня тестостерона крови, повышение уровня ЛГ крови, нормальные или повышенные уровни эстрогенов в крови с нарушением отношения «эстрогены/андрогены» в сыворотке:
  — синдром Клайнфельтера,
  — анорхизм,
  — нарушение синтеза или секреции тестостерона,
  — приобретенный гипогонадизм.
- Резистентность к андрогенам (синдром Рейфенштейна).
- Эстрогенсекретирующие опухоли (яички, надпочечники).
- ХГ-секретирующие опухоли (печень, ЦНС, яички).
- Лекарственные средства:
  — эстрогены, ХГ, кломифен;
  — спиронолактон, циметидин, кетоконазол, метронидазол, флутамид;
  — сердечные гликозиды, фенотиазины, трициклические антидепрессанты;
  — метилдофа, ингибиторы АПФ;
  — наркотики (марихуана, героин).
- Идиопатическая гинекомастия (причина не установлена).
- После травмы, тяжелого заболевания или при возобновлении питания после голодания.

План обследования мальчиков с патологической гинекомастией:
- Анамнез, осмотр, пальпация молочных желез.
- Выявление признаков неполной маскулинизации говорит о резистентности к андрогенам или нарушении синтеза тестостерона.
- При увеличении одного яичка необходимо исключить опухоль (пальпация, УЗИ, маркеры рака яичка: раково-эмбриональный антиген, фракции ЛДГ, уровень чХГ).
- При подозрении на синдром Клайнфельтера обязательно кариотипирование (определение полового хроматина в соскобе со слизистой щеки).
- Лабораторная диагностика (тестостерон общий, эстрадиол, пролактин, ЛГ, ФСГ, β-субъединица ХГ).

Лечение. При пубертатной гинекомастии медикаментозное лечение нецелесообразно. Необходима беседа с подростком и его родителями о том, что это преходящее состояние, которое обычно длится несколько месяцев — у 27 % подростков сохраняется на протяжении 2 лет, а всего у 7,5 % на протяжении 3 лет.

Медикаментозное лечение показано только в следующих случаях:
- Пубертатная гинекомастия сохраняется на протяжении 3 лет и более.
- Подросток и его родители настаивают на лечении.
- Стойкая идиопатическая гинекомастия у ребенка препубертатного возраста.

Медикаментозное лечение в этих случаях проводится препаратами дигидротестостерона (Андростанолон в виде накожных аппликаций по 125 мг в водно-спиртовом геле 2 раза в сутки в течение 1–4 мес.) или ингибиторами ароматазы — Тестолактон по 150 мг 3 раза в сутки внутрь или анастрозол (Аримидекс) по 1 мг/сут. Отдаленные результаты применения этих препаратов, как и их эффективность, в рандомизированных слепых исследованиях не контролировали.

Хирургическое лечение показано, если после окончания пубертатного периода гинекомастия сохраняется, а медикаментозное лечение неэффективно. Проводится иссечение железистой и жировой ткани молочных желез.

При псевдогинекомастии обычно выполняют липосакцию.

Задержка полового развития

Задержка полового развития у мальчиков — это отсутствие признаков полового созревания после 14 лет (средний возраст начала полового созревания плюс 2 стандартных отклонения).

Этиология и классификация. Конституциональная задержка роста и полового развития (из-за низкого уровня ЛГ, ФСГ и тестостерона половое развитие начинается в 14 лет и позже, см. выше).

Хронические системные заболевания:

- ХПН,
- муковисцидоз,
- целиакия,
- бронхиальная астма,
- хронические воспалительные заболевания кишечника,
- гипотиреоз,
- нервная анорексия (из-за нарушения импульсации гонадолиберина).

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм:

- синдром Клайнфельтера,
- синдром Нунан,
- вирусный орхит (вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки, ЕСНО-вирусы),
- противоопухолевые средства (особенно алкилирующие агенты и метилгидразины),
- облучение яичек.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм:

- изолированный дефицит гонадотропинов и синдром Кальмана (в сочетании с аносмией или гипосмией);
- синдром Паскулиани (синдром фертильного евнуха) — изолированный дефицит ЛГ с сохраненным ФСГ;
- идиопатический гипопитуитаризм (врожденный дефицит гормонов аденогипофиза при сохранной функции нейрогипофиза — с тяжелой гипогликемией, гипонатриемией, гепатопатией, микропенией вследствие родовой травмы и гипоксии, 50–60% случаев);
- поражения ЦНС (опухоли, инфекция (менингит, энцефалит), аплазия или гипоплазия гипофиза, гидроцефалия, септооптическая дисплазия, черепно-мозговая травма, гипоплазия зрительных нервов);
- облучение ЦНС при лейкозах и опухолях головного мозга (нарушается секреция СТГ, гонадотропинов и АКТГ), доза выше 45 Гр приводит к апитуитаризму;
- синдром Прадера—Вилли и Лоренса—Муна—Барде—Бидля;
- большая талассемия и гемохроматоз.

Обследование показано подросткам 14 лет и старше, если отсутствуют признаки полового развития.

1. **Анамнез** (хронические системные заболевания, неврологические нарушения, аносмия или гипосмия, гепатит новорожденных, гликемия грудного возраста, случаи задержки роста и развития у родственников).
2. **Осмотр, физикальное и неврологическое исследование:**

- Нарушение полей зрения, нистагм, микрофтальмия, гипоплазия зрительных нервов характерны для септооптической дисплазии.
- Пигментная дегенерация сетчатки, полидактилия, умственная отсталость и ожирение характерны для синдрома Лоренса—Муна—Барде—Бидля.
- Микропения (менее 2,5 см) характерна для дефицита гонадотропинов во внутриутробном периоде, анорхии, дефицита 5α-редуктазы.

3. **Лабораторная и инструментальная диагностика:**
- Обязательное определение в крови уровней ФСГ, ЛГ, тестостерона, пролактина, ТТГ.
- Определение костного возраста по рентгенограмме левой кисти и запястья (см. рис. 7.2).
- Рентгенография черепа, МРТ и КТ мозга и черепа.
- Функциональные печеночные и почечные пробы.
- Денситометрия.

4. **Цитогенетическое исследование** (при синдроме Клайнфельтера и других хромосомных болезнях).

При подозрении на гипопитуитаризм:
- для подтверждения дефицита СТГ проводят гипогликемическую пробу с аргинином и инсулином;
- для подтверждения дефицита ЛГ и ФСГ — пробу с гонадолиберином.

Проводится дифференциальная диагностика изолированного дефицита гонадотропинов и КЗПР (табл. 7.7).

Лечение. Современные подходы к лечению нарушений полового развития у мальчиков представлены в табл. 7.8.

Таблица 7.7

Дифференциальная диагностика изолированного дефицита гонадотропинов и КЗПР

Критерий	Изолированный дефицит гонадотропинов	КЗПР
Скорость роста и рост	Нормальные рост и скорость роста	Характерна низкорослость
Гормональные данные	Снижены базальные уровни ЛГ и ФСГ, гормоны аденогипофиза в норме. Проба с синтетическим аналогом гонадолиберина (нафарелином): после однократной инъекции нафарелина уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона повышаются незначительно	Снижены базальные уровни ЛГ и ФСГ, гормоны аденогипофиза в норме. Проба с синтетическим аналогом гонадолиберина (нафарелином): после однократной инъекции нафарелина уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона значительно повышаются
Базальный уровень пролактина	У большинства больных низкий и не возрастает либо растет незначительно после стимуляции тиролиберином	Обычно нормальный или слегка снижен и значительно возрастает после введения тиролиберина
Ночные выбросы ЛГ и ФСГ, определяемые с помощью иммуноферментного анализа при частом взятии крови в ночное время	Нет ночных выбросов. На практике обычно невозможно провести тест	Имеются ночные выбросы. На практике обычно невозможно провести тест

Преждевременное половое развитие

Преждевременное половое развитие (ППР) — это появление некоторых или всех вторичных половых признаков у мальчиков младше 9 лет. Серьезное осложнение ППР — низкорослость, так как из-за быстрого созревания скелета преждевременно закрываются эпифизарные зоны роста.

Классификация и этиология. Выделяют истинное и ложное ППР.

Таблица 7.8

Современные подходы к лечению нарушений полового развития у мальчиков

Варианты задержки полового развития	Рекомендуемые схемы лечения
Конституциональная задержка полового развития	**А.** При преимущественном отставании в росте назначают анаболические стероиды (оксандролон) внутрь по 1,25–2,5 мг на ночь в течение 3–4 мес. Можно назначить более длительный курс меньшими дозами (0,05 мг/кг/сут). Такое лечение ускоряет рост и позволяет избежать низкорослости. **Б.** Для индукции полового созревания допускается назначение препаратов тестостерона короткими курсами (тестостерона энантат по 100 мг в/м 1 раз в месяц в течение 3 мес.). При необходимости через 3–4 мес. курс можно повторить. Такое лечение умеренно стимулирует рост и «запускает» в течение ближайшего года нормальное половое развитие. В качестве альтернативы можно применять Омнадрен-250, Сустанон-250, препараты чХГ, перорально тестостерона ундеканоат (Андриол) в течение такого же срока (3 мес.)
Подростки с гипогонадизмом	Заместительная терапия тестостероном для стимуляции полового развития. Лечение начинают с 14 лет. Назначают эфиры тестостерона (Тестэнат) по 50 мг в/м 1 раз в 4 недели, затем повышают дозу на 50 мг каждые 6 мес. до 200 мг 1 раз в 2–3 нед.
Профилактика и лечение бесплодия при вторичном гипогонадизме	Такой курс проводят препаратами гормонов гипофиза или гонадорелином (импульсный режим) подросткам старше 14 лет и молодым мужчинам. **А.** Человеческий ХГ назначают по 1000 ЕД в/м 2 раза в неделю на протяжении 2–3 лет. Человеческий ХГ вызывает умеренное увеличение объема яичек. Для индукции сперматогенеза может потребоваться менотропин (менопаузальный гонадотропин), который назначают в течение 2-го и 3-го года лечения ХГ. Сейчас есть синтетические и рекомбинантные формы менотропинов. **Б.** Гонадорелина ацетат импульсно каждые 90 мин п/к или в/в с помощью программируемого носимого дозатора. Дозатор выбрасывает 5 мкг препарата каждые 90 мин на протяжении 7 сут. Интервал между курсами 3 нед. Такой метод лечения самый физиологический, но и в то же время самый дорогостоящий и технически сложный
Сочетанный дефицит СТГ и гонадотропинов	Вначале проводят заместительную терапию соматотропином. Когда костный возраст достигнет 12 лет, начинают стимуляцию полового развития (чХГ или тестостерон)

Истинное ППР — ранняя активация импульсной секреции гонадолиберина, гиперсекреция гонадолиберина, автономная гиперсекреция гонадотропинов, нарушение регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе. *Оно всегда полное* (как вирилизация, так и стимуляция сперматогенеза).

Идиопатическое истинное ППР, причина не устанавливается у 10–20% мальчиков и 70% девочек.

1. Заболевания ЦНС — самая частая причина ППР:
   - опухоли (глиома, эпендимома, астроцитома, дисгерминома, тератома);
   - гамартома гипоталамуса;
   - черепно-мозговая травма;
   - инфекция;
   - гидроцефалия;
   - аномалии развития черепа и головного мозга (септооптическая дисплазия).
2. Первичный гипотиреоз (редкая причина ППР с неизвестным патогенезом).

3. Вирилизирующие заболевания (протекающие с гиперсекрецией андрогенов).
4. Позднее начало лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников кортикостероидами.

Ложное ППР (обусловлено автономной гиперсекрецией андрогенов или ХГ). *Оно неполное* (не сопровождается стимуляцией сперматогенеза, за исключением семейного тестостеронового токсикоза).

1. Вирилизирующие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (самая частая причина ложного ППР: недостаточность 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы).
2. Рак надпочечников (у детей редко).
3. Андрогенсекретирующие опухоли яичка (лейдигома, аренобластома, сертолиома, эктопическая ткань надпочечника в яичке).
4. ХГ-секретирующие опухоли (гепатобластома, забрюшинные и герминогенные опухоли головного мозга у 4 % мальчиков с ППР).
5. Избыточная секреция надпочечниковых андрогенов (изолированное преждевременное адренархе) — появление лобкового или подмышечного оволосения у мальчика 5–6 лет без увеличения полового члена и ускорения роста. Если нет другой патологии, половое развитие завершается в нормальные сроки.
6. Конститутивная гиперсекреция тестостерона (семейный тестостероновый токсикоз) — гонадотропиннезависимое ППР из-за избыточной нерегулярной секреции тестостерона на фоне гиперплазии клеток Лейдига. Это аутосомно-доминантное заболевание, при котором мутантные Т-рецепторы активируются в отсутствие ЛГ.
7. Лечение андрогенами (например, при апластической анемии на фоне терапии тестостероном ускоряется рост и увеличивается половой член).

Обследование больных с ППР:

- **Анамнез** (сроки ускорения роста и половых органов, появления запаха пота, лобкового оволосения, жирности кожи, сальности волос). Неврологический анамнез.
- **Осмотр и физикальное исследование** (рост, масса тела, стадия полового развития по Таннеру, уровень АД, неврологический осмотр, офтальмоскопия). Если половой член увеличился, а яички — нет, следует заподозрить ложное ППР (неправильный пубертат).
- **Лабораторная диагностика** (уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ, проба с гонадолиберином) — позволяет отличить истинное ППР от ложного, но не выявляет причину; по показаниям — исследование функции щитовидной железы и секреции надпочечниковых гормонов.
- **Инструментальная диагностика** — определение костного возраста и проведение КТ/МРТ черепа всем больным с подозрением на истинное ППР; КТ надпочечников.
- При выявлении у больного с ППР новообразования ЦНС, локализованного по средней линии, определяют уровни α-фетопротеина и β-субъединицы ХГ в сыворотке и спинномозговой жидкости, чтобы исключить герминогенную опухоль.

Лечение. Современные подходы к лечению ППР у мальчиков представлены в табл. 7.9.

Таблица 7.9.

Современные подходы к лечению ППР у мальчиков

Тип ППР	Характер лечебных мероприятий
Истинное ППР	Цель лечения — подавление импульсной секреции ЛГ и ФСГ. Ранее для этого использовали медроксипрогестерона ацетат и ципротерона ацетат. Эти препараты тормозят половое созревание, но не препятствуют ускоренному окостенению скелета, поэтому может сформироваться низкорослость. В связи с этим в последнее время используют синтетические аналоги гонадолиберина, которые блокируют ППР и предупреждают низкорослость. Аналоги гонадолиберина вызывают десенситизацию рецепторов гонадолиберина на гонадотропных клетках аденогипофиза и тем самым подавляют импульсную секрецию ЛГ и ФСГ. Различают: ● препараты короткого действия (деслорелин по 4 мкг/кг, в/м, 1 раз в сутки на ночь, бусерелин интраназально по 1800 мкг/сут. в 2 приема, нафарелина ацетат интраназально 1200–1600 мкг/сут в 2 приема) курсом 6–12 мес.; ● пролонгированные препараты (в виде суспензии микрокапсул: лейпрорелина ацетат 300 мкг/кг в/м 1 раз в 28 дней, триптoрелина ацетат 60–100 мкг/кг в/м 1 раз в 28 дней). Если причина истинного ППР — диагностированное заболевание ЦНС, то необходимо и его лечение на фоне терапии аналогами гонадолиберина. Наиболее частая причина — гамартома гипоталамуса. Она растет медленно, не вызывает тяжелых неврологических нарушений. Хирургическое удаление ее необязательно. Симптоматическое лечение при гамартоме включает противосудорожные средства
Ложное ППР	● Если ложное ППР проявляется как изолированное преждевременное адренархе, лечение не требуется. ● При гормонально-активных опухолях показано хирургическое вмешательство. ● Больным с врожденной гиперплазией коры надпочечников назначают заместительную терапию кортикостероидами. ● При лейдигоме показана орхиэктомия. ● Облучение при внутричерепных герминогенных опухолях. ● При спровоцированном на фоне ложного ППР раннем созревании скелета и появлении признаков истинного ППР (даже при правильном лечении) у части больных показаны аналоги гонадолиберина
Семейный тестостероновый токсикоз	Назначают медроксипрогестерона ацетат 100–150 мг в/м 1 раз в 2 недели. Хороший эффект оказывает кетоконазол (противогрибковый препарат, подавляющий синтез тестостерона) внутрь по 200 мг каждые 8 часов. Если во время лечения кетоконазолом повышаются уровни гонадотропинов, добавляют аналоги гонадолиберина. Для кратковременного подавления секреции тестостерона назначают комбинацию спиронолактона (1 мг/кг внутрь, каждые 12 часов) и ингибитора ароматазы (тестолактона) по 5 мг/кг внутрь, каждые 6 часов, дозу постепенно увеличивают до 10 мг/кг

Если бы человек был лишен инстинкта размножения и всех духовных благ отсюда вытекающих, то из его жизни исчезла бы вся поэзия и, быть может, также все нравственное развитие.

Мадслей, 1873

VIII Мужское бесплодие

Бесплодие — это неспособность сексуально активной, не применяющей контрацептивных средств пары достигнуть беременности в течение одного года.

(ВОЗ, 1995)

Примерно у 25% семейных пар беременность не наступает в течение одного года супружеской жизни. Из них 15% лечатся по поводу бесплодия, но все же не менее 5% семейных пар так и остаются бесплодными.

На долю мужского фактора, по статистике, приходится примерно 40% причин бесплодного брака и предполагается, что данный процент будет увеличиваться, поскольку в последние десятилетия у мужчин наблюдается необъяснимое прогрессивное снижение числа сперматозоидов в эякуляте (рис. 8.1).

Около 40% составляет женское бесплодие и 20% — смешанное бесплодие. Это означает, что примерно 6–8% женатых мужчин являются бесплодными.

Прогностические факторы при бесплодии:

- Длительность бесплодия.
- Первичное или вторичное бесплодие.
- Результаты анализа семенной жидкости (эякулята).

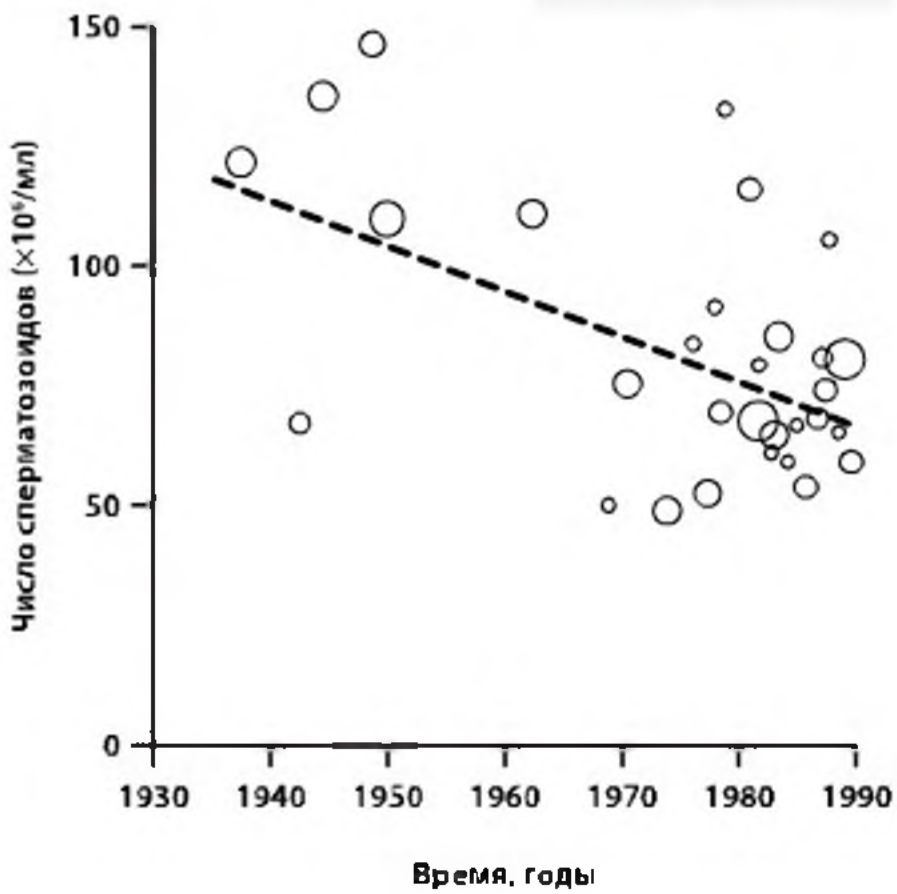


Рис. 8.1. Уменьшение количества сперматозоидов у здоровых мужчин за 60 лет XX в.

- Возраст и статус плодовитости пациента.

Диагноз мужского бесплодия ставится на основании данных анамнеза и данных спермограммы (показатели нормальной спермограммы приведены ниже). Во всех случаях необходимо одновременное обследование партнерши, так как, по данным ВОЗ, у одной из четырех пар, консультирующихся по поводу бесплодия в браке, имеются нарушения плодовитости обоих партнеров.

Этиология мужского бесплодия

По имеющимся данным, в настоящее время обращаемость мужчин молодого и среднего возраста по поводу бесплодия в России составляет 47 на 100 000 человек мужского населения (Аполихин О.И., 2007). При этом примерно в 50% случаев причиной бесплодия являются урологические заболевания, которые достаточно эффективно лечатся. Речь идет о таких заболеваниях, как варикоцеле, ЗППП и инфекции придаточных половых желез (простатиты, везикулиты, эпидидимоорхиты). Инфекции сопровождаются повышением уровня антиспермальных антител, которые являются причиной иммунологического бесплодия.

Во всех случаях мужского бесплодия необходимо постараться найти его причину. Основные причины мужского бесплодия приведены в табл. 8.1. Достаточно часто найти причину не удается, тогда говорят об идиопатическом бесплодии.

Варикоцеле — варикозное расширение вен лозовидного сплетения мошонки (рис. 8.2). Встречается в популяции мужчин молодого возраста примерно в 0,5–10% случаев, однако частота его выявления при бесплодии достигает 40%. Левостороннее идиопатическое варикоцеле встречается в 80% случаев, правостороннее и двустороннее — примерно в 10% случаев каждое (рис. 8.3).

Таблица 8.1

Основные причины мужского бесплодия

Тестикулярные причины	● Крипторхизм. ● Орхит (вирусный). ● Перекрут яичка. ● Цитостатическая, цитотоксическая терапия (химиотерапия). ● Лучевая терапия. ● Генетические причины (синдром Клайнфельтера, Y-делеция). ● Гипергонадотропный гипогонадизм. ● Резистетность к андрогенам
Гипоталамо-гипофизарные причины	● Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный). ● Гиперпролактинемия. ● Болезни гипофиза (аденома, инфекции)
Посттестикулярные причины (обструкция семявыносящих путей и инфекционно-воспалительные заболевания придаточных половых желез)	● Врожденная аплазия придатка яичка и/или семявыносящего протока. ● Мюллеровы кисты простаты. ● Врожденная и приобретенная обструкция придатка яичка. ● Обструкция семевыносящих протоков после операций на мошонке и паховых областях. ● Инфекционно-воспалительные процессы мочеполовой системы (простатит, инфекции половых органов)
Иммунологические причины	● Антиспермальные антитела
Лекарственные препараты, экологические факторы, стресс	● Алкоголь. ● Курение (более 20 сигарет в день). ● Алкилированные агенты (цитостатики). ● Мышьяк. ● Аспирин, НПВС (большие дозы). ● Кофеин. ● Циметидин. ● Колхицин. ● Пестициды. ● Диэтилстильбэстрол. ● Свинец. ● Ингибиторы МАО. ● Марихуана. ● Прогестин. ● Нитрофурантоин. ● Фенитоин. ● Спиронолактон. ● Кетоконазол. ● Сульфасалазин. ● Тестостерон (в высоких концентрациях). ● Антибиотики. (D.M. Nadell et al., 2006)
Варикоцеле	Варикозное расширение вен семенного канатика
Сексуальные проблемы и/или эякуляторные дисфункции	● Эректильная дисфункция. ● Ретроградная эякуляция. ● Анэякуляторный феномен и задержка эякуляции
Идиопатическое бесплодие	Причины не установлены

Исследования влияния варикоцеле на репродуктивную функцию мужчин проводятся давно, и в настоящее время четко сформулированы диагностические критерии данной патологии и, самое главное, показания к оперативному лечению, которое включает около 120 предложенных в разные

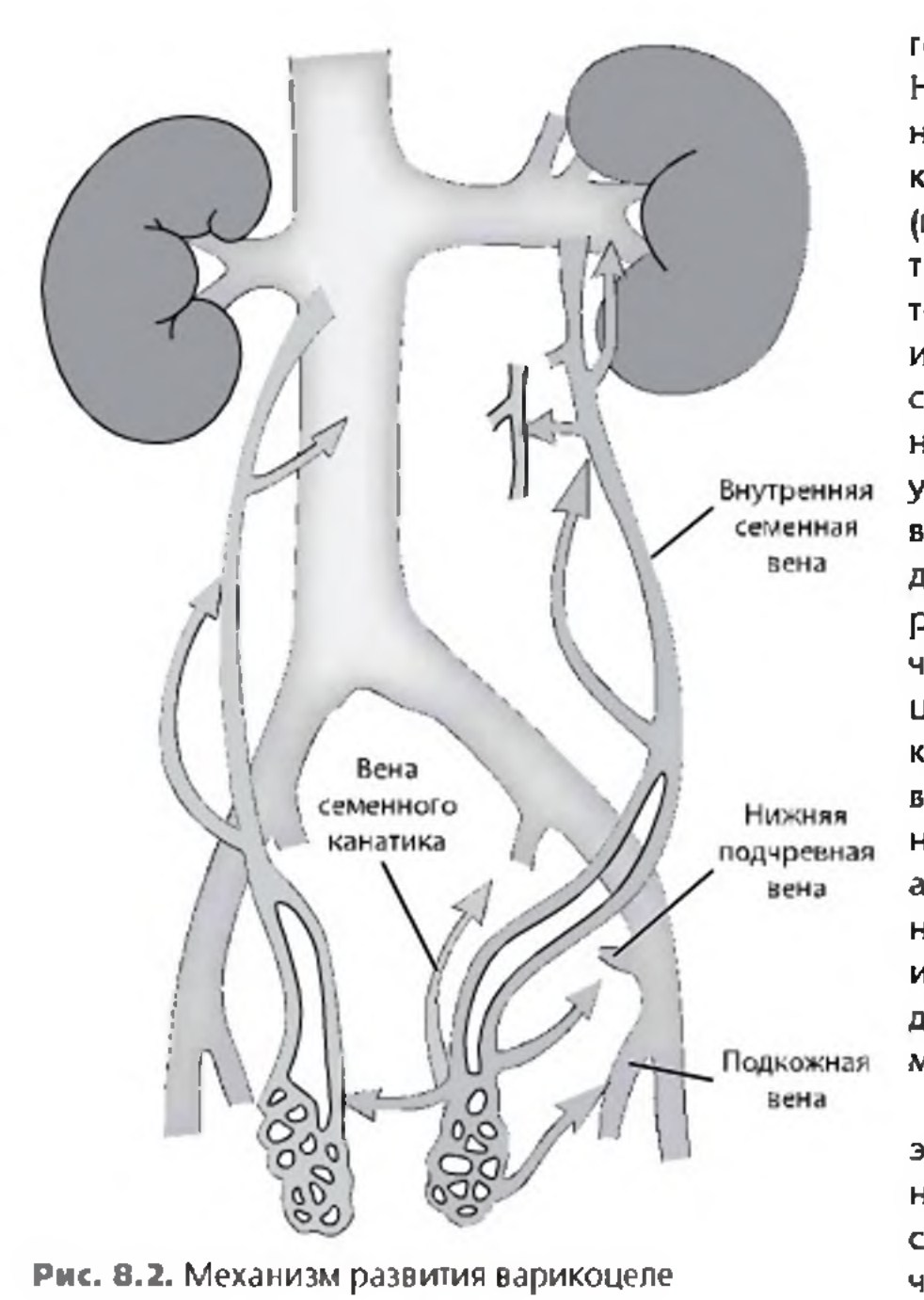


Рис. 8.2. Механизм развития варикоцеле

Рис. 8.3. Варикозное расширение вен левой половины мошонки у пациента с бесплодием

годы вариантов операции. Не вызывает сомнения факт негативного влияния варикоцеле на сперматогенез (перегрев мошонки, гипоксия ткани яичка, нарушение гематотестикулярного барьера с индукцией выработки антиспермальных антител, астенозооспермия и т. д.), поэтому у мужчин с бесплодием и варикоцеле, при исключении других причин бесплодия, рекомендуется хирургическое лечение варикоцеле. Другими показаниями к оперативному лечению варикоцеле являются мошоночные боли и признаки атрофии яичка. Пациенты с неосложненным варикоцеле и отсутствием бесплодия должны находиться под динамическим наблюдением.

Оценку фертильности эякулята после оперативного лечения варикоцеле следует проводить не ранее, чем через 3 мес. (полный цикл законченного сперматогенеза). Улучшение показателей эякулята у большинства пациентов происходит, как правило, в течение 6–12 мес. после операции. Но у ряда пациентов улучшения сперматогенеза после оперативного лечения не наступает. Ряд авторов рекомендует после варикоцелэктомии назначать сосудистые, венотонические и антиоксидантные препараты на срок не менее 3–6 мес. для более быстрого восстановления сперматогенного эпителия.

Еще одной распространенной причиной нару-

шения фертильности являются **хронические инфекции придаточных половых желез** (простатиты, везикулиты, эпидидимиты). Секрет семенных пузырьков обеспечивает до 60–70% объема жидкой части эякулята, а секрет простаты, соответственно, 30–40%. Нарушения физико-химических свойств семенной плазмы — среды обитания сперматозоидов, закономерно приводит к патозооспермии, чаще всего в виде астенозооспермии или индукции «ложных» антиспермальных антител, ассоциированных с инфекцией.

Интенсивное комплексное лечение инфекции половых желез способно привести к улучшению фертильности эякулята у бесплодного мужчины, но необходимо помнить о токсическом действии антибиотиков, поэтому оценку эякулята следует проводить не ранее, чем через 3 месяца после их отмены.

Роль **ЗППП** в этиологии бесплодия у мужчин не вполне ясна. Однако доказанная способность некоторых возбудителей ЗППП (**хламидии, трихомонады, гоннококки**) вызывать иммобилизацию сперматозоидов делает необходимым этапом диагностики и лечения бесплодных мужчин выявление и санацию половых путей от данных возбудителей при их наличии. Кроме того, показано, что хламидии, трихомонады и гонококки вызывают воспаление простаты (рис. 8.4), а также острые и хронические эпидидимиты.

Общеизвестно, что длительный воспалительный процесс в придатках яичка вызывает нарушение дозревания и приобретения подвижности сперматозоидами, а также приводит к нарушению проходимости канала придатка яичка и, соответственно, может быть причиной обструктивных форм бесплодия.

Обследование на другие возбудители (**кандиды, гарднереллы, микоплазмы, вирусные инфекции — вирус простого герпеса типов 1 и 2, цитомегаловирус** и др.), особенно в отсутствие клинической картины уретрита нецелесообразно и не имеет клинического и практического значения.

Классификация причин мужского бесплодия (ВОЗ, 2006):

01 — психосексуальные расстройства.
02 — причин бесплодия не выявлено.
03 — изолированная патология семенной плазмы.

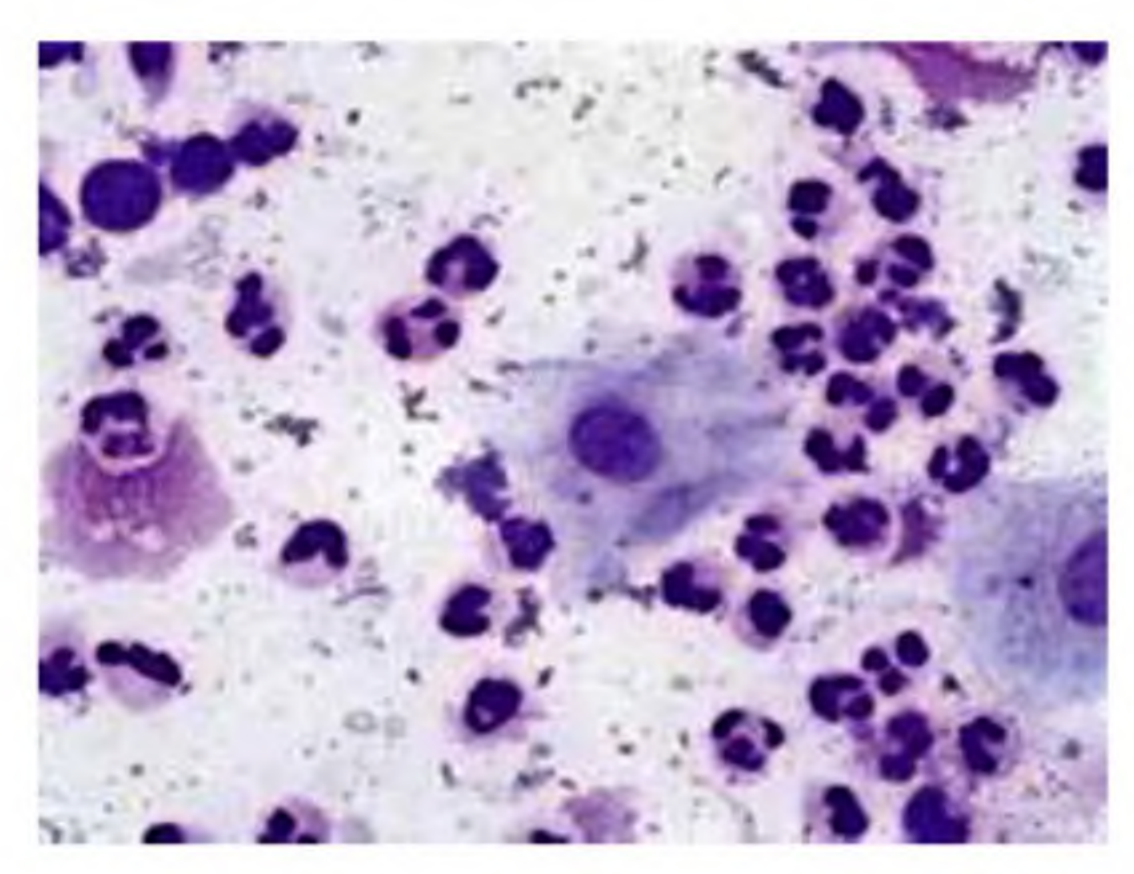


Рис. 8.4. Цитологическая картина хронического простатита (лейкоцитарная инфильтрация и бактерии в секрете простаты)

04 — ятрогенные причины.
05 — системные заболевания.
06 — врожденные аномалии.
07 — приобретенное повреждение яичка.
08 — варикоцеле.
09 — инфекции гениталий.
10 — иммунологический фактор.
11 — эндокринные причины.
12 — идиопатическая олигозооспермия.
13 — идиопатическая астенозооспермия.
14 — идиопатическая тератозооспермия.
15 — обструктиная азооспермия.
16 — идиопатическая азооспермия.

Диагностика мужского бесплодия

Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы и проводится в определенной последовательности (рис. 8.5).

Клинические методы обследования:

- Первичный опрос (сбор анамнеза и жалоб).
- Общее медицинское обследование.
- Урогенитальное обследование.
- Обследование терапевтом, генетиком, сексопатологом (по показаниям).

Лабораторно-диагностические методы обследования:

- Спермограмма — начальный и основной метод обследования.
- Исследования на ЗППП, в том числе на вирусы.
- Бактериологическое исследование эякулята (в случае лейкоспермии).
- Определение антиспермальных антител (MAR-тест, процент активно подвижных сперматозоидов покрытых антителами).
- УЗИ органов малого таза.
- Гормональное обследование (тестостерон, ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, СССГ).
- Медико-генетическое исследование.

Биопсия яичка (показана только в случае азооспермии).

Урогенитальный статус исследуется путем осмотра и пальпации органов мошонки. При этом можно выявить варикоцеле, опухоли яичка и его придатка. Определяют положение, размеры яичек по орхидометру Прадера и их консистенцию. В норме объем яичек у взрослого мужчины составляет не менее 15 мл. Маленькие (менее 4 мл) плотные яички характерны для синдрома Клайнфельтера. Объем яичек напрямую коррелирует с фертильностью, поскольку до 80% их объема составляет именно герминогенная ткань, где вырабатываются сперматозоиды. При осмотре обращают внимание на состояние и размеры полового члена, выявляют клинические признаки гормональных нарушений (микропенис, малый половой член, горизонтальная линия роста волос на лобке), а так же изменения, которые могут явиться причиной нарушения выделения эякулята (гипоспадия, эписпадия), либо нарушать проведение полового акта (бляшки белочной оболочки при болезни Пейрони, фимоз).

Анализ семенной жидкости

Анализ семенной жидкости — важнейший метод оценки состояния сперматогенеза у мужчины. Он позволяет оценить фертильность (плодовитость). Если показатели спермограммы находятся в пределах нормативных, достаточно ограничиться одним исследованием. При патоспермии анализ эякулята должен быть выполнен 2–3 раза с интервалом 4–12 нед. (72 дня) при условии полового воздержания не менее 3 дней и не более 7.

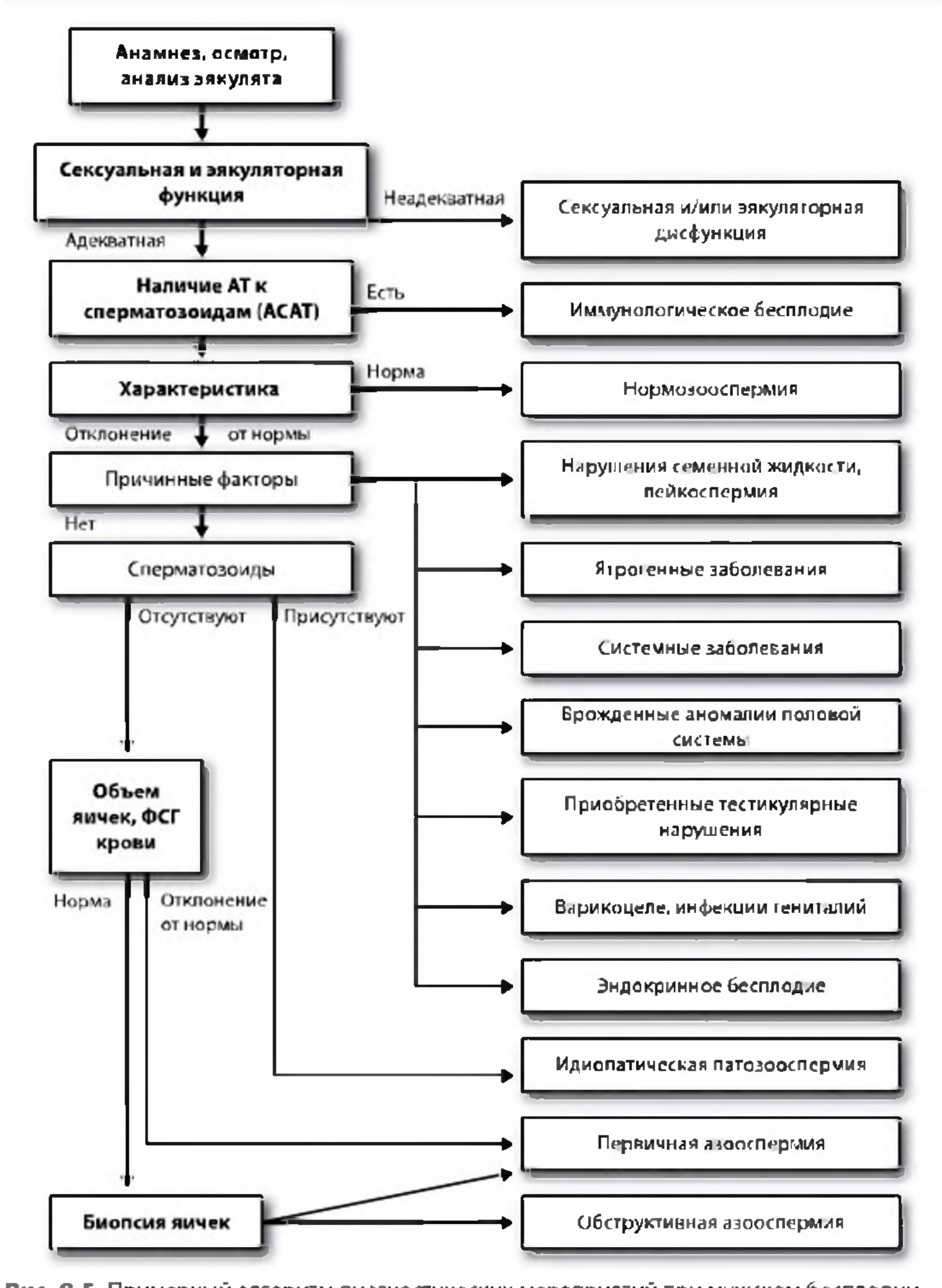


Рис. 8.5. Примерный алгоритм диагностических мероприятий при мужском бесплодии

Способ получения спермы — мастурбация. Все манипуляции с образцом эякулята выполняются при температуре не ниже 20 и не выше 36 °С. Из полученных спермограмм оценивают лучший результат. При этом учитывают, что самым высоким дискриминационным показателем фертильности

спермы является подвижность сперматозоидов.

Несмотря на длительную историю микроскопического изучения сперматозоидов (рис. 8.6), насчитывающую более трех веков, впервые методы количественного анализа были использованы в 1929 г., когда было показано, что пограничное количество сперматозоидов в 1 мл эякулята у здорового мужчины составляет 100 млн, в дальнейшем нижняя граница была снижена до 40 млн, а в последние 10–15 лет — до 20 млн.

В настоящее время приняты следующие нормативные показатели для оценки спермы (табл. 8.2).

При описании параметров эякулята используется специальная терминология (табл. 8.3).

Дальнейшая тактика обследования зависит от показателей спермограммы. На рис. 8.7–8.9 представлены алгоритмы обследования мужчин с различными отклонениями в спермограмме.

Гормональное обследование

В обеспечении репродуктивной функции участвует ряд гормонов мужской половой системы, их характеристика и физиологическое действие представлены в табл. 8.4.

Гормональные нарушения среди бесплодных мужчин встречаются чаще, чем в популяции в целом. Гормональное обследование включает определение в крови ФСГ, ЛГ и тестостерона, пролактина (табл. 8.5).

Определение ФСГ позволяет оценить не только тяжесть нарушения сперма-

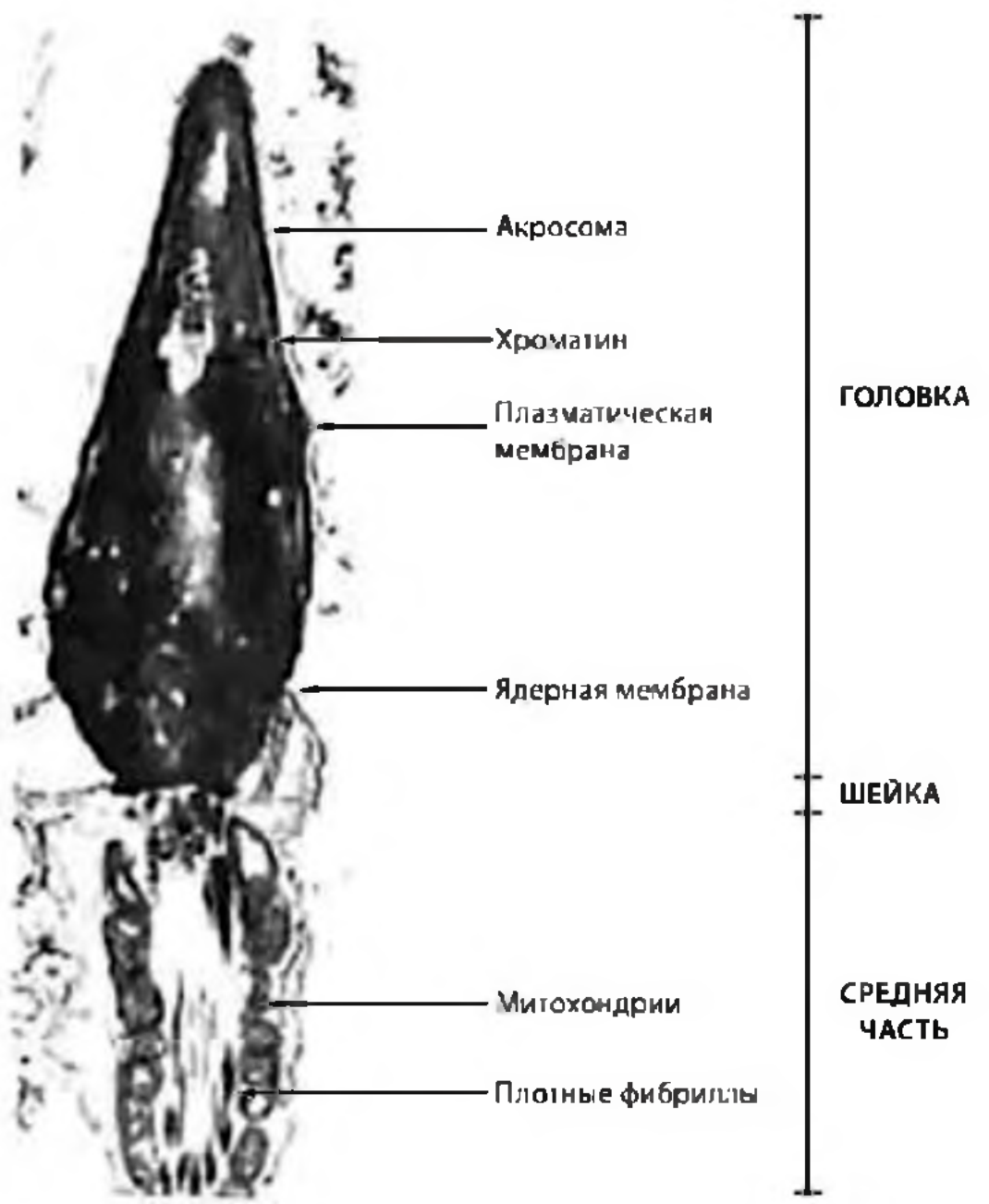


Рис. 8.6. Строение сперматозоида под электронным микроскопом

Таблица 8.2

Нормальные значения параметров эякулята
(Методические рекомендации ВОЗ, 2006)

Показатель	Нормальная характеристика
Объем	> 2,0 мл
pH	7,0–8,0
Цвет	Белесоватый
Разжижение	Менее 60 мин
Концентрация сперматозоидов в 1 мл	> 20 млн/мл
Общее количество сперматозоидов в образце	> 40 млн/в эякуляте
Подвижность*	> 25 % категории «a» или > 50 % категории «a + b»
Морфология	> 14 % нормальной конфигурации и формы
Жизнеспособность	75 % от общего числа подвижных сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
MAR-тест	< 50 % сперматозоидов, покрытых антителами
Лейкоциты	< 1 млн/мл
Флора	Отсутствует или < 10^3 КОЕ/мл

Примечания: *подвижность сперматозоидов оценивают по 4 категориям:
a – быстрое линейное прогрессивное движение;
b – медленное линейное и нелинейное прогрессивное движение;
c – прогрессивного движения нет или движение на месте;
d – сперматозоиды неподвижны

Таблица 8.3

Терминология, используемая при описании параметров эякулята
(Методические рекомендации ВОЗ, 2006)

Нормозооспермия	Нормальный эякулят
Олигозооспермия	Количество сперматозоидов менее 20 млн/мл
Астенозооспермия	Менее 50 % сперматозоидов категории «a + b» или менее 25 % категории «a»
Тератозооспермия	Менее 14 % нормальных по конфигурации и форме сперматозоидов
Олиго-астено-тератозооспермия	Сочетание астено-, олиго- и тератозооспермии (ОАТ-синдром)
Некрозооспермия	Отсутствие в эякуляте живых сперматозоидов
Азооспермия	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте (только секрет половых желез)
Парвисемия	Объем эякулята менее 2,0 мл
Лейкоцитоспермия	Повышенное содержание лейкоцитов в сперме (более 1 млн/мл)
Гематоспермия	Примесь крови в сперме
Аспермия	Отсутствие эякулята (объем равен 0 мл)

тогенеза, но и также провести дифференциальную диагностику между обструктивной (экскреторной) и необструктивной (секреторной) формами бесплодия. Нормальный уровень ФСГ является критерием сохранности сперматогенной функции яичек. Однако, по статистике, 29% мужчин с нормальным уровнем ФСГ имеют те или иные нарушения сперматогенеза.

При **гипергонадотропном гипогонадизме** (повышенный уровень

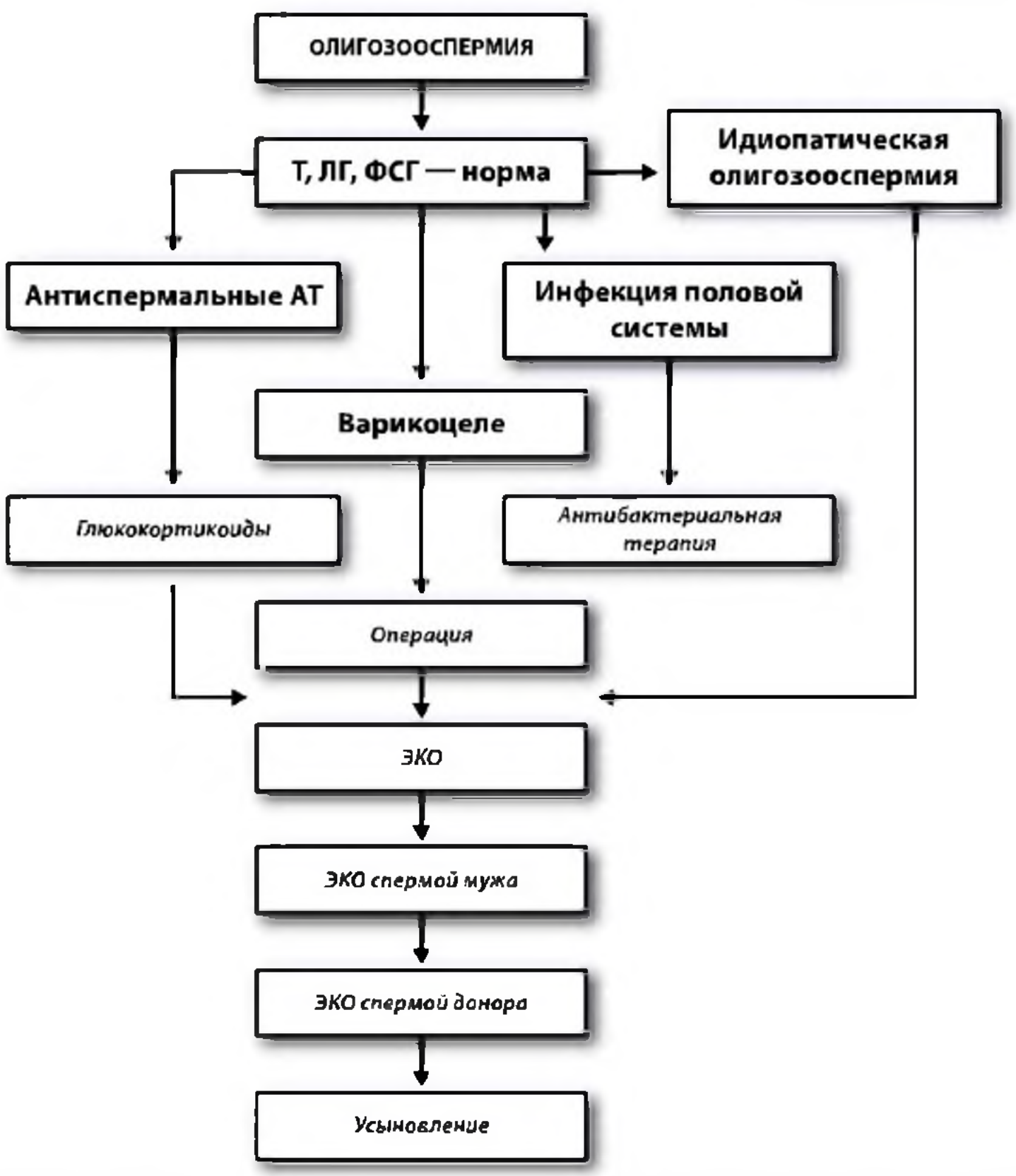


Рис. 8.7. Схема обследования и тактика ведения пациента с олигозооспермией при отсутствии гипогонадизма (R. S. Sverdloff et al., 1988; D. M. Nadell et al., 2006). *Т* — тестостерон

ФСГ/ЛГ) медикаментозное лечение бесплодия неэффективно.

Наиболее часто причинами гипергонадотропного гипогонадизма являются:

- врожденные заболевания — синдром Клайнфельтера, анорхизм, крипторхизм;
- приобретенные нарушения сперматогенеза, обусловленные перенесенными воспалительными и травматическими повреждениями яичка (орхит, перекрут яичка, кастрация), а также токсическими воздействиями (цитостатическая терапия).

Гипогонадотропный гипогонадизм (пониженный уровень ФСГ/ЛГ).

Причинами данного заболевания могут быть:

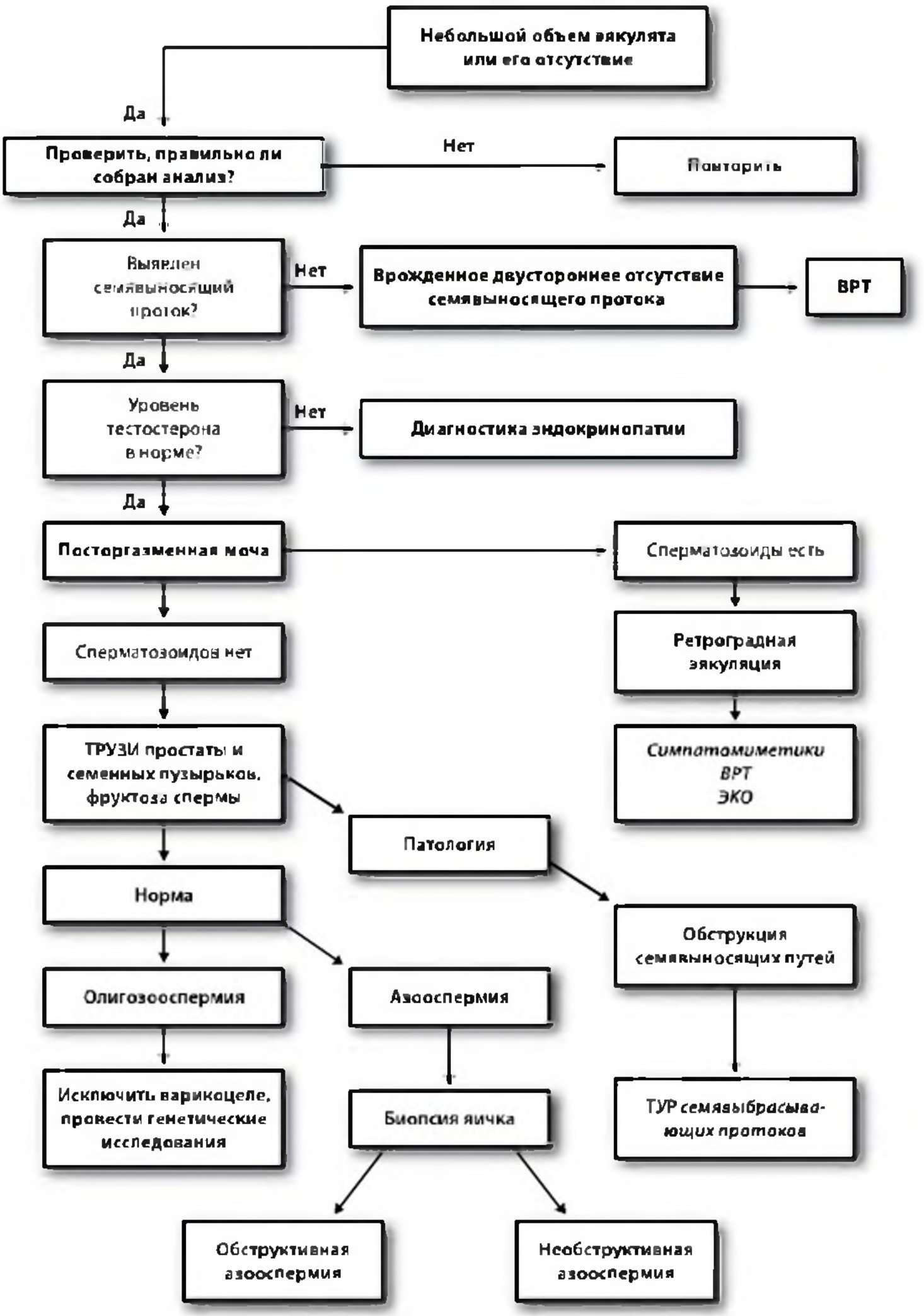


Рис. 8.8. Алгоритм обследования мужчин с небольшим объемом эякулята (менее 1,5 мл) или азооспермией (D. M. Nadell, 2006)

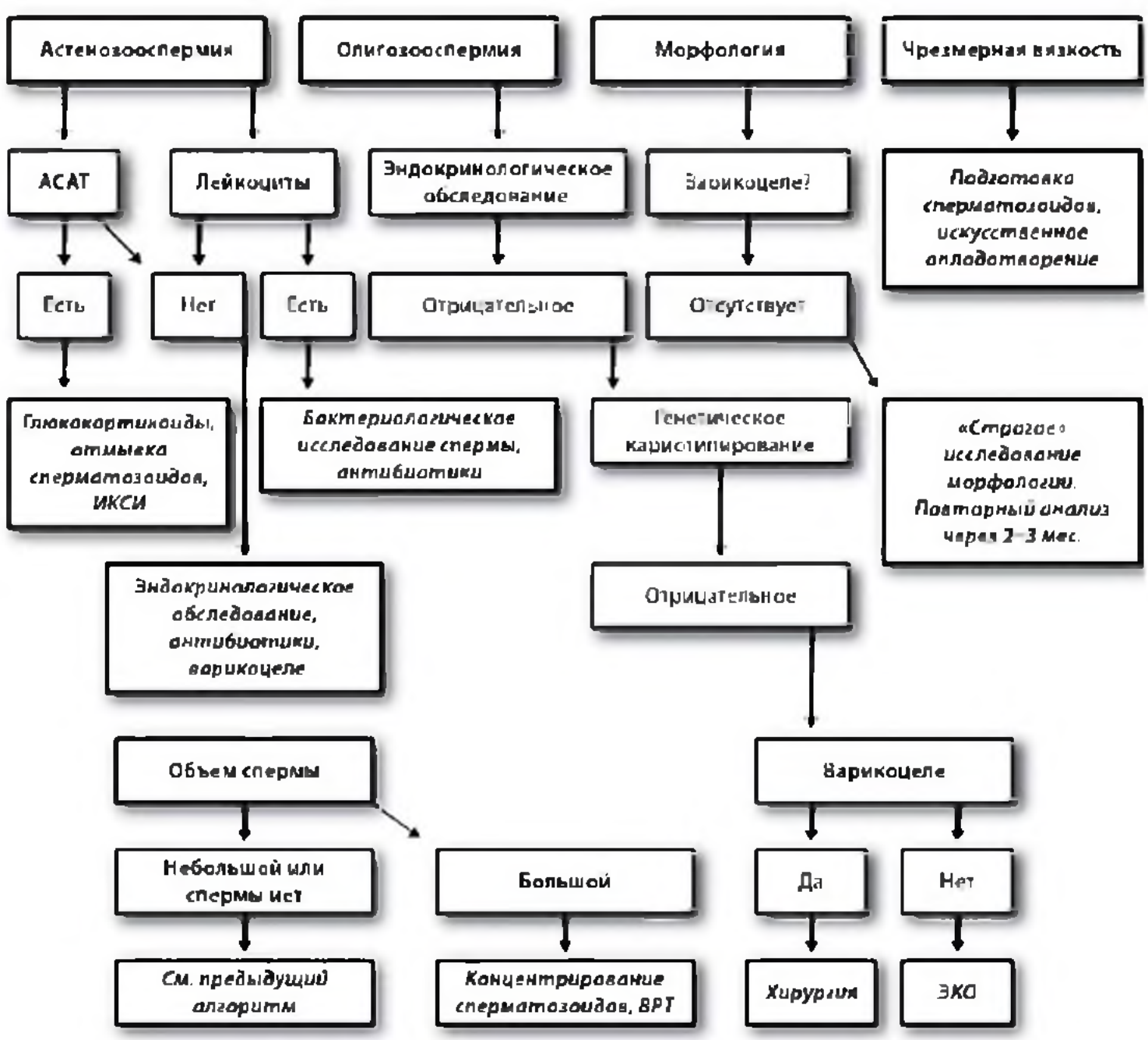


Рис. 8.9. Алгоритм обследования больного только с одним измененным показателем спермограммы (D. M. Nadell et al., 2006). *АСАТ* – антиспермальные антитела

- врожденные заболевания — нарушение секреции ФСГ и ЛГ (часто сочетается с аносмией — синдром Кальмана), изолированное нарушение секреции ЛГ (синдром Паскулиани, или фертильного евнуха), пангипопитуитаризм;
- приобретенные — поражения гипофиза или гипоталамуса любого генеза (см. гл. VI).

При гипогонадотропном гипогонадизме медицинское исследование должно включать МРТ или КТ головного мозга для исключения опухоли гипофиза.

Измерение концентрации тестостерона крови проводят всем мужчинам с бесплодием, даже при отсутствии клинических признаков гипогонадизма и нарушений сексуальной функции.

Целесообразность определения ЛГ крови заключается в выявлении характера гипогонадизма (соотношения ЛГ/андрогены), что будет указывать на резистентность клеток Лейдига и плохой прогноз в терапии бесплодия.

Уровень пролактина определяется у всех мужчин с бесплодием, поскольку гиперпролактинемия является частой причиной гипогонадизма. Определение уровня эстрадиола проводят только у мужчин с клиническими проявлениями гиперэстрогенемии для исключения эстрогенпродуцирующих опухолей яичек и надпочечников.

Таблица 8.4

Характеристика и физиологическое действие гормонов мужской половой системы, участвующих в репродуктивной функции

Гормон	Структура	Место синтеза	Действие
ГнРГ	Декапептид	Гипоталамус, пульсирующая секреция	Стимуляция синтеза и секреции ФСГ и ЛГ
ФСГ	Глюкопептид	Гипофиз, пульсирующая секреция с интервалом 60–90 мин	Стимуляция клеток Сертоли. Участие в сперматогенезе
ЛГ	Глюкопептид	Гипофиз, пульсирующая секреция с интервалом 60–90 мин	Регуляция биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига. Поддержка сперматогенеза
Пролактин	Полипептид	Гипофиз	Потенциальная поддержка действия ЛГ на клетки Лейдига. Участие в сперматогенезе
Тестостерон	Стероид	Клетки Лейдига, надпочечники	Участие в формировании вторичных половых признаков. Поддержка сперматогенеза. Регуляция половой активности и потенции
Эстрадиол (E_2)	Стероид	Ароматизация из тестостерона и андростендиола, 20–25 % клетки Лейдига	Регуляция секреции ЛГ
Ингибин В	Гликопротеин	Клетки Сертоли	Подавление секреции ФСГ
Активин	Гликопротеин	Клетки Лейдига	Стимуляция секреции ФСГ

Таблица 8.5

Интерпретация результатов гормональных исследований при патологии эякулята

Результаты гормонального скрининга	Вариант заключения
Тестостерон низкий, ЛГ и ФСГ высокие	Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм
Тестостерон и ЛГ в норме, ФСГ высокий	Синдром дель Кастильо
Тестостерон низкий, ЛГ и ФСГ также низкие	Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм
Тестостерон, ЛГ и ФСГ в норме	Бесплодие нездокринной природы
Тестостерон в норме или повышен, уровни ЛГ, ФСГ нормальные или повышены	Частичная резистентность к андрогенам

Микробиологическое исследование

Микробиологическое исследование показано при лейкоцитурии, лейкоспермии и при ЗППП. Обычно выполняют четырехстаканную пробу Мирза–Стейми (Meares–Stamey), проводят бактериологические исследования эякулята, а также диагностику ЗППП методом полимеразной цепной реакции.

Урогенитальные инфекции сопровождаются образованием сперматотоксических свободных радикалов, которые ведут к снижению подвижности сперматозоидов. Гонорея и хламидиоз, кроме того, могут вызывать обструкцию семявыносящих путей.

Генетический анализ

Хромосомные отклонения нередко встречаются у мужчин с первичным бесплодием и олиго- и азооспер-

мией. Не исключено, что часть случаев так называемого идиопатического бесплодия обусловлена генетическими дефектами.

Самым распространенным генетическим нарушением является синдром Клайнфельтера, обусловленный наличием дополнительной Х-хромосомы (47,XXY), который выявляется примерно у 10% мужчин с азооспермией. Синдром Клайнфельтера сопровождается гипергонадотропным гипогонадизмом, развивающимся после периода полового созревания. Всем больным с подозрением на синдром Клайнфельтера показано генетическое обследование для оценки кариотипа. У 5% мужчин с первичным бесплодием могут выявляться делеции AZF-фактора (azoospermia factor).

Кариотипирование и генетическое обследование показано всем мужчинам с первичным бесплодием и содержанием менее 1 млн сперматозоидов в 1 мл эякулята.

При осуществлении интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) оба партнера должны пройти тест на обнаружение мутаций в гене CFTR (ген кодирует белок — регулятор мембранной проводимости, мутация в этом гене вызывает муковисцидоз).

В последнее время накапливается информация о влиянии активности андрогенного рецептора на сперматогенез. Чем активнее рецептор, тем лучше показатели сперматогенеза (рис. 8.10).

Биохимическое исследование эякулята

Практическое значение может иметь определение в эякуляте следующих показателей:

- Содержание цинка, лимонной кислоты и кислой фосфатазы, которые отражают секреторную функцию простаты. В норме содержание цинка в эякуляте должно быть не менее 2,4 мкмоль/эякулят, лимонной кислоты — не менее 52 мкмоль/эякулят, кислой фосфатазы — 200 ЕД/эякулят (Нишлаг Э., 2005).
- Содержание фруктозы — маркер функции семенных пузырьков. В норме уровень фруктозы в эякуляте составляет не менее 13 мкмоль/эякулят. В качестве показателя эндокринной активности фруктоза не имеет того значения, которое ей приписывалось ранее. При низком уровне фруктозы дальнейшую диаг-

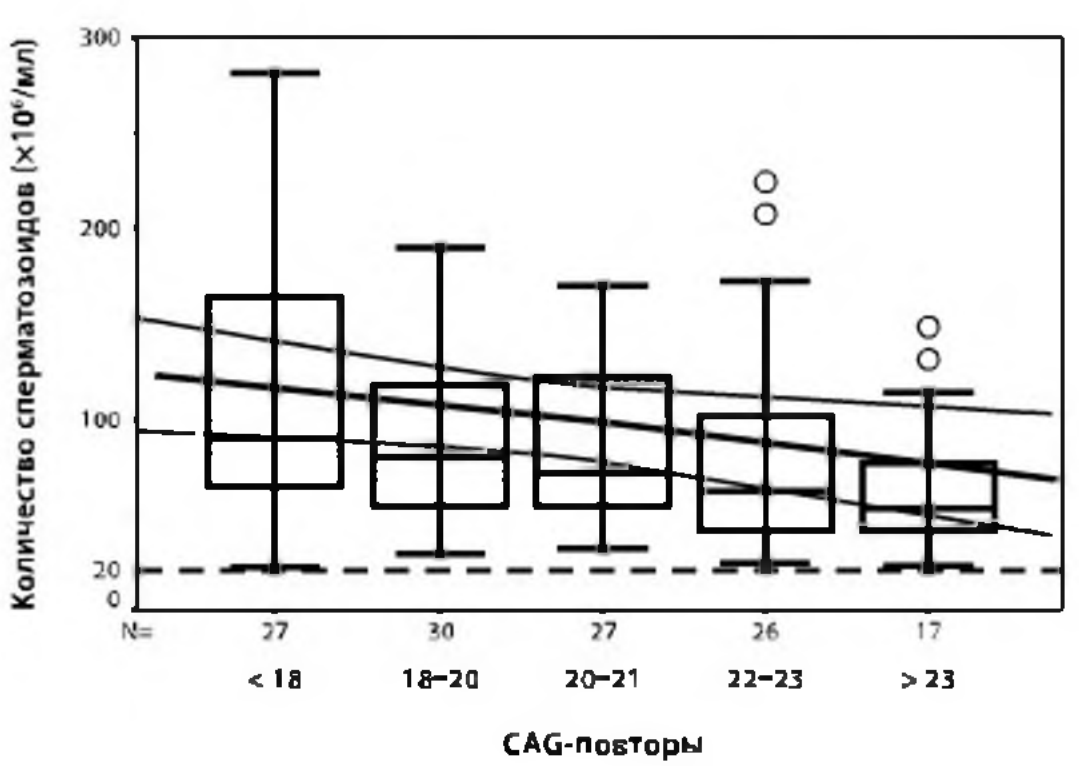


Рис. 8.10. Влияние структуры андрогенного рецептора (количество CAG-повторов) на количество сперматозоидов

ностику следует проводить с помощью ТРУЗИ до и после эякуляции. Концентрация фруктозы в эякуляте — маркер не только функции семенных пузырьков, но и проходимости их протоков. Низкий уровень фруктозы (менее 13 мкмоль/эякулят) и pH эякулята менее 7.0, а также высокое содержание лимонной кислоты указывают на врожденное отсутствие семенных пузырьков.

- Маркерами функции придатков яичек служат α-глюкозидаза, L-карнитин и глицерофосфохолин. Уровень нейтральной α-глюкозидазы в норме составляет не менее 11 мЕД/эякулят (Нишлаг Э. 2005). Это высокоспецифичный и чувствительный показатель функции придатка яичка. Поскольку данный маркер определяется в эякуляте проще, дешевле и быстрее, чем другие, то именно его и рекомендуется исследовать в первую очередь (Cooper, 1990). Резко сниженное или неопределяемое количество нейтральной α-глюкозидазы на фоне нормального уровня ФСГ и нормального объема яичек указывает на то, что причиной патоспермии (азооспермии) является двусторонняя обструкция придатков яичек или семявыносящих путей.

Иммунологическое исследование эякулята

Иммунологическое исследование эякулята проводят во всех случаях, независимо от характера патозооспермии, а также при бесплодии «неясного генеза».

Для этого выявляют антиспермальные антитела класса IgG, IgA, IgM в сперме методами спермоагглютинации и спермоиммобилизации и/или в сыворотке крови. Эти методы трудоемки и имеют ряд недостатков.

В настоящее время наиболее распространенным методом выявления иммунологического бесплодия является MAR-тест — смешанная антиглобулиновая реакция (mix antiglobulin reaction).

Агглютинация сперматозоидов в свежем эякуляте указывает на присутствие специфических антител к ним — антиспермальных антител. Не все антиспермальные антитела вызывают агглютинацию сперматозоидов: некоторые оказывают цитотоксический эффект и нарушают подвижность сперматозоидов. Ряд авторов выделяют «истинные» антиспермальные антитела, возникающие в результате повреждения гематотестикулярного барьера под влиянием различных факторов (травма, воспаление, аутоиммунные процессы), и «ложные» антиспермальные антитела, обусловленные адгезией на поверхности сперматозоидов антигенов микроорганизмов, т.е. связанные с инфекционно-воспалительными процессами в половой системе. В отличие от «истинных» антиспермальных антител, эти антитела успешно элиминируются из эякулята после курса антимикробной терапии простатита, везикулита или урогенитальной инфекции.

Сущность методики MAR-теста заключается в том, что свежую пробу эякулята и покрытые IgA или IgG латексные шарики или эритроциты барана смешивают с антисывороткой к IgA или IgG. Если на поверхности сперматозоида присутствуют соответствующие антитела, антисыворотка свяжет сперматозоиды с шариками или эритроцитами. Затем подсчитывают долю (в %) связанных сперматозоидов.

У здоровых мужчин агглютинация сперматозоидов в эякуляте отсутствует или антиспермальные антитела покрывают не более 10% сперматозоидов. При доле связанных сперматозоидов

от 20 до 40% данные рассматриваются как недостоверные, что требует повторения теста. Если же антиспермальные антитела покрывают более 50% сперматозоидов, диагноз иммунологического бесплодия становится весьма вероятным (Abshagen, 1998). Из-за вариабельности результатов теста его следует повторять 2–3 раза и дополнительно исследовать взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью женщины (посткоитальная проба и проба Кремера).

Значение антиспермальных антител, определяемых в сыворотке крови, сомнительно, и при обычном обследовании по поводу бесплодия их определение не имеет смысла (Нишлаг Э., 2005).

Биопсия яичка

Биопсия яичка как диагностическая манипуляция показана при азооспермии. Биопсия позволяет дифференцировать секреторные формы бесплодия (тяжелые нарушения сперматогенеза) от экскреторных форм (обструкция семявыносящих путей). Кроме того, при биопсии яичка можно получить генетический материал для проведения ИКСИ при различных вариантах дисгенезии яичек (гипоплазия, гипосперматогенез и т.д.).

Использование материала биопсии яичка для ИКСИ невозможно, если:

- отсутствуют семенные канальцы (тубулярный склероз);
- содержатся только клетки Сертоли (синдром «только клеток Сертоли», или синдром дель Кастильо).

Лечение мужского бесплодия

Тактика лечения различных форм мужского бесплодия суммирована в табл. 8.6–8.8.

Эмпирическая терапия идиопатического бесплодия

Под **идиопатическим бесплодием** подразумевают бесплодие неустановленной причины. Поскольку процент идиопатического бесплодия достаточно велик и составляет до 30% случаев в структуре бесплодия, то появилось и значительное количество методов его лечения.

Эффективность большинства существующих немедикаментозных и медикаментозных методов эмпирического лечения не доказана.

Немедикаментозные методы и мероприятия:

- *Замена плавок на трусы*. Ношение плавок ведет к перегреванию яичек, что негативно влияет на сперматогенез. Однако все больше авторов в последнее время опровергают представление, что замена нижнего белья улучшает показатели эякулята и сперматогенеза.
- *Изменение регулярности половых контактов*. Половые контакты, а также любые другие формы половой жизни, сопровождающиеся семяизвержением, должны быть не чаще 1 раза в 4 дня, поскольку срок созревания сперматозоидов составляет 72 часа. При уменьшении данного времени увеличивается процент неподвижных сперматозоидов.
- *Отказ от курения*. Курение ведет к повышению окислительного стресса, которому сперматозоиды как короткоживущие клетки очень подвержены. Отказ от курения — простое конкретное действие, которое может повысить репродуктивную функцию мужчины. Есть данные о повышении уровней пролактина и эстрадиола крови у курящих мужчин, и снижении как концентрации сперматозоидов, так

Таблица 8.6

Классификация мужского бесплодия, основанная на тактике лечения (Э. Нишлаг, 2005)

Заболевание	Возможное лечение
Рациональное лечение	
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Кальмана	ГнРГ или гонадотропины
Гипофизарная недостаточность	Гонадотропины
Пролактинома	Агонисты дофамина или хирургическое вмешательство
Инфекции	Антибиотики
Хронические общие заболевания (сахарный диабет, ХПН)	Лечение основного заболевания
Лекарства, наркотики, токсины	Исключение
Обструктивная азооспермия	Эпидидимовазостомия, вазовазостомия, ЭКО
Ретроградная эякуляция	Ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты, ЭКО
Профилактическое лечение	
Неопущение яичек	ГнРГ/ХГ/орхидопексия
Задержка полового развития	Тестостерон/ГнРГ/ХГ
Инфекции	Временное назначение антибиотиков
Экзогенные факторы	Исключение
Злокачественные новообразования	Защита гонад/криоконсервация спермы
Лечение бесплодия невозможно	
Двусторонний анорхизм	Терапия тестостероном
Полный Сертоли-клеточный синдром	Лечение не разработано
Дисгенезия гонад	Терапия тестостероном
Эмпирическое лечение	
Идиопатическое бесплодие	Различные средства
Иммунологическое бесплодие	Иммуносупрессия (глюкокортикоиды, ферменты, НПВС с различной эффективностью)
Варикоцеле	Хирургическое вмешательство, консультирование
Симптоматическое лечение проводится при тяжелых нарушениях фертильности	Искусственное оплодотворение (внутриматочная инсеминация, ЭКО, ИКСИ)

и их подвижности, что способствует субфертильности. Курение усиливает негативное влияние варикоцеле на сперматогенез. Злоупотреблением никотином считают выкуривание более 10 сигарет в день.

- *Отказ от алкоголя.* Не доказано, что умеренный прием алкоголя оказывает негативное влияние на сперматогенез. Избыточное потребление алкоголя нередко сопровождается гипогонадизмом и субфертильностью. Злоупотреблением условно считают прием более 60 г чистого алкоголя в день, что соответствует четырем двойным порциям виски или 2 л крепкого пива.
- *Стресс* — доказанный фактор риска развития дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, приводящий к дефициту тестостерона и снижению количества сперматозоидов в эякуляте.
- *Физические упражнения.* Умеренные регулярные физические нагрузки оказывают тонизирующее действие на половую систему мужчины в целом, но изнуряющая и

Таблица 8.7

Алгоритмы лечения мужского бесплодия

Диагноз	Лечение	Методы преодоления неэффективности лечения
Сексуальная и/или эякуляторная дисфункция	Медикаментозное, хирургическое	ИСМ, ИКСИ
Иммунологическое бесплодие	Медикаментозное лечение (глюкокортикоиды, НПВС, ферменты, интермиттирующий защищенный секс) малоэффективно. Показана капацитация спермы	ИСМ, ИКСИ, ИСД
Нарушения семенной жидкости	Медикаментозное (ферменты) или сразу капацитация спермы	ИСМ, ИКСИ
Ятрогенные заболевания	Исключение влияния ятрогенных факторов	ИСД
Врожденные аномалии половой системы	Хирургическая коррекция	ИСМ, ИСД, ИКСИ
Приобретенные тестикулярные нарушения	Медикаментозное (стимуляция сперматогенеза). АЗТ — неэффективна для фертилизации	ИСД
Варикоцеле	Хирургическое (открытая или лапароскопическая операция)	ИСМ, ИКСИ
Инфекции половых органов	Комплексное медикаментозное лечение обоих партнеров	ИСМ, ИКСИ
Эндокринное бесплодие, в т.ч. ретроградная эякуляция при сахарном диабете	Медикаментозное	ИСД, электровиброэякуляция с последующей ИСМ
Идиопатическая патозооспермия	Различные эмпирические методы консервативного лечения в большинстве случаев неэффективны	ИСД
Первичная азооспермия	Лечение не разработано	ИСД
Обструктивная азооспермия	Хирургическое	ИСМ, ИСД, ИКСИ
Патология морфологии сперматозоидов	Лечение не разработано	ИСД

Принятые сокращения: ИСМ — инсеминация спермой мужа, ИСД — инсеминация спермой донора

длительная физическая активность может способствовать снижению фертильности.

- *Влияние тепла*. Тепловые профессиональные и бытовые факторы оказывают негативное влияние на сперматогенез. Мужчинам с бесплодием рекомендуется избегать перегревания (посещение бань, саун, парных).
- *Гонадотоксины*. Кроме алкоголя и табака, токсическое влияние на сперматогенез оказывают наркотические препараты (марихуана, героин, кокаин), поскольку они ведут к гиперпролактинемии и андрогенному дефициту, а также промышленные яды и химические препараты (свинец, этилена бромид, тяжелые металлы, пестициды и т.д.).

Медикаментозные методы лечения идиопатического бесплодия:

- *Витамины*. Определенные витамины и изменение характера питания могут улучшать качество спермы и повышать фертильность. Антиоксиданты усиливают подвижность

Таблица 8.8

Медикаментозное лечение эндокринного бесплодия

Диагноз	Лекарственная группа	Название препаратов
Гипогонадотропный гипогонадизм	ГнРГ	Люлиберин
	чМГ, чХГ	Менотропин (Хумегон, Меногон) Хорионический гонадотропин
	Аналоги ФСГ	Менотропин (Пергонал) Урофоллитропин (Метродин) Фоллитропин α (Гонал-Ф)
Гипогонадотропный гипогонадизм Крипторхизм	чХГ	Прегнил Профази Хорионический гонадотропин
Гипергонадотропный гипогонадизм	Медикаментозное лечение неэффективно	
Гипо-, нормогонадотропный гипогонадизм Олигозооспермия	Антиэстрогены, разные препараты для эмпирического лечения	Кломифен (Клостилбегит) Тамоксифен
Гиперпролактинемия	Агонисты дофаминовых рецепторов	Бромокриптин (Парлодел) Хинаголид (Нопролак) Каберголин (Достинекс)
Ретроградная эякуляция при сахарном диабете	α-симпатомиметики, антихолинергетики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина	Мидодрин (Гутрон) Атропин Имипрамин Тиоктацид БВ Сертралин (Золофт)

Принятые сокращения: чМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин

сперматозоидов *in vitro* (Parinaud et al., 1997), однако в масштабном рандомизированном исследовании лечение мужчин с выраженной астенозооспермией высокими дозами витаминов Е и С не оказало влияния на подвижность сперматозоидов (Rolf et al., 1999). Сбалансированный комплекс витаминов и антиоксидантов, оказывающих положительное действие на сперматогенез, содержится в препарате **Геримакс Премиум.**

- *Питание.* Избыток массы тела сопровождается повышением периферической конверсии тестостерона в эстрогены за счет усиления ароматизации, а гормон жировой ткани лептин оказывает угнетающее действие на синтез как тестостерона, так и ЛГ. Поэтому пациентам с бесплодием следует придерживаться принципов рационального питания, а при наличии ожирения — добиться его ликвидации (цель: окружность талии — 94 см).
- *Антиоксиданты и антигипоксанты.* Поскольку оксидативный стресс и повышение свободных радикалов оказывают негативное влияние на сперматогенез, антиоксиданты широко используются в лечении бесплодия. Цинк оказывает положительное действие на функцию простаты, а также на сперматогенез за счет повышения подвижности сперматозоидов. Цинк можно применять в качестве монопрепарата в виде препарата **Цинкит** длительностью не менее 3 месяцев. Селен улучшает подвижность сперматозоидов. Имеется комплексный препарат цинка и селена (**Селцинк**). Низкие уровни фолиевой кислоты

(витамин B_9) в сыворотке сопровождаются малым количеством и малой подвижностью сперматозоидов. Но рандомизированных исследований на этот счет нет. Антигипоксантные эффекты описаны для полиненасыщенных жирных кислот (омега-три), растительных (ростки молодой пшеницы) и животных (рыбий жир, печень акулы) фитостеринов, солкосерила, актовегина, аскорбиновой кислоты, хотя объективных данных об эффективности указанных субстанций для повышения фертильных свойств эякулята с точки зрения доказательной медицины на сегодняшний день в многоцентровых контролируемых исследованиях либо не получено, либо явно недостаточно.

- *Гепатопротекторы* — группа препаратов, восстанавливающих и поддерживающих функциональное состояние печени. Роль печени в метаболизме половых гормонов объективно доказана. Именно с дисфункцией гепатоцитов можно связать андрогенный дефицит и гиперэстрогенемию у мужчин вследствие нарушения синтеза СССГ или избыточного распада тестостерона с ароматизацией при гепатитах и циррозах (особенно, актуальной для российской действительности алкогольной этиологии). Кроме того, печеночная недостаточность изолированно или в сочетании с почечной недостаточностью может быть причиной симптоматической гиперпролактинемии с формированием гиперпролактинемического гипогонадизма. Поэтому нормализация функции печени у пациентов с бесплодием, вероятно, обеспечивает более сбалансированное гормональное обеспечение сперматогенеза. Данная группа препаратов довольно часто в литературе последних лет рекомендуется при лечении любых форм мужской инфертильности, правда, степень доказательности таких рекомендаций не превышает категории С или D. Определенные надежды связывают с препаратом **адеметионин**, выпускаемым под торговым названием «Гептрал», который восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и головном мозге. Через комплекс биохимических реакций в печени препарат участвует в обмене таких необходимых для нормального функционирования половой системы мужчины биологически активных веществ, как таурин, спермин, спермидин, глутатион и некоторых других, входящих в структуру рибосом и обеспечивающих процессы микросомального окисления. Кроме того, он обладает выраженным антидепрессивным эффектом, что является положительным моментом в лечении любых форм нарушения фертильности, которые практически в 100% случаев сопровождаются различной степенью выраженности депрессивно-невротическими реакциями, а назначение «классических» антидепрессантов не может быть рекомендовано у данной категории больных ввиду их негативного влияния на синтез и обмен тестостерона, а также их способность индуцировать лекарственную гиперпролактинемию. Вероятно, исследования ближайших лет смогут ответить на некоторые вопросы, касающиеся применения препарата при мужском бесплодии.
- *Препараты ФСГ, ЛГ* и их сочетание существенно не увеличивают число сперматозоидов при идиопатическом бесплодии. По данным разных исследований, применение гонадо-

тропинов не увеличивало частоту наступления беременностей. В то же время стоимость современных рекомбинантных препаратов ФСГ и ЛГ слишком высока, чтобы рекомендовать их для рутинной эмпирической терапии идиопатической патоспермии.

- При *импульсной терапии гонадолиберином* уровни ЛГ и ФСГ возрастают, но данный препарат дорог, а его применение технически сложно для повседневной практики.
- Эффективность применения чХГ/МГ (а они применялись более 20 последних лет) для эмпирического лечения идиопатического бесплодия в последние годы ставится под сомнение и считается недоказанной. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование не показало положительного влияния терапии ХГ/МГ при нормогонадотропной олигоастенотератоспермии ни на параметры эякулята, ни на вероятность наступления беременности (Knuth et al., 1987). Но имеются работы, в которых продемонстрировано двукратное повышение наступления беременности при инсеминации спермой мужа при подготовке чХГ по сравнению с теми пациентками, у которых подготовки не было.
- *Андрогены и ребаунд-эффект* (эффект отмены тестостерона). Этот метод предусматривал полную блокаду сперматогенеза путем введения больших доз экзогенного тестостерона. После того, как наступает практически полная блокада сперматогенеза, тестостерон отменяют. Предполагалось, что сперматогенез после отмены тестостероны должен улучшиться. Но физиологических предпосылок для этого метода нет, и в клинике этот метод давно не применяется. Это же относится и к современным пероральным препаратам тестостерона, эффект которых в настоящее время при лечении идиопатического бесплодия не доказан.
- *Антиэстроген* кломифена цитрат — препарат с антиэстрогенными свойствами. Кломифен блокирует обратную отрицательную связь эстрадиола в системе «гипоталамус—гипофиз», следствием чего является увеличение уровня ФСГ, ЛГ и, соответственно, тестостерона. По данным неконтролируемых исследований, показатели спермограммы улучшаются у половины больных с идиопатическим бесплодием. Беременность у партнерш больных наступает в 30% случаев.
- *Тамоксифен* — препарат с несколько меньшим эстрогеноблокирующим эффектом, чем кломифен. Он препятствует секреции гонадолиберина гипоталамусом по принципу обратной связи и таким образом повышает уровень ЛГ и ФСГ. Эффективность сопоставима с эффективностью кломифена. Рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводили.
- *Ингибиторы ароматазы* (тестолактон — в России не зарегистрирован, анастрозол) подавляют активность ароматазы, трансформирующей тестостерон в эстрадиол. В неконтролируемом исследовании была показана некоторая эффективность этих препаратов (Clark et al., 1989).
- *Пентоксифиллин* — препарат из группы метилксантинов. Предполагалось, что его сосудорасширяющий эффект способен улучшить кровоснабжение яичка и косвенно сперматогенез. Но доказательств этой гипотезы пока не получено (Wang et al., 1983). В последнее время появляются данные о повышении эффек-

тивности ЭКО при обработке сперматозоидов пентоксифиллином.

- *α_1-Адреноблокаторы* улучшают микроциркуляции в яичке. Для теразозина показан эффект повышения объема эякулята и концентрации сперматозоидов, возможно за счет влияния на симпатическую систему, в результате чего улучшаются условия транспорта и хранения сперматозоидов (Gregoriou et al., 1997), но доказательная база работы довольно низка.
- *Калликреины* усиливают кровоснабжение яичка и стимулируют синтез простагландинов. В экспериментах улучшалась подвижность сперматозоидов, но на общее их содержание калликреины влияния не оказывали.
- *L-карнитин и аргинин*. L-карнитин имеет большое значение для подвижности сперматозоидов. Эффективность этого препарата (в России выпускается 20% раствор «Элькар») исследуется в многоцентровых рандомизированных испытаниях.

Общие принципы терапии идиопатического бесплодия

- Фармакотерапия идиопатической патоспермии у мужчин не дает обнадеживающих результатов.
- На сегодняшний день нет ни одного препарата с доказанным с точки зрения доказательной медицины влиянием на подвижность сперматозоидов, поэтому не существует патогенетического лечения астенозооспермии.
- Любой вид лечения мужского бесплодия должен считаться экспериментальным до тех пор, пока его эффективность не будет доказан контролируемыми клиническими исследованиями.
- Так как бесплодие не является опасным для жизни заболеванием, нужно выбирать такие методы эмпирической терапии, которые не дают токсических и других тяжелых побочных эффектов.
- При консультировании пациентов перед проведением эмпирической терапии бесплодия необходимо давать реалистичные прогнозы в отношении потенциального успеха. Вряд ли эмпирическая терапия даст шанс мужчине с тяжелой олигозооспермией или азооспермией иметь детей путем естественного зачатия.
- Необходимо четко определить временные границы и пределы эмпирической терапии бесплодия, чтобы избежать «старения пары» и ненужной задержки лечения с помощью ВРТ.
- На фоне успешного применения и доступности методов ВРТ в Европе и США (но не в России!) фармакотерапия идиопатического мужского бесплодия уже не имеет большого значения. Особенно успешным при астеноолигозооспермии и даже азооспермии оказывается метод ИКСИ.
- Любое лечение мужского бесплодия должно сопровождаться оптимизацией женских половых функций.
- Цель получения беременности не может оправдать поспешного применения непроверенных средств для эмпирической терапии.
- Биологически активные добавки не должны применяться как самостоятельные средства лечения нарушения фертильности у мужчин.

Вспомогательные репродуктивные технологии

- *Искусственное оплодотворение спермой донора или мужа (инсеминация).* Этот метод предполагает введение отмытой спермы непосредственно в полость матки. Главное показание — иммунологический конфликт сперматозоидов

с антителами цервикальной слизи. Кроме того, этот метод применяется при неудовлетворительных показателях спермограммы, при пороках развития мужской половой системы (например, гипоспадия), когда нарушен транспорт сперматозоидов. Инсеминация может быть эффективным методом при содержании в образце спермы не менее 5 млн подвижных сперматозоидов. Эффективность этой методики зависит от состояния репродуктивной системы женщины. Частота беременностей после одного цикла лечения составляет 8–16%. При применении этой процедуры 3–4 раза частота наступления беременностей у супружеской пары достигает 30–35%. Оптимальные сроки искусственного осеменения определяют гинекологи на основании данных УЗИ о созревании яйцеклетки и по уровню ЛГ сыворотки крови.

- *Трансцервикальный перенос гамет* (GIFT — gamete intrafallopian transfer) и *зигот* (ZIFT — zygote intrafalloplan transfer) в маточные трубы при их проходимости проводится в надежде, что беременность наступит у большего числа женщин, так как выбирается физиологическая зона имплантации. Считают, что этот метод не имеет каких-либо преимуществ перед ЭКО при мужском бесплодии, поскольку свойства имплантируемых сперматозоидов в процессе процедуры не улучшаются.
- *Программа суррогатного материнства.*
- *Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)* впервые предложили в 1978 г. для лечения обструктивных форм женского бесплодия. Теперь этот метод широко применяется и при мужском бесплодии. ЭКО — технически достаточно сложная процедура и включает в себя индукцию овуляции и забор яйцеклеток из яичников под контролем УЗИ с оплодотворением их 0,5–5 млн сперматозоидов в чашке Петри и последующей подсадкой оплодотворенных яйцеклеток в полость матки. Методика является методом выбора при тяжелой патозооспермии. При неудачной попытке ЭКО повторная процедура является успешной у 10–18% супружеских пар. В целом эффективность ЭКО составляет 40%. По последним данным, у детей, родившихся с применением метода ЭКО, риск хромосомных аномалий в 4 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем.
- *Микроманипуляционные методики* требуют для своего проведения единственного жизнеспособного сперматозоида. Наиболее распространена методика ICSI, или ИКСИ, при которой в яйцеклетку вводят один жизнеспособный сперматозоид, взятый из придатка яичка путем аспирации (MESA — microsurgical epididymal sperm aspiration) или через кожу мошонки (PESE — percutaneous epididymal sperm extraction), из яичка тонкой иглой (TESA — testicular sperm aspiration) или путем хирургической биопсии (TESE — testicular sperm extraction), а также из семявыносящего протока. Недостаток ИКСИ — устранение фактора естественного отбора, который действует при естественном оплодотворении, из-за чего генетические дефекты с высокой вероятностью могут быть переданы потомству. Это сопряжено с целым рядом этических проблем, особенно при лечении мужчин с синдромом Клайнфельтера. Этот синдром может проявиться у внуков мужчин, страдающих бесплодием, излечимым благодаря современным методам искусственного оплодотворения.

Лечит болезнь врач, но излечивает природа.
Гиппократ
(460-377 гг. до н.э.)

IX Гинекомастия у мужчин

Гинекомастией называется увеличение молочных желез у мужчин (рис. 9.1). По данным различных исследователей, распространенность гинекомастии составляет 17% у юношей до 19 лет, 41% у мужчин в возрасте 41–44 года и достигает 57% у мужчин в возрасте 45–59 лет.

Таким образом, можно сделать вывод об увеличении распространенности гинекомастии у мужчин старшей возрастной группы, что связывают с ВАД и нарушением соотношения «андрогены/эстрогены» в сторону относительного повышения содержания в крови эстрогенов.

Классификация гинекомастии

- **Истинная гинекомастия** — увеличение молочных желез за счет гиперплазии железистой ткани.
- **Ложная гинекомастия** (адипозомастия, или липомастия) — вариант псевдогинекомастии, когда молочная железа увеличивается за счет отложения жировой ткани.

Рис. 9.1. Двусторонняя истинная гинекомастия у подростка с ожирением

- От ложной гинекомастии следует отличать **псевдогинекомастию** — увеличение молочных желез при новообразованиях.

Гинекомастия может быть симметричной, двусторонней (изменение двух молочных желез), и ассиметричной, односторонней (изменение одной молочной железы). Имеются данные, свидетельствующие о более частой встречаемости левосторонней гинекомастии. При клиническом обследовании пациента с гинекомастией, помимо установления самого факта ее наличия, необходимо оценить степень ее выраженности. Для этих целей широко применяется классификация степени выраженности гинекомастии по Таннеру (табл. 9.1).

Гинекомастия может быть **физиологической** (в определенные возрастные периоды жизни мужчины) и **патологической**. Физиологическая гинекомастия — это транзиторное состояние, в большинстве случаев не требующее лечения и проходящее спонтанно с течением времени (гинекомастия новорожденных и пубертатного возраста). Патологическая гинекомастия самостоятельно не проходит и требует поиска причин ее возникновения.

Гинекомастия может быть клиническим проявлением опухолевых заболеваний (например, опухоли яичка),

Таблица 9.1

Степень выраженности гинекомастии по Таннеру

Степень выраженности	Характеристика
1	Возвышение соска над грудью
2	Сосок и ареола слегка приподняты
3	Ареола и сами железы слегка приподняты
4	Ареола и сосок возвышаются над молочной железой
5	Ареола сливается с контурами железы, сосок возвышается над общим контуром железы и ареолы

Таблица 9.2

Классификация гинекомастии у мужчин

Вариант гинекомастии	Причины
Гинекомастия новорожденных	Является физиологической в период новорожденности, связана с высоким уровнем материнских эстрогенов в крови новорожденного. Проходит самостоятельно, лечения не требует
Препубертатная гинекомастия	● Лекарственно-индуцированная. ● Эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников и яичек. ● Нарушение функции щитовидной железы
Пубертатная гинекомастия	Является ***физиологической*** (у 70 % подростков в пубертате), самопроизвольно проходит по окончании пубертата. ***Патологической*** считается, если сохраняется после завершения полового созревания, что чаще всего обусловлено врожденными эндокринными заболеваниями: ● синдром Клайнфельтера, ● резистентность к андрогенам (синдром Рейфенштейна), ● истинный гермафродитизм
Постпубертатная гинекомастия	● Гипогонадизм, любого генеза. ● Лекарственная. ● Алкогольный цирроз печени (в 75 % в сочетании с эректильной дисфункцией). ● Тиреотоксикоз (30 %). ● ХПН. ● После голодания (при возобновлении питания). ● Опухоли яичек. ● Опухоли печени. ● Гиперпролактинемия. ● Эстрогенсекретирующие опухоли

в этом случае необходимо лечить их. Основные виды гинекомастии и их причины представлены в табл. 9.2.

Этиология гинекомастии

Возникновение гинекомастии в большинстве случаев обусловлено дисбалансом половых гормонов: относительным или абсолютным повышением уровня эстрогенов и снижением уровня андрогенов, что приводит к гиперплазии молочной железы у мужчин.

Абсолютное повышение уровня эстрогенов встречается в следующих случаях:

- Применение эстрогенов при лечении рака простаты.
- Эстрогенотерапия у пациентов с транссексуализмом.

- Повышение уровня эстрадиола наблюдается при опухолях яичек из клеток Лейдига (лейдигомах). В 90% случаев опухоль доброкачественная. Повышенный уровень эстрадиола по принципу обратной связи снижает выработку ЛГ и, соответственно, тестостерона, а также стимулирует продукцию СССГ, что приводит к уменьшению уровня свободного тестостерона и усугубляет дисбаланс половых гормонов.
- Повышенная секреция эстрогенов наблюдается при опухолях надпочечников, чаще доброкачественных. Данные новообразования синтезируют большое количество андростендиона, ДГАЭ и ДГАЭ-сульфата, являющихся предшественниками эстрогенов.
- Опухоли, продуцирующие ХГ за счет стимуляции гонад, также являются причиной абсолютного повышения уровня эстрогенов. ХГ может синтезироваться герминогенными опухолями яичек и карциномами различной локализации.

Относительное повышение уровня эстрогенов. Наиболее частым состоянием, при котором отмечается относительное повышение уровня эстрогенов является ВАД, при котором на фоне возрастного снижения секреции тестостерона яичками уровни общего и свободного эстрадиола остаются в норме.

При **первичном гипогонадизме** также отмечается относительное повышение уровня эстрадиола, поскольку повышенный уровень ЛГ стимулирует ароматазу яичек, что приводит к увеличению синтеза эстрогенов и усугублению дисбаланса половых стероидов. В рамках данной патологии особенно следует отметить синдром Клайнфельтера в связи с его высокой распространенностью и плохой выявляемостью. Синдром Клайнфельтера, по данным литературы, сопровождается гинекомастией в 80% случаев.

Вторичный гипогонадизм, возникающий вследствие разнообразных причин, также является причиной относительного повышения уровня эстрогенов и снижения уровня андрогенов.

Развитие гинекомастии при **«синдроме возобновленного кормления»** мало изучено. Впервые возникновение гинекомастии у мужчин, начинающих хорошо питаться после долгого периода недоедания, было замечено во время Второй мировой войны у освобожденных из тюрем заключенных. Гинекомастия формировалась через несколько недель и самостоятельно исчезала после 1–2 лет нормального питания. Механизм развития гинекомастии в данном случае неизвестен.

Нарушение функции печени и почек приводят к развитию гинекомастии. У больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, повышается уровень эстрадиола, пролактина и снижается уровень тестостерона.

При печеночной недостаточности повышается ароматизация андрогенов в эстрогены в периферической ткани, увеличивается уровень СССГ, соответственно, снижается уровень свободного тестостерона, что также вызывает развитие гинекомастии.

Гинекомастия наблюдается при **нарушении функции щитовидной железы** и встречается у 10–40% мужчин с гипертиреозом. Это обусловлено повышением уровня СССГ и усилением ароматизации андрогенов в эстрогены в периферических тканях.

Роль **гиперпролактинемии** в генезе гинекомастии до настоящего времени является спорной. Известно, что повышение уровня пролактина крови негативно влияет на выработку

гонадотропинов, что приводит к возникновению вторичного гипогонадизма. В настоящее время более распространено мнение, что гиперпролактинемия не играет существенной роли в генезе гинекомастии. Так, в Up to Date, версия 14.3, 2006 г., гиперпролактинемия даже не выделяется в качестве самостоятельной этиологической причины развития гинекомастии. В William's Textbook of Endocrinology (P. Larsen, H. Fronenberg, S. Melmed, K. Polonsky, 2002) в главе о гинекомастии рассматривается роль гиперпролактинемии в развитии этого заболевания, и авторы приходят к выводу, что она весьма несущественна. Во многих обзорных статьях гиперпролактинемия не упоминается в качестве причины гинекомастии. По данным работы Turkington R.W. (1972), большинство пациентов с гинекомастией имеют нормальный уровень пролактина. Также известно, что не у всех пациентов с гиперпролактинемией наблюдается гинекомастия: в руководстве, посвященном диагностике и лечению пролактином (2006), симптом гинекомастии не выносится в клиническую картину гиперпролактинемии у мужчин.

Тем не менее, хорошо известно, что подавление выработки гонадотропинов приводит к возникновению вторичного гипогонадизма, который является причиной развития гинекомастии, а значительное повышение уровня пролактина сыворотки крови стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы. Билатеральная гинекомастия встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых имеется гиперпролактинемия.

Описано несколько клинических случаев обнаружения рака молочной железы у пациентов с пролактиномами, в связи с чем существует мнение, что гиперпролактинемия играет роль в его развитии у мужчин. По данным исследования, проведенного Hall et al., в котором было обследовано 53 пациента с гинекомастией, гиперпролактинемия занимает 4-е место по частоте встречаемости и составляет 9% от общего количества причин гинекомастии, опережая хроническую печеночную недостаточность (4%) и лекарственно-индуцированную гинекомастию (4%). Однако в работе, в которой были проанализированы причины гинекомастии у 175 пациентов, гиперпролактинемия являлась причиной гинекомастии только у 5 больных, что составляет 2,8% от всех случаев.

По результатам исследований Калинченко С.Ю. и соавт., у пациентов с гиперпролактинемией различной этиологии в 25% случаев наблюдалось патологическое увеличение железистой ткани молочных желез — гинекомастия (рис. 9.2). У пациентов, обратившихся по поводу гинекомастии, гиперпролактинемия оказалась этиологической причиной развития гинекомастии в 9% случаев, другими причинами гинекомастии явились пубертатная гинекомастия — 18,7%, первичный гипогонадизм (в том числе синдром Клайнфельтера) — в 15,6% случаев, вторичный гипогонадизм — 15,6%, алиментарное ожирение — 12,5%, лекарственно-индуцированная гинекомастия — в 6,2%, гинекомастия вследствие хронической почечной недостаточности наблюдалась у 3%, гинекомастия вследствие изолированного повышения уровня СССГ — 3,2%, идиопатическая гинекомастия наблюдалась у 12,5% пациентов.

Интересно то, что у всех пациентов с гиперпролактинемией наблюдается двусторонняя гинекомастия (рис. 9.3).

Большая частота встречаемости гинекомастии у пациентов с гиперпролактинемией (25%) позволяет расценивать ее как возможный симптом гипер-

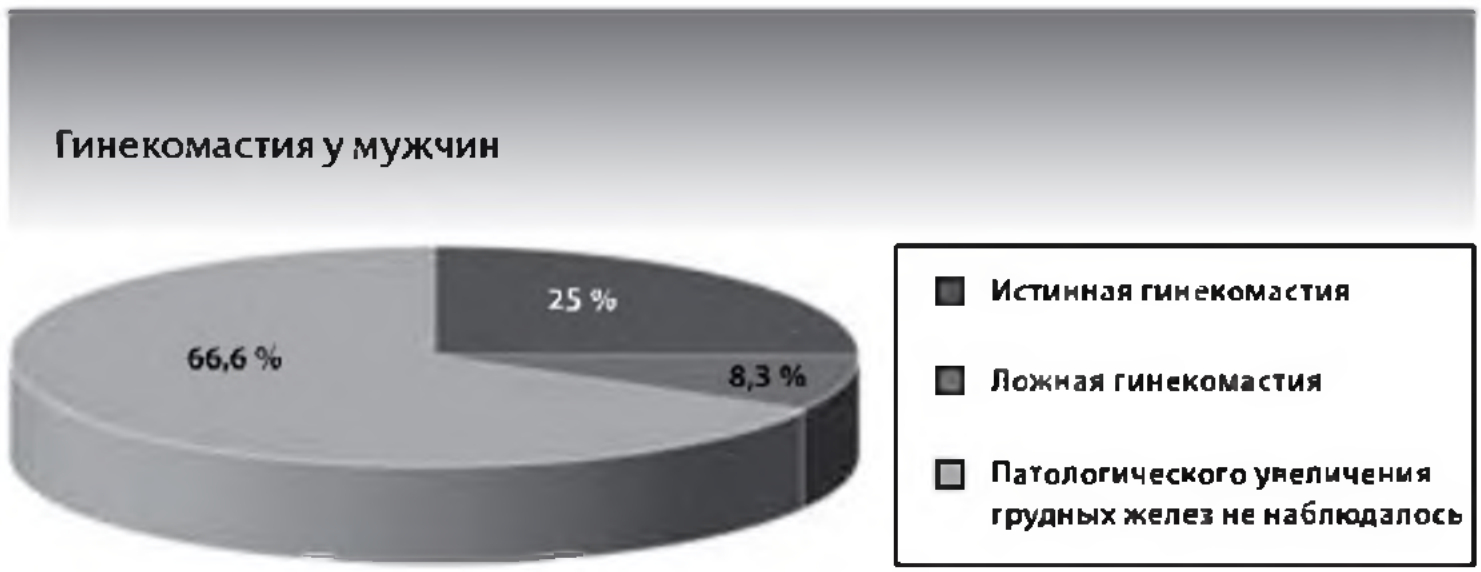


Рис. 9.2. Характер изменения молочных желез у мужчин с гиперпролактинемией

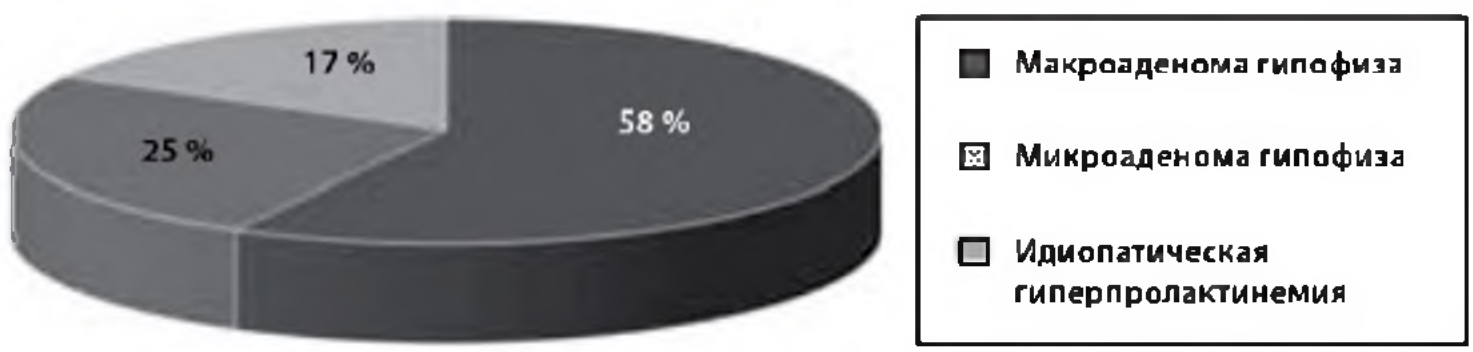


Рис. 9.3. Распространенность истинной гинекомастии у мужчин с гиперпролактинемией различной этиологии (собственные данные)

пролактинемии. Скрининг больных на гиперпролактинемию является обязательным этапом диагностического поиска при гинекомастии.

Распространенной формой гинекомастии является **лекарственная гинекомастия**, развивающаяся при приеме медикаментов, нарушающих баланс между содержанием андрогенов и эстрогенов у больных (табл. 9.3). При медикаментозно-индуцированной гинекомастии отмечается гиперпролактинемия у 20–25 % от общего числа больных.

Диагностика гинекомастии

Лабораторные исследования при гинекомастии должны соответствовать клиническому состоянию каждого пациента. Обычно достаточно определить уровни ЛГ, эстрадиола и тестостерона. В менее ясных случаях необходимо дополнительно исследовать уровни ССС Г, β-субъединицы чХГ, α-фетопротеина, ТТГ, пролактина, а также оценить функцию печени и почек (табл. 9.4).

Дифференциальная диагностика гинекомастии представлена в табл. 9.5.

Лечение гинекомастии у мужчин

Несмотря на столь широкую распространенность, эффективных методов лечения гинекомастии не разработано. Выбор метода медикаментозного лечения должен напрямую зависеть от этиологической причины развития гинекомастии, поэтому в каждом случае необходимо проведение четкого диагностического поиска.

Основные направления в лечении гинекомастии:

- Отмена лекарственных препаратов, приводящих к развитию гинекомастии.
- Гинекомастия пубертатного периода и после голодания проходят без лечения.
- Коррекция тиреотоксикоза.
- Нормализация уровня тестостерона.

Таблица 9.3

Основные лекарственные средства, приводящие к развитию гинекомастии у мужчин

Лекарственные средства	Механизм
Амиодарон	Неизвестен
Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил)	Неизвестен
Амфетамины, диазепам, метилдофа, резерпин, трициклические антидепрессанты	Неизвестен. Возможно, гиперпролактинемия
Циметидин	Антагонист андрогеновых рецепторов
Цитостатики (метотрексат, винкристин)	Первичный гипогонадизм вследствие поражения клеток Лейдига
Флутамид	Антагонист андрогеновых рецепторов
Половые гормоны: Андрогены Антиандрогены Эстрогены	Повышение ароматизации андрогенов в эстрогены в периферической ткани. Прямое действие на ткань молочной железы
Изониазид, митотан	Неизвестен
Кетоконазол, метронидазол	Ингибиторы синтеза тестостерона
Марихуана	Антагонист андрогеновых рецепторов
Фенотиазины	Повышение уровня пролактина
Спиронолактон	Антагонист андрогеновых рецепторов
Теофиллин	Неизвестен

Таблица 9.4

Алгоритм обследования мужчин с гинекомастией

Диагностический ход	Методы его реализации
Исключение рака молочной железы	Пальпация. УЗИ молочных желез. Консультация онколога. Биопсия молочной железы
Исключение лекарственной гинекомастии	Подробный лекарственный анамнез
Исключение эстрогенсекретирующих опухолей надпочечников и яичек	Пальпация органов мошонки. Консультация уролога-андролога. УЗИ яичек и надпочечников. Гормональный скрининг (ЛГ, эстрадиол)
Исключение другой симптоматической гинекомастии	Общий гормональный скрининг (общий тестостерон, СССГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, свободный T_4, ТТГ, биохимический анализ)

Хирургический метод (липосакция, мастэктомия) остается достаточно распространенным методом лечения гинекомастии.

Эффективность **медикаментозного лечения** гинекомастии низкая и объективно не доказана при приеме следующих препаратов:

- Антагонисты эстрогенов (тамоксифен, кломифен) — дорого, эффект сомнительный.
- Гель «Андрактим», гель ДГТ, местно (в России не зарегистрирован) — эффект не доказан.
- Тестолактон (ингибитор ароматазы) перорально по 150 мг 3 раза

в день — опыт лечения в мире невелик (Франция, Уругвай), эффект не доказан.

Не следует чересчур поспешно направлять больного с гинекомастией на мастэктомию. Прежде чем прибегнуть к хирургической коррекции, пациент должен пройти полное обследование и некоторое время просто находиться под динамическим наблюдением для оценки течения гинекомастии.

Таблица 9.5

Дифференциальная диагностика гинекомастии (Э. Нишлаг, 2005)

Псевдогинекомастия	• Липомастии • Опухоли молочных желез
Физиологическая гинекомастия	• Гинекомастия новорожденных • Подростковая гинекомастия • Старческая гинекомастия
Патологическая гинекомастия	• Идиопатическая гинекомастия • Персистирующая подростковая гинекомастия • Семейная гинекомастия
Заболевания с эндокринной основой	• Синдром Клайнфельтера • XX-мужчины • Истинный гермафродитизм • Синдром Кальмана • Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм • Гиперпролактинемия • Гипертиреоз • Врожденная гиперплазия коры надпочечников • Адреномиелонейропатия • Синдром Рейфенштейна • Сцепленная с X-хромосомой спинальная и бульбарная атрофия мышц (синдром Кеннеди) • Миотоническая дистрофия • Промежуточно-мошоночная гипоспадия с псевдовлагалищем • Повышенная ароматазная активность в периферических тканях • Недостаточность 17-кетостероидредуктазы • Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы
Гормонально активные опухоли	• Злокачественные опухоли яичка • Опухоли яичка из клеток Лейдига/Сертоли • Продуцирующая ароматазу опухоль яичек при синдроме Пейтца—Егерса • Опухоли коры надпочечников • Эктопическая продукция чХГ злокачественными опухолями (легкие, печень, почки)
Недостаточность андрогенов вследствие поражения паренхимы яичек	• Инфекционный орхит • Гранулематозный орхит • Врожденная анорхия • Орхиэктомия
Системные расстройства	• Болезни печени • Болезни почек • Голодание • Прибавка массы тела после периода голодания

Продолжение таблицы 9.5

Лекарственные средства и наркотики	• Амфетамины • Цитостатики • Блокаторы кальциевых каналов • Циметидин • Диазепам • Сердечные гликозиды • Эстрогены • Флутамид • ЧХГ • Ингибиторы АПФ • Изониазид
Лекарственная гинекомастия	• Кетоконазол • Марихуана • Метилдофа • Метронидазол • Опиаты и опиоиды • Пеницилламины • Резерпин, амиодарон • Спиронолактон, теофиллин • Трициклические антидепрессанты

Исцеление — это дело времени, но иногда это также дело возможности.

Гиппократ
(460-377 гг. до н.э.)

X Андрогенная алопеция у мужчин

Андрогенная алопеция — наиболее частая форма облысения, встречающаяся не только у мужчин, но и у женщин (рис. 10.1). Среди лиц белой расы она развивается у каждого второго. У жителей Африки, Азии, аборигенов Америки она встречается гораздо реже.

Физиология роста волос. Рост волос продолжается всю жизнь. Волосяные фолликулы претерпевают периодические циклы роста, длительность которых зависит от локализации. После активной стадии роста (фаза анагена) наступает короткая стадия регрессии (фаза катагена), сменяющаяся стадией покоя (фаза телогена). Затем волосы выпадают. В норме фаза анагена продолжается около 3 лет, а телогена — только 100 дней, так что длительность этих фаз соотносится как 9:1. Ежедневно теряется около 100 волос. При андрогенной алопеции фаза анагена укорачивается и, соответственно, меняется соотно-

Рис. 10.1. Вариант андрогенной алопеции у мужчины

шение анаген/телоген. Кроме того, прогрессивно уменьшаются размеры волосяных фолликулов.

Андрогенная алопеция развивается при сохранной функции яичек и нормальном действии андрогенов.

Тестостерон под влиянием 5α-редуктазы превращается в 5α-ДГТ — более активный андроген, ответственный за выпадение волос. В волосяных фолликулах мужчин с андрогенной алопецией обнаружена более высокая плотность андрогеновых рецепторов. Кроме того, в волосяных фолликулах обнаруживаются два типа 5α-редуктазы (Sawaya M. E. et al., 1997).

Диагностика и дифференциальная диагностика. Выпадение волос начинается в поздней юности или ранней зрелости с двусторонней потери волос на висках и считается типичным проявлением высокой андрогенной насыщенности организма. Особую роль играет семейный анамнез.

Необходимо исключить нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования и системные заболевания (гепатопатии, железодефицитную анемию, сахарный диабет), при которых часто развивается диффузная алопеция. К быстрому облысению могут приводить высокие дозы витамина А (более 50 тыс. ЕД) и средства, снижающие уровень холестерина крови, а также интоксикации таллием или ртутью. Специальные гормональные исследования обычно мало помогают диагностике.

Для оценки степени выраженности андрогенной алопеции используется шкала Гамильтона—Норвуда.

Лечение. Сама по себе алопеция не является болезнью и в принципе не требует терапии. Нередко достаточно лишь психологически поддержать пациента, разъяснив ему, что облысение — признак сильной половой конституции и высокой андрогенной насыщенности организма.

Давно известно, что у лиц, кастрированных в препубертатном возрасте, алопеция не развивается даже при генетической предрасположенности, поскольку аллопеция — андрогензависимый процесс. Развитие и прогрессирование алопеции можно задержать с помощью ингибиторов 5α-редуктазы типа II. В этих целях применяют ингибитор 5α-редуктазы типа II финастерид, известный как средство для лечения ДГП. Его эффективность показана в контролируемых исследованиях (Kaufman et al., 1998).

Финастерид давно используется для лечения андрогенной алопеции и даже зарегистрирован по этому показанию (но не в России) (Drake L. et al., 1999). Появившийся недавно на фармацевтическом рынке дутастерид (Аводарт) приблизительно в 3 раза активнее ингибирует 5α-редуктазу типа II и более чем в 100 раз — изофермент типа I. Поэтому теоретически обосновано его применение при андрогенной алопеции.

В декабре 2006 г. в Южной Корее было начато рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование III фазы с параллельными группами, плацебо-контролем по оценке эффективности и безопасности приема дутастерида в дозе 0,5 мг/сут. в течение 6 месяцев как средства лечения мужчин с андрогенной алопецией III, IV и V типов по шкале Гамильтона—Норвуда. Количество набранных больных — 150. Результаты исследования пока не опубликованы.

Отмечена также эффективность миноксидила в лечении алопеции, вначале предложенного для лечения гипертонии.

Важно отметить, что после прекращения приема всех вышеуказанных препаратов облысение продолжается, поэтому теоретически данные препараты необходимо принимать пожизненно.

Половые отношения — это не просто биологическая функция, необходимая для продолжения рода, но и важнейшая часть жизни, источник радости и любви.

Общая врачебная практика по Джону Нобелю

XI Нарушения либидо, эякуляции и оргазма

Нарушения либидо

Либидо (половое влечение) — важная составляющая сексуальности, его интенсивность может отразиться на половом поведении. В половом влечении мужчины выявляются три функциональных компонента (Васильченко Г.С, 1990).

1. **Энергетический,** представленный глубокими структурами головного мозга и периферическими железами внутренней секреции. Он имеет врожденный характер, а первые внешние его проявления наблюдаются в норме лишь с пубертатного возраста.
2. **Селективный,** свойственный зрелому половому влечению. Его субстратом являются некоторые субкортикальные структуры и обязательно кортикальные образования, поэтому он носит врожденно-приобретенный характер.
3. Третий компонент мужского либидо, **определяющий периодичность** его подъемов и спадов, по существу является подвидом первого, энергетического, компо-

нента. Он проявляется в очень узких временных рамках. Если первые два компонента стойко удерживаются десятилетиями, то колебания третьего укладываются в дни и недели.

Либидо осознается стадийно. Г.С. Васильченко различает **5 стадий становления полового сознания у мужчин**:

1. Понятийная, суть которой заключается в дифференцировании полов без эмоционального окрашивания.
2. Романтическая (платоническая) — возникает эмоциональная окраска отношений между полами.
3. Эротическая стадия (усиливается гормональная стимуляция, либидо приобретает физический компонент общения).
4. Сексуальная стадия — возникает на фоне эмоций низшего порядка, примером ее может служить юношеская гиперсексуальность.
5. Стадия зрелой сексуальности — гармоническое взаимоотношение всех элементов сексуальности с приобретением полного контроля над своими сексуальными желаниями и поведением.

Резкое ослабление либидо является настораживающим признаком, особенно в молодом возрасте. В ряде случаев это является одним из симптомов опухоли головного мозга. В зрелом возрасте исчезновение либидо может отмечаться у мужчин с любыми заболеваниями, сопровождающимися снижением уровня тестостерона, в том числе и при ВАД.

Другой причиной ослабления либидо может быть развивающееся психическое заболевание. При подозрении на психическое заболевание врач должен быть максимально внимательным по отношению к пациенту. Качественное изменение либидо (его повышение при некоторых половых перверсиях) может нести прямую угрозу обществу (например, при педофилии). Умение распознавать половую перверсию должно быть хорошо развито у врача, ведущего прием пациентов с половыми расстройствами.

Патологическое повышение либидо может быть проявлением патологических процессов (опухоли, воспаления) в височных долях коры головного мозга, где, как считается, находятся высшие центры его регуляции. В экспериментах было показано, что хирургическое удаление височных долей вызывало гиперсексуальность и появление частых эрекций.

Таким образом, дисфункции либидо можно разделить на группы:

- сниженное сексуальное влечение (гиполибидемия, гиполибидиния);
- отсутствие или потеря полового влечения (алибидемия);
- сексуальное отвращение (аверсия);
- повышенное половое влечение (нимфомания, сатириазис).

При сексологической интерпретации половых дисфункций, не обусловленных органическим расстройством или заболеванием, необходимо всегда помнить об **общих диагностических критериях любых форм нарушений половой функции**, а именно:

- пациент не в состоянии установить сексуальные отношения так, как он бы этого хотел;
- расстройство функции возникает часто, но в некоторых случаях может отсутствовать;
- расстройство функции наблюдается по меньшей мере в течение 6 месяцев;
- расстройство не соответствует критериям какого-либо психического или органического заболевания.

Снижение или потеря полового влечения (гиполибидемия и алибидемия)

Диагностические критерии:

1. Снижение или отсутствие полового влечения выражается в уменьшении сексуальных фантазий, отсутствии поиска сексуальных стимулов, мыслей о сексуальной стороне жизни, сопровождаемых субъективно приятным эмоциональным оттенком.
2. Интерес к осуществлению сексуальной активности с партнерами или к мастурбации появляется реже, чем этого можно было бы ожидать с учетом возраста, ситуации и ранее привычного уровня.

Снижение либидо подразделяют на психогенное и органическое. Патогенез снижения полового влечения достаточно сложен, но ясно, что в его реализации участвует множество нейротрансмиттеров ЦНС (дофамин, серотонин, NO) при участии половых гормонов, поэтому определение уровня половых гормонов необходимо во всех случаях (рис. 11.1).

Основные направления лечения гиполибидемии:

- Нормализация режима труда и отдыха.
- Лечение основных по отношению к снижению полового влечения заболеваний (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипогонадизм, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертония и т.д.).
- Психотерапевтические мероприятия.

Сексуальное отвращение (аверсия)

Диагностические критерии:

1. Сексуальные взаимоотношения с партнерами вызывают отчетливое отвращение, страх или тревогу, вынуждающую избегать половой активности. Если половой акт все же происходит, он сопровождается сильными отрицательными эмоциями и неспособностью ощутить удовлетворение.
2. Отвращение и реакция избегания не связаны со страхом ожидания сексуальной неудачи (из-за предшествующего негативного сексуального опыта).
3. Устойчивое или повторяющееся отвращение к сексу с избеганием всех или почти всех сексуальных контактов через половые органы фактически является тяжелой фобией (коитофобией).

Возможные причины аверсии:

- негативное, брезгливое отношение к сексу и страх перед проявлениями сексуальности в связи с неправильным воспитанием;
- сексуальная психотравма в прошлом (изнасилование, инцест);
- постоянный сексуальный прессинг со стороны партнера, выдвижение им неприемлемых требований к сексуальным контактам (выходящих за пределы «диапазона приемлемости» партнера).

Отсутствие сексуального удовлетворения (сексуальная ангедония)

Диагностические критерии:

1. Все генитальные реакции (оргазм и/или эякуляция) возникают при сексуальной стимуляции, но не

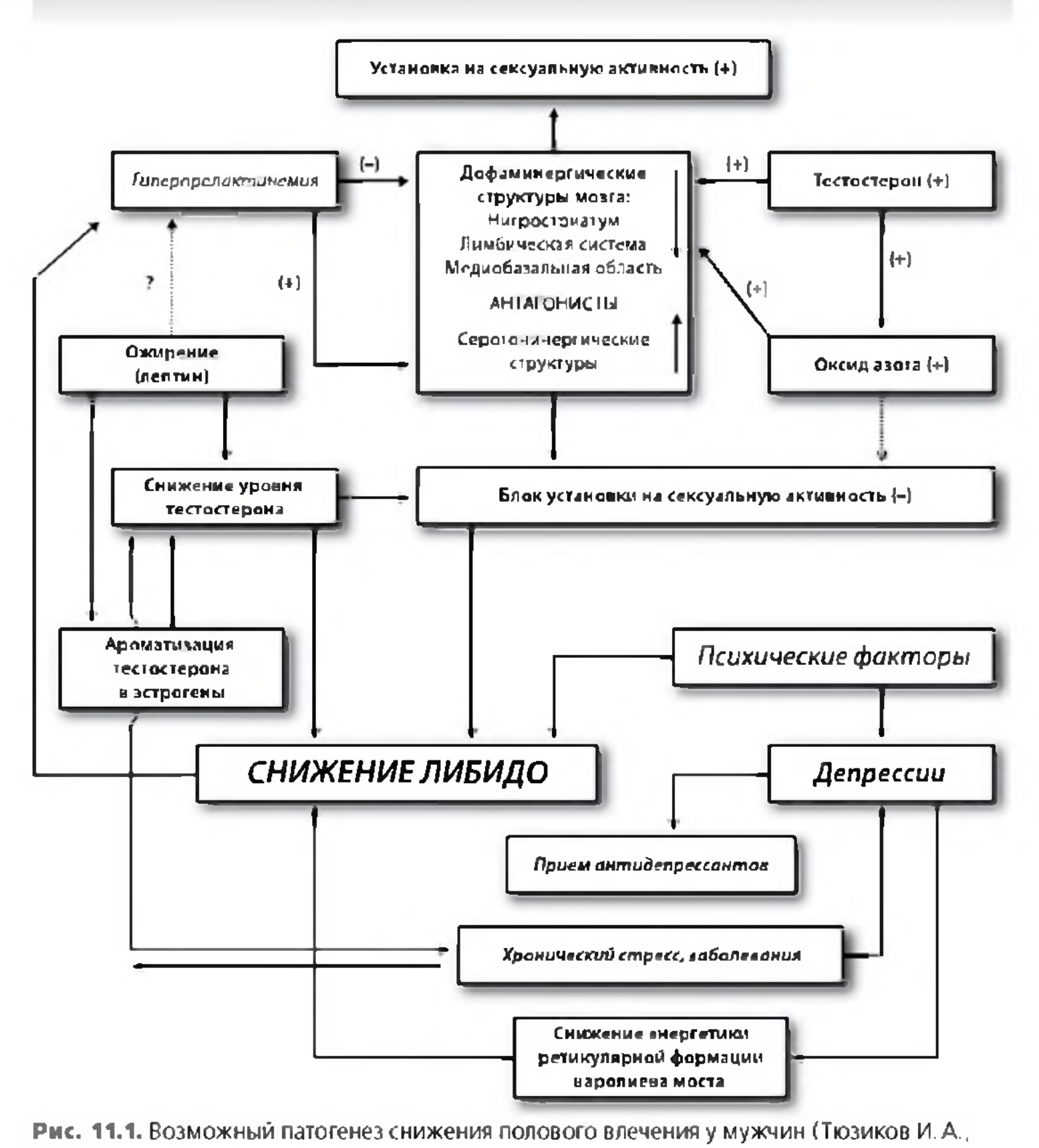


Рис. 11.1. Возможный патогенез снижения полового влечения у мужчин (Тюзиков И. А., 2007)

вызывают приятных ощущений или чувства приятного возбуждения.

2. В ходе сексуальной активности отсутствуют отчетливые и стойкие признаки тревоги, страха.

Сексуальная ангедония связана с выпадением психического компонента оргазма, что может быть связано с невротическими реакциями диссоциативного типа, отделяющими аффективный компонент оргазма от сознания.

Повышенное половое влечение (гиперлибидемия, гиперсексуальность)

По мнению К. Имелинского (1986), определение нормальной степени выраженности сексуального влечения всегда условно. Если человек ведет

интенсивную половую жизнь, но при этом «успевает» проявлять высокую творческую, профессиональную, общественную или иную активность, он не может рассматриваться как человек с патологически усиленным либидо. Патологическая гиперсексуальность отличается не только количественным увеличением половых контактов, но и качественным изменением поведения — когда удовлетворение высоких сексуальных потребностей становится сверхценной идеей, целиком поглощающей индивида в ущерб другим сферам жизни.

Гиперсексуальность у женщин получила название «нимфомания», а у мужчин — «сатириазис».

Нарушения эякуляции

Процесс эякуляции в норме неразрывно связан с возникновением эрекции и является результатом фрикций при половом акте. Он совершается в две фазы. Первая фаза — это выделение в проксимальную часть мочеиспускательного канала содержимого хвоста придатка, где имеются сперматозоиды, и секрета семенных пузырьков. Затем наступает вторая фаза — выбрасывание (выведение), во время которой в просвет проксимальной части мочеиспускательного канала выделяется содержимое простаты, активно сокращаются поперечнополосатые мышцы полового члена, промежности, тазового дна, в результате чего эякулят выбрасывается наружу. По-видимому, в последней фазе к эякуляту примешивается секрет бульбоуретральных желез, расположенных в промежности. Регуляция эякуляции осуществляется вегетативной нервной системой.

Расстройства эякуляции достаточно разнообразны (табл. 11.1), их распространенность высока и составляет 25–35% (Master V.A., 2001).

Преждевременная эякуляция

Преждевременная эякуляция — самая частая форма нарушения половой функции, встречающаяся у 30% мужчин в популяции вне зависи-

Таблица 11.1

Классификация расстройств эякуляции

Характер нарушения	Патофизиологическая сущность
Ejaculatio ante portas	Семяизвержение до интроекции полового члена во влагалище или в момент введения
Ejaculatio praecox (преждевременная)	Наступление семяизвержения сразу после введения полового члена во влагалище
Ejaculatio praecox absoluta (преждевременная абсолютная)	Семяизвержение наступает в пределах 1 мин после начала полового акта на фоне регулярной половой жизни
Ejaculatio praecox relativa (преждевременная относительная)	Продолжительность полового акта в пределах нормы (от 1 до 3 мин), но ее недостаточно для получения оргазма партнершей
Ejaculatio tarda (пролонгированная эякуляция)	Эякуляция наступает после длительного периода фрикций, порой вызывает изнеможение мужчины и отказ от дальнейшего контакта
Ejaculatio retrograda (ретроградная эякуляция, или ложный асперматизм)	«Сухой» оргазм, наружной эякуляции не наблюдается, семяизвержение происходит в мочевой пузырь за счет диссинергии или слабости сфинктеров мочевого пузыря
Anejaculatio (анэякуляторный феномен, или истинный асперматизм)	В момент оргазма семяизвержения нет вообще (ни наружу, ни в мочевой пузырь) в виду отсутствия спермы (патология яичек, гормональные дисфункции)

мости от возраста. Нередко имеется преждевременная эякуляция, которой предшествует лишь несколько фрикций, но другие параметры (либидо, эрекция) у пациентов соответствуют сильной половой конституции.

Наиболее частой причиной преждевременной эякуляции является не патология урогенитальной сферы, а первичное поражение высших корковых центров регуляции урогенитальных автоматизмов (опорожнения прямой кишки и мочевого пузыря, семяизвержения). В специальной литературе это состояние определяется как **синдром парацентральных долек** (первичная патогенетическая дезинтеграция эякуляторной составляющей) (по Г.С. Васильченко, 1969; 1990).

Этиология этого синдрома в большинстве случаев остается невыясненной. В клинической картине типичны ночной энурез с раннего детства, поллакиурия, ранние сексопатологические симптомы (более ранние первые поллюции, с началом половой жизни обнаруживается преждевременная эякуляция без существенного удлинения полового акта даже при повторных сношениях). Неврологическая симптоматика свидетельствует о локализации патологии в парацентральных дольках головного мозга.

Основные диагностические критерии синдрома парацентральных долек:

1. Первые в жизни эякуляции нередко опережают по времени пробуждение либидо у подростка, возникая в неадекватной обстановке.
2. Наличие дневных поллюций, особенно неадекватных, т.е. не спровоцированных действием эротических стимулов.
3. Частые ночные поллюции и поллюции после 40 лет.
4. Может наблюдаться психическая мастурбация (за счет одних фантазий без механической стимуляции).
5. Ускорение эякуляции с самого начала половой жизни.
6. Эякуляция может произойти уже при поверхностных ласках или попытке интроитуса.
7. Наблюдается феномен эякуляторной атаксии (при повторных половых актах их продолжительность практически не увеличивается, а затем резко наступает анэякуляция, когда во время очередного коитуса эякуляции вообще нет).
8. В анамнезе нередко отмечается энурез (центры мочеиспускания и эякуляции расположены рядом — в парацентральных дольках).
9. Наблюдается слабый пролонгирующий эффект либо его полное отсутствие при употреблении алкоголя или использовании местноанестезирующих мазей.
10. Наличие неврологической симптоматики (наиболее типичный признак — инверсия рефлексогенных зон ахилловых рефлексов, непостоянная анизокория, симптомы орального автоматизма, внутричерепная гипертензия).

Возможные причины преждевременной эякуляции:

- Редкие половые акты, половая абстиненция.
- Тревога и страх во время акта за состояние эрекции, беспокойство о возможном неудовлетворении своей партнерши.
- Привычка к быстрому наступлению эякуляции, чаще возникающая у молодых мужчин из-за неблагоприятных условий для проведения коитуса (секс «на ходу»).
- Интенсивные, возбуждающие действия партнерши (ее привлекательность, активные телодвижения).

- Ранний сексуальный опыт.
- Энурез.
- Нарушение межличностных связей и эгоцентризм мужчины.
- Отсутствие перцептивного осознания мужчиной ощущений, предваряющих наступление эякуляции и оргазма, что лишает его возможности вовремя предпринять действия по пролонгации акта (повышенная чувствительность симпатической нервной системы, головки пениса).
- Органические факторы — простатиты, везикулиты, колликулиты с вторичной патогенетической преждевременной эякуляцией (по Г.С. Васильченко).
- Гиперчувствительность головки полового члена или выраженный эякуляторный рефлекс.
- Генетическая предрасположенность.
- Дисфункция 5-HT-рецепторов.
- Прием некоторых лекарственных средств, таких как амитриптилин, баклофен, бетанидин, хлордиазепоксид, хлортриптамин, гуанетидин, галоперидол, гексаметоний, метадон, напроксен, паргилин, феназин, празозин, тиазиды, бромфенирамин, хлорфенирамин, эфедрин, имипрамин, фенилэфрин.

Признаки, указывающие на вероятный психогенный характер преждевременной эякуляции:

- при половом акте возбуждение мужчины нарастает постепенно, затем следует неконтролируемый «скачок», и наступает эякуляция;
- парадоксальная реакция — эякуляция наступает тем скорее, чем дольше мужчина стремится ее задержать;
- из-за повышенной нервной возбудимости эякуляция наступает тем быстрее, чем слабее у мужчины эрекция;
- избирательность расстройства (с одной партнершей есть нарушения, с другой — нет);
- в эротических сновидениях таких мужчин часто фигурирует преждевременная эякуляция (они склонны интерпретировать этот факт, как проявление тяжести расстройства);
- атмосфера спешки и нервозности, необходимость coitus interruptus (прерванного полового акта) усиливает возбуждение и ускоряет эякуляцию;
- спонтанные периоды удлинения коитуса (часто после отдыха);
- нередко наличие у мужчины тревожно-невротической симптоматики;
- возможно некоторое удлинение акта под влиянием транквилизаторов и алкоголя.

Методы лечения преждевременной эякуляции:

- Психотерапия и сексуальная терапия.
- Метод «стоп-старт»: пациент путем мастурбации достигает определенной степени возбуждения, воздерживается от эякуляции и вновь приступает к стимуляции после того, как возбуждение проходит.
- Методы пролонгации полового акта (сжимание уздечки головки пениса (Masters and Johnson, 1970), основания пениса и др.).
- Использование презервативов (снижение чувствительности головки полового члена).
- Медикаментозное лечение:
  - местноанестезирующие средства (5–10% совкаиновая мазь, Лидогель, Инстиллагель, Катеджель, SS-крем, лидокаин).
  - ингибиторы обратного захвата серотонина.
  - α-адреноблокаторы.
  - транквилизаторы.

— ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5),
— трициклические антидепрессанты,
— нейротропные препараты при диабетической нейропатии.

- Хлорэтиловые блокады ромба Михаэлиса (по Г. С. Васильченко).
- Хирургические методы используются редко (денервация головки полового члена при повышенной ее чувствительности: рассечение уздечки полового члена (френулотомия), дорзальная денервация головки).

Асперматизм

Нарушения эякуляции могут носить и прямо противоположный характер, когда половой акт не заканчивается семяизвержением. В таких случаях нужно, прежде всего, дифференцировать различные формы асперматизма. Различают две формы асперматизма — истинный и ложный.

Истинный асперматизм обусловлен не столько нарушением эякуляторной составляющей, сколько патологией образования спермы. В данном случае у пациента в силу ряда причин, нарушающих функцию яичек (выработка эякулята — андрогензависимый процесс) и придаточных половых желез, не происходит образование семенной жидкости, подлежащей удалению во время эякуляции. Поэтому истинный асперматизм называют еще анэякуляторным синдромом, и он имеет большое значение в проблеме мужского бесплодия.

Ложный асперматизм обусловлен нарушением функциональных взаимоотношений шейки мочевого пузыря и семявыбрасывающих протоков либо нарушением проходимости мочеиспускательного канала для эякулята (стриктуры, последствия травм и воспалений, прием α_1-адреноблокаторов и т.д.), в результате чего семенная жидкость, не имея возможности пройти наружу по мочеиспускательному каналу, забрасывается ретроградно в полость мочевого пузыря. Поэтому ложный асперматизм получил еще название ретроградная эякуляция.

Отсутствие эякуляции при нормальном оргазме указывает на обструкцию семявыносящих путей или дефект сокращения шейки мочевого пузыря, приводящий к ретроградной эякуляции.

Типичные причины ретроградной эякуляции — операции на простате (трансуретральная резекция — ТУРП) и шейке мочевого пузыря, забрюшинная лимфаденэктомия при раке яичка, операции на органах таза, аортобедренное шунтирование или симпатэктомия. Также сопровождаются ретроградной эякуляцией, проявляющейся так называемым сухим половым актом, прием некоторых лекарственных препаратов (α_1-адреноблокаторы), поражения нервной системы (нейрогенный мочевой пузырь, детрузорно-сфинктерная диссинергия диабетической полинейропатии), а также воспалительная обструкция эякуляторного канала.

Дифференциальная диагностика. При дифференциальной диагностике нарушений эмиссии спермы следует, прежде всего, отличать анэякуляторный феномен (истинный асперматизм, аспермия) от ретроградной эякуляции. Наиболее важными диагностическими приемами служат трансректальное УЗИ и микроскопия мочи, полученной после полового акта или мастурбации (посторгастическая моча). При УЗИ выявляются аномалии семенных пузырьков, аплазия, эктазия семявыносящего протока. В сомни-

тельных случаях возможно проведение рентгеноконтрастных исследований проходимости семявыносящих путей (дуктография, везикулография). При микроскопии мочи после полового акта выявление более 15 сперматозоидов в поле зрения служит доказательством ретроградной эякуляции.

Лечение. При ретроградной эякуляции применяют α-адреномиметики (повышающие тонус шейки мочевого пузыря) — Орнад, Судафед, Тофранил по 25–75 мг 3 раза в сутки; мидодрин (Гутрон) по 5 мг 3 раза в сутки; бромфенирамина малеат по 8 мг 3 раза в сутки; эфедрин по 10–15 мг 4 раза в сутки. В схемах лечения данного расстройства применяют также имипрамин 25–75 мг 3 раза в сутки и дезипрамин 50 мг через день. При диабетической полинейропатии хорошие результаты получены при лечении препаратами α-липоевой кислоты (Тиоктацид 600). При бесплодии вследствие ретроградной эякуляции используют методики получения посторгастической мочи и обогащение семенной жидкости для использования ее в ВРТ.

Задержка (ретардация) эякуляции

Клинически проявляется крайне длительным половым актом.

Возможные причины:

- Психогенные (агрессия, аггравация, боязнь беременности, «аутосексуальная» ориентация, когда мужчина испытывает гораздо более выраженное возбуждение и удовлетворение от мастурбации, чем при обычном половом акте и т. д.).
- Пороки развития шейки мочевого пузыря — киста мюллерова протока, аномалии вольфова протока.
- Ятрогенные: ТУРП, радикальная цистэктомия, простатэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия, операции на толстой и прямой кишке.
- Нейрогенные: диабетическая полинейропатия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, травмы спинного мозга.
- Инфекционные: уретрит, простатит, туберкулез мочеполовой системы, шистосомоз.
- Эндокринные: сахарный диабет, гипогонадизм, гипотиреоз.
- Лекарственно-алиментарные: тиазидные диуретики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, злоупотребление алкоголем.

Лечение задержки эякуляции зависит от этиологии.

При психогенных расстройствах назначают психотерапию обычно с привлечением партнерши.

Медикаментозное лечение:

- Антагонисты 5-Н-рецепторов серотонина (ципрогептадин в дозе 2–16 мг для постоянного или периодического применения).
- Дофаминергические препараты (амантадин по 100–200 мг в случаях задержки эякуляции при приеме антидепрессантов).
- Йохимбин по 10 мг за 90 мин до полового акта в случаях кломипрамин-индуцированной аноргазмии.
- Агонисты 5-HT1A-рецепторов (буспирон по 15–60 мг). Эффективен у 80% пациентов с задержкой эякуляции на фоне тревожных расстройств.
- Ингибиторы обратного захвата дофамина (бупропион). Эффективен в 66% случаев анэякуляции на фоне приема антидепрессантов.

Нарушения оргазма

У мужчин оргазм тесно связан с эякуляцией (рис. 11.2 и 11.3). Расстройства оргазма являются относительно редким феноменом и составляют не более 3–10% случаев нарушений половой функции.

Усиление или извращение оргазма (когда семяизвержение сочетается не со сладострастными ощущениями, а с болью или стертостью оргазма) связано чаще всего с воспалением семенного бугорка или простаты. С другой стороны, удаление части мочеиспускательного канала с семенным бугорком или его значительным повреждением приводит к угасанию, почти исчезновению оргазма.

Наиболее частой причиной ослабления оргазма бывают возрастные изменения.

Особую группу составляют болевые ощущения при оргазме, которые могут встречаться у больных с тяжелыми формами гипертонической болезни (непосредственно после эякуляции возникает головная боль, связанная

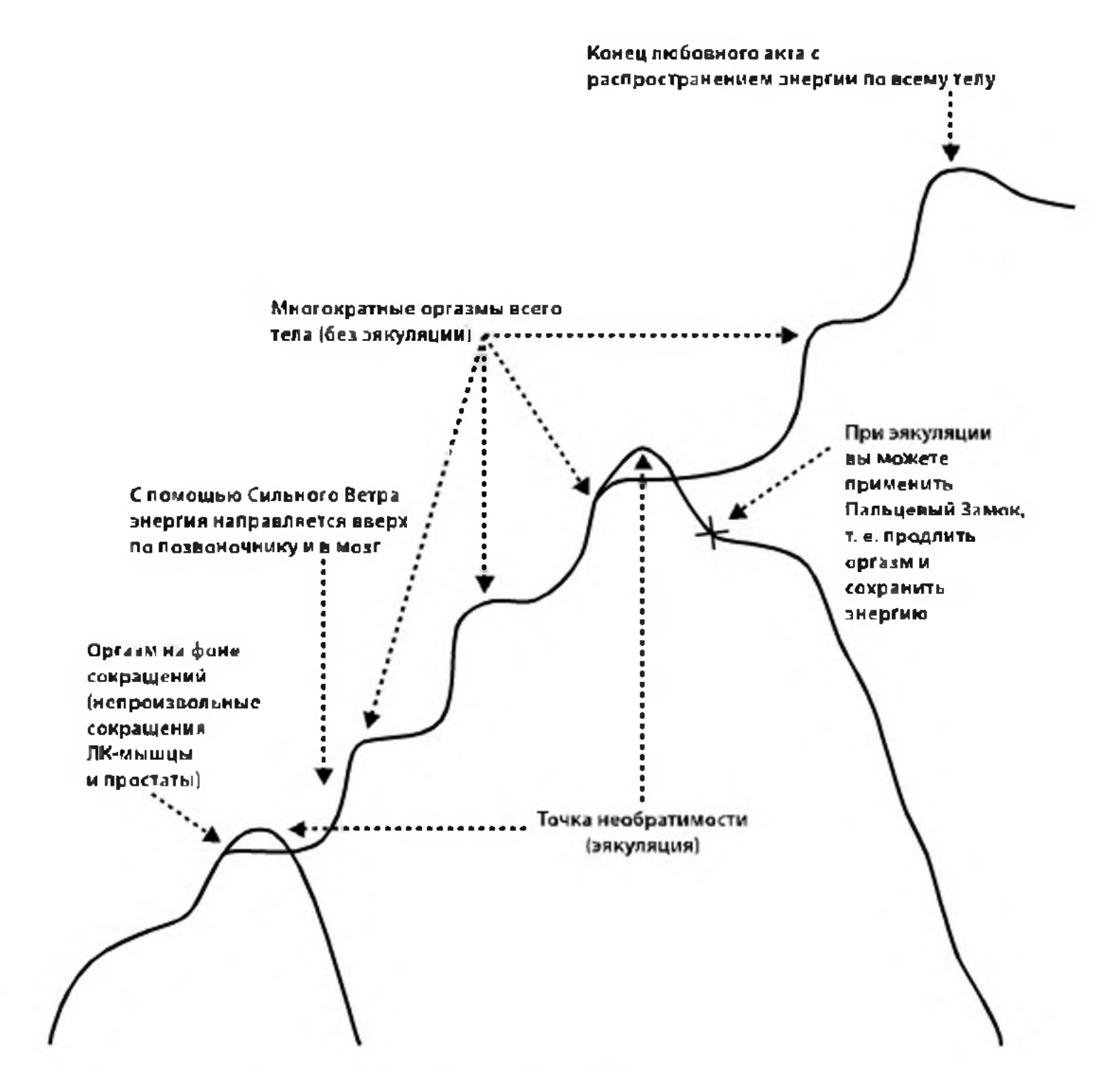


Рис. 11.2. Нормальная физиология течения оргазма

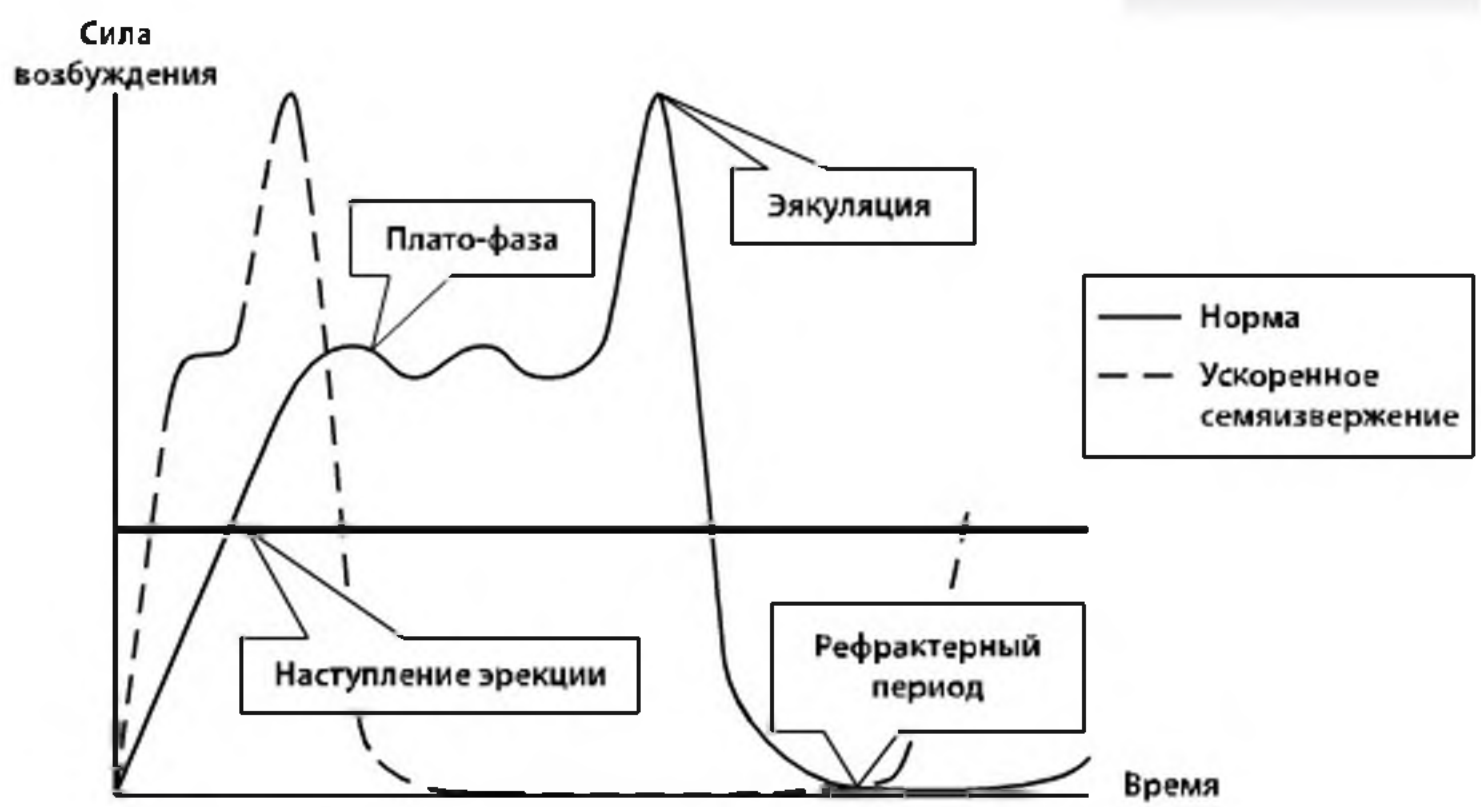


Рис. 11.3. Динамика возбуждения при коитусе. *ЛК-мышца* – лобково-копчиковая мышца

с повышением АД во время полового акта). Другой причиной болей могут быть скрытые воспалительные и другие изменения семявыбрасывающих протоков, например, у некоторых пациентов после перенесенных эпидидимитов, боли после эякуляции остаются в течение нескольких минут, имеют иногда тягостный эмоциональный оттенок.

Боли, возникающие при половом акте, могут быть обусловлены синовиитами мышц, прикрепляющих тело полового члена к костям лона. Отличием от вышеупомянутых болезненных ощущений является в этом случае появление болей в области корня полового члена при эрекции и быстрое исчезновение после эрекции.

Поскольку у мужчин оргазм тесно связан с семяизвержением, то при недостатках оргазма необходимо оценивать характер семяизвержения.

Выделяют следующие варианты мужской оргазмической дисфункции:

- эякуляция бывает лишь во сне при поллюциях и никогда в бодрствующем состоянии;
- эякуляция и оргазм никогда не происходят в присутствии партнерши, но возможны при мастурбации;
- эякуляция и оргазм возможны только при орогенитальной или мануально-генитальной стимуляции;
- эпизодическое отсутствие эякуляции и оргазма при половом акте;
- избирательное (селективное) отсутствие эякуляции и оргазма с определенной партнершей или в определенной ситуации.

Из мириад вещей, созданных Небом, самое драгоценное – человек. Из всех вещей, дарующих человеку благоденствие, ни одна не сравнится с интимной близостью.

Дуан-сюан-цзы (VII век)

XII Эректильная дисфункция

Упоминания о сексуальных расстройствах у мужчин встречаются еще в древних египетских папирусах, а также мифах и легендах.

Примерно в 400 г. до нашей эры древнегреческий врач Гиппократ отмечал, что конституциональные элементы являются важным фактором в отношении влияния на силу полового влечения. Он также высказал предположение о том, что «чрезмерная озабоченность мужскими обязанностями и отсутствие женской привлекательности» являются причинами развития импотенции. В медицинском словаре Copland (1858) в качестве причин развития импотенции перечислены робость, ревность, нерешительность, стыд, ненависть, озабоченность, страх, боязнь оказаться несостоятельным в половом отношении.

Древнеримский врач Гален писал о влиянии психических факторов на возможность развития импотенции. Он называл неврогенную импотенцию «неврологическим параличом».

Однако попытки научного обоснования и изучения эректильной дисфункции были предприняты лишь немногим более ста лет назад, когда Лаллеман опубликовал свою монографию «Истечение семени у мужчин». Он придавал большое значение заболеваниям мужских половых органов в генезе половых расстройств, в частности, патологическим изменениям семенного бугорка. Работа Лаллемана и его личный авторитет в течение многих десятилетий заставляли искать причины сексуальных расстройств в заболеваниях семенного бугорка и проводить различные манипуляции на нем.

В дальнейшем эти взгляды были коренным образом пересмотрены благодаря фундаментальным работам Мастерса и Джонсона (1965). В нашей стране большой вклад в сексопатологию внесли работы Л.Я. Якобзон (1929), И.М. Порудоминского (1968), Л.Я. Мильмана (1965), А.М. Свядоща (1972), Г.Г. Корик (1972), Г.С. Васильченко (1973) и др. Говоря об эпидемиологических аспектах эректильной дисфункции, необходимо иметь в виду, что сбор подобных данных весьма затруднен. Такая ситуация имеет место в большинстве развитых стран мира. Причин этому много. Назовем лишь специфическое отношение пациентов к данной проблеме (чувство ложного стыда за свою сексуальную несостоятельность) и недостаточное развитие методик доклинического обследования пациентов с эректильной дисфункцией. Достаточно сказать, что, по данным различных исследователей, только 40–50% больных с эректильной дисфункцией обращаются к специалистам.

Зачастую публикуемые данные о распространенности эректильной дисфункции основаны на субъективных данных. Профессор Х. Порст (1997) по этому поводу в своей монографии «Penile Disorders» писал: «Число мужчин в Германии, страдающих от разного рода эректильных расстройств, как считают, составляет от 3 до 5 млн человек. Однако при попытках выяснить источник этих данных его след теряется в псевдонаучных джунглях массы вторичной литературы».

Определение и эпидемиология эректильной дисфункции

В настоящее время для описания нарушения эрекции используют термин «эректильная дисфункция» вместо устаревшего «импотенция», который имеет негативный медицинский и социальный оттенок.

Эректильная дисфункция, согласно современному определению, — это неспособность достигать и/или поддерживать адекватную эрекцию полового члена, необходимую для осуществления полноценного полового акта, что ограничивает или делает невозможным удовлетворительное половое общение.

По данным исследования MMAS, до 50% мужчин старше 40 лет имеют эректильную дисфункцию различной степени выраженности, причем с возрастом их количество значительно увеличивается и доходит до 67% к 70 годам.

Возраст является не прямым фактором риска, а фоном для развития различных соматических заболеваний, снижения содержания тестосте-

рона, что негативно влияет на половую функцию и повышает риск развития эректильной дисфункции.

К возраст-ассоциированным заболеваниям, негативно влияющим на половую функцию, в первую очередь относятся сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, хронические заболевания почек и легких, операции на органах малого таза и т.д.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сегодня только в США количество мужчин с эректильной дисфункцией достигает 18–20 млн. По данным Гринстайна и соавт., в 1992 г. в США насчитывалось около 10 млн больных, имеющих проблемы, связанные с эректильной дисфункцией, и лишь 50% этих людей были заинтересованы в обследовании и лечении. В России сегодня число больных с эректильной дисфункцией составляет примерно 6–10 млн. Но это только учтенная официальная заболеваемость. Мужчин с эректильной дисфункцией, вероятно, намного больше.

По данным ВОЗ, во всем мире в 1998 г. насчитывалось около 100 млн мужчин, имевших проблемы с эрекцией, а к 2005 г. их количество увеличилось до 400 млн, а к 2025 г. прогнозируется 900 млн больных с эректильной дисфункцией во всем мире.

Этиология нарушений эрекции

Заболевания и состояния, часто ассоциируемые с эректильной дисфункцией, представлены в табл. 12.1.

Возникновение эректильной дисфункции после ТУРП отмечено примерно у 9% опрошенных. После радикальной простатэктомии эректильная дисфункция развивается у 29–100% пациентов.

Психологические расстройства (депрессии, наркомания, алкоголизм, специфические психопатические расстройства, «страх полового бессилия», коитофобия и др.) нередко являются причиной эректильной дисфункции. Тяжелая эндогенная депрессия практически всегда сопровождается эректильной дисфункцией.

При обследовании и опросе 240 мужчин в возрасте от 35 до 64 лет ученые Университета Франкфурта-на-Майне (Германия) выявили, что наиболее частыми причинами развития нарушений эрекций у них были напряжение и стресс, обусловленные работой (33%) и личные проблемы (дефицит общения и т.д., 19%). С точки зрения клинической андрологии в этом исследовании интересны два аспекта. Во-первых, среди проявлений эректильной дисфункции 55% опрошенных назвали не нарушения эрекции, а отсутствие или снижение либидо.

Таблица 12.1

Доказанные факторы риска развития эректильной дисфункции
(MMAS, 2005)

Заболевание	Риск развития эректильной дисфункции
Сахарный диабет	55%
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	39%
Заболевания сердца и курение	56%
Артериальная гипертония	15%
Депрессии	90%
Гиперхолестеринемия	25%

Во-вторых, что психологическое напряжение и стресс являлись доминирующими причинами нарушения полового влечения и эрекции.

Органические причины эректильной дисфункции

1. **Эндокринные расстройства** (гипогонадизм, сахарный диабет, заболевания гипоталамо-гипофизарной области, нарушения функции щитовидной железы, гиперпролактинемия и т.д.). Любой гормональный дисбаланс негативно влияет на половую функцию мужчины.
2. **Поражения сосудистой системы.** По данным различных исследователей, в 60–70% случаев эректильная дисфункция развивается в связи с поражением сосудистой системы полового члена, которое является проявлением эндотелиальной дисфункции.

В основе сосудистой эректильной дисфункции могут лежать различные факторы.

Артериальная недостаточность полового члена. Причины ее многообразны: врожденные аномалии артерий полового члена, атеросклеротическое поражение аорты, ангиопатия сосудов полового члена на фоне сахарного диабета, курения, ожирения, гиперхолестеринемии, гипертонической болезни. Следует отметить, что в 30% случаев артериальная недостаточность полового члена развивается до системного проявления поражения сердечно-сосудистой системы, поскольку диаметр кавернозных артерий меньше диаметра коронарных, и эректильная дисфункция может быть первым клиническим проявлением эндотелиальной дисфункции.

Сюда же можно отнести последствия травм промежности, посттравматические окклюзии артерий малого таза («синдром обкрадывания наружной подвздошной артерии»), возникающие после переломов костей таза.

Расстройства венозного оттока полового члена (патологический венозный дренаж кавернозных тел). По данным литературы, венозная недостаточность встречается у трети больных с эректильной дисфункцией. Венозная недостаточность кавернозных тел включает в себя венозную утечку и вено-окклюзивную дисфункцию.

При *венозной утечке* происходит преждевременный сброс крови по венозным системам полового члена, который, как правило, обусловлен наличием дополнительных эмиссарных или корпоральных вен, артериовенозных шунтов, кавернозных фистул.

При *вено-окклюзивной дисфункции*, как правило, эрекция вообще не возникает, либо практически не поддерживается, что приводит к быстрой детумесценции до наступления оргазма и эякуляции. Причинами ее являются дегенерация синусоидальных гладкомышечных клеток, склероз белочной оболочки, неадекватное освобождение парасимпатических нейротрансмиттеров, приводящих к плохой синусоидальной релаксации, избыточный симпатический тонус, гипоксия.

В настоящее время венозная недостаточность полового члена остается предметом пристального изучения. Показано наличие нарушений вено-окклюзивных механизмов у мужчин с дефицитом тестостерона, которые, вероятно, обусловлены развивающейся при этом гипоксией и апоптозом гладкомышечных клеток. Они успешно лечатся консервативно препаратами тестостерона (Курбатов Д. Г. 2006).

3. **Органические изменения полового члена** («пенильная», или «кавернозная» эректильная дисфункция). Изменения кавернозной ткани полового члена может быть следствием болезни Пейрони, вызывающей необратимый фиброз пещеристых тел (рис. 12.1). Фиброз полового члена может явиться следствием травм, ранений, перенесенного приапизма, воспалений (кавернит), а также — следствием интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов. Склероз пещеристых тел может наблюдаться у пожилых больных, что, скорее всего, вызвано гипоксией пещеристых тел.
4. **Неврологические расстройства.** К развитию эректильной дисфункции приводят периферические нейропатии различной этиологии (диабетическая, алкогольная и т.д.). К расстройствам иннервации полового члена могут привести оперативные вмешательства на прямой кишке, простате, мочевом пузыре.

Однако надо иметь в виду, что возможно сочетание нескольких причин в той или иной степени, когда определить ведущую причину нарушения эрекции бывает весьма сложно. Чаще всего это происходит при старении организма, когда имеют место и сосудистые, и гормональные, и неврологические нарушения.

5. **Медикаментозно-индуцированная эректильная дисфункция.** Многие лекарственные препараты оказывают негативное влияние на половую функцию (табл. 12.2).

Наиболее часто нарушения эрекции вызывают **тиазидные диуретики** и **β-адреноблокаторы** (из них менее опасен по эректолитическому эффекту **бисопролол**) (Mickley, 2002).

Рис. 12.1. Дорзальная девиация полового члена при болезни Пейрони

Таблица 12.2

Препараты, отрицательно влияющие на сексуальную функцию мужчин

Психотропные — при тревожных состояниях (седативные)	• хлордиазепоксид (Либриум, Хлозепид); • оксазепам (Серакс, Нозепам); • мепробамат (Миптаун, Мепротан)
Психотропные — транквилизаторы	• фенотиазины — хлорпромазин (Торацин, Аминазин); • бутирофеноны — галоперидол (Галдол); • тиоксантены
Психотропные — антидепрессанты и противосудорожные	• трициклические — амитриптилин (Элавил), имипрамин (Тофранил, Имизин); • ингибиторы моноаминооксидазы — фенелзин (Нардил); • карбонат лития; • анорексигены
Антихолинергические	• алкалоиды белладонны — атропин; • антиспазматические — пропантелина бромид (Про-бантин); • препараты для лечения паркинсонизма — бензатропин (Когентин), метилдофа; • антигистаминные — дифенгидрамин (Бенадрил, Димедрол); • миорелаксанты — циклобензаприн (Флексерил); • антиаритмические препараты
Антигипертензивные	• диуретики — хлортиазид (Диурил), спиронолактон, гидрохлортиазид; • вазодилататоры — гидралазин (Апрессин); • центральные симпатолитики — метилдофа (Альдомет), резерпин, клонидин (Катапрес, Клофелин); • β-адреноблокаторы; • нейротрансмиттеры опорожнения — гуанетидин (Октадин)
Препараты разных групп	• блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин); • сердечные гликозиды (дигоксин); • производные фиброевой кислоты (клофибрат); • эстрогены; • антиандрогены; • глюкокортикоиды; • бронходилататоры; • иммунодепрессанты; • НПВС (индометацин, диклофенак); • леводофа; • метисергид (Сансерт); • метоклопрамид (Церукал, Реглан); • фенитоин (Дифенин); • прогестины; • наркотические анальгетики; • противогрибковые препараты (кетоконазол, флуконазол)
Другие	• алкоголь; • марихуана; • кокаин; • никотин и табак

Антагонисты кальция не ухудшают половую функцию у мужчин (Marley, 1989).

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (лосартан, валсартан), наоборот, могут повышать половую активность мужчин (Европейская конференция по артериальной гипертонии, Милан, 2003; Fogarti, 1999).

Вне зависимости от этиологического фактора следует четко представлять, что клинические проявления нарушений эрекции, с которыми имеет дело уролог или андролог, по сути есть отражение состояния того органического субстрата, который является основной причиной нарушений эрекции, а именно — **эндотелиальной дисфункции** пещеристых тел. Действительно, с позиций современных представлений об NO, как основном в кавернозной ткани и универсальном во всем организме вазодилататоре, совершенно очевидно, что между понятиями «эректильная дисфункция» и «эндотелиальная дисфункция» надо ставить знак равенства. Именно эндотелиальные нарушения выработки NO, по какой бы причине они не возникали (нейрогенные, гормональные, васкулогенные, токсические и т.д.), являются первопричиной нарушения артериального кровенаполнения полового члена. С этой точки зрения на сегодняшний день все выделяемые различными классификациями виды нарушений эрекции по патофизиологическому признаку могут быть сведены к одному патогенезу — эндотелиальной дисфункции, с разницей только лишь в этиологии (рис. 12.2).

Классификация нарушений эрекции

С конца 70-х годов прошлого века в медицинской специальной литературе, посвященной проблемам нарушения эрекции, появилось множество классификаций этой патологии. Они были прогрессивны для того времени, но сегодня представляют только исторический интерес, поскольку взгляды на этиологию и патогенез эректильной дисфункции за последние 10–15 лет кардинально изменились.

В соответствии с этиологическим фактором различают следующие виды (варианты) эректильной дисфункции:

- Психогенная.
- Органическая:
  - сосудистая (васкулогенная),
  - нейрогенная,
  - эндокринная,
  - пенильная,
  - медикаментозно индуцированная.
- Смешанная.

Основные принципы диагностики нарушений эрекции

1. Строго индивидуальный подход к решению проблемы.
2. Доступность проведения исследования.
3. Комплексность обследования (сочетание общеклинических методов со специальными и сексологическими исследованиями).
4. Преемственность в осуществлении процесса диагностических поисков причин развития эректильной дисфункции.
5. Строгая этапность обследования больных.
6. Реализация принципа эскалации диагностики: на первых этапах обследования применяются общеклинические и сексологические методики, при необходимости на последующих этапах применяются специальные неинвазивные методы, а только затем (по показаниям) инвазивные.
7. Создание атмосферы понимания и доброжелательности во время проведения диагностических мероприятий.
8. Активное участие партнерши по сексу в решении проблемы.

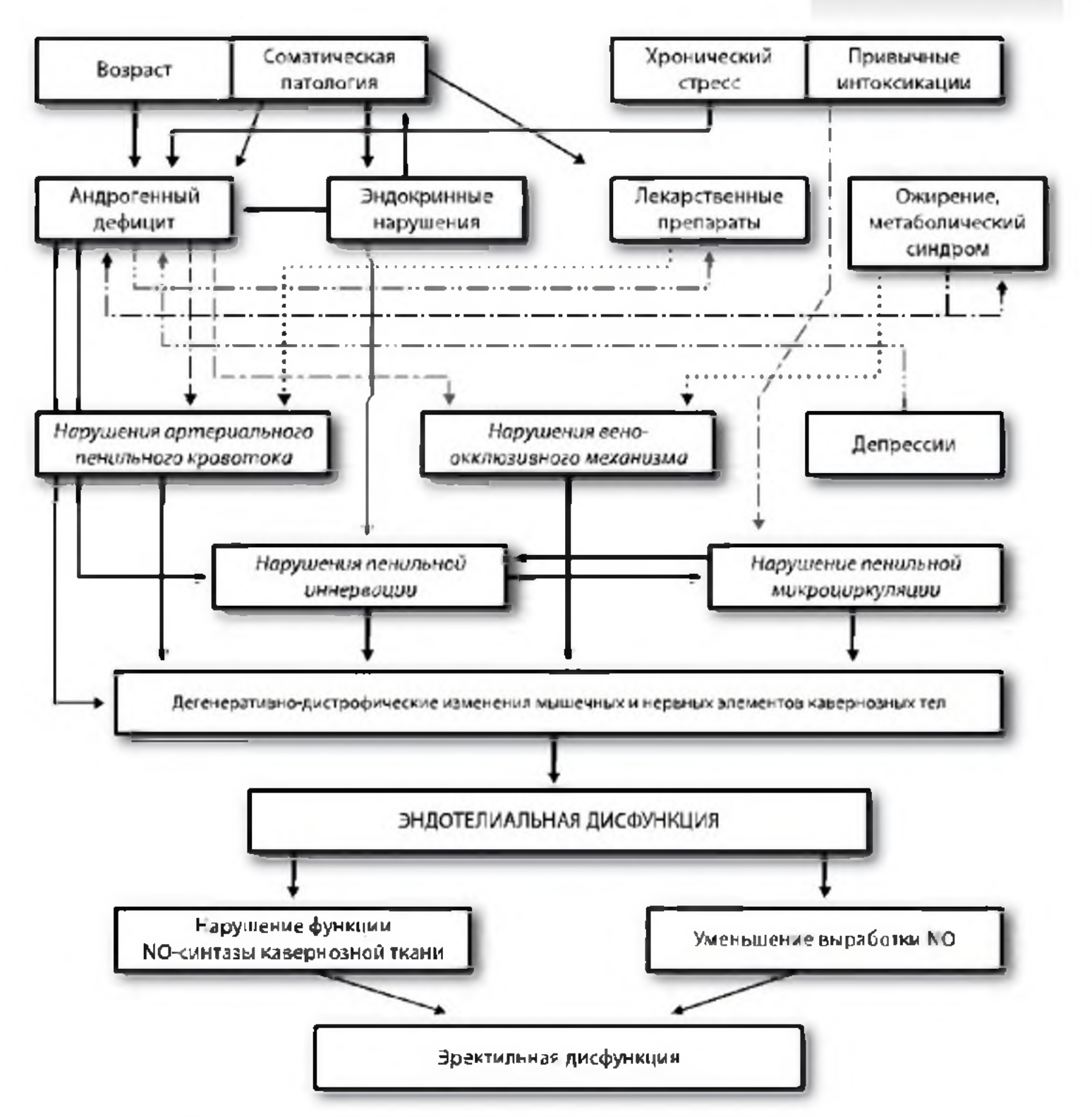


Рис. 12.2. Основные механизмы развития эндотелиальной дисфункции

9. Высокий профессионализм врача, проводящего обследование.
10. Безусловная коллегиальность и междисциплинарный характер обследования (привлечение различных смежных специалистов: сексопатолога, уролога, эндокринолога, сосудистого хирурга, психиатра, невропатолога, терапевта).

В связи с вышеизложенными особенностями диагностического поиска при нарушениях эрекции можно предложить следующую последовательность и объем диагностических мероприятий при эректильных дисфункциях (табл. 12.3, рис. 12.3).

В табл. 12.4 приведены дифференциально-диагностические признаки органической и психогенной форм эректильной дисфункции.

Таблица 12.3

Этапы обследования больных с нарушением эрекции

1-й этап диагностики (начальный). Осуществляется у всех больных с эректильной дисфункцией	• Сбор жалоб и анамнеза. • Анкетирование по шкале МИЭФ-5. • Физикальное (объективное) обследование. • Урологический статус. • Исключение гипогонадизма как причины эректильной дисфункции (опросник AMS). • Неврологическое исследование (бульбокавернозный, кремастерный, анальный, брюшные рефлексы, определение температурной чувствительности полового члена). • Липидный спектр крови. • Уровень общего тестостерона крови, ЛГ, пролактина, ТТГ, СССГ
2-й этап диагностики. Осуществляется у больных с неустановленной причиной эректильной дисфункции на 1-м этапе	• Выполнение НПТ-теста (дифференциальная диагностика психогенной и органической эректильной дисфункции). • УЗИ органов половой системы. • УЗ-допплерография сосудов полового члена в состоянии покоя и в условиях медикаментозной индукции эрекции (для выявления васкулогенных форм эректильной дисфункции). • Виагра-тест
3-й этап диагностики. Осуществляется по показаниям на основании результатов предшествующих этапов обследования	• Электромиографические исследования тазового дна
4-й этап диагностики (завершающий). Осуществляется у небольшой группы больных по строгим показаниям (чаще с предположительной васкулогенной природой эректильной дисфункции или неясностью результатов гормональных исследований)	• МРТ (при подозрении на опухоли гипофиза). • КТ позвоночника. • Кавернозометрия. • Кавернозография. • Спонгиография. • Лазерная допплерография. • Селективная ангиография

Принятые сокращения: НПТ-тест – тест ночной пенильной тумесценции

Таблица 12.4

Дифференциальная диагностика органической и психогенной форм эректильной дисфункции

Органическая форма	Психогенная форма
Постепенное начало	Внезапное начало
Прогрессирование со временем	Возникает периодически
Постоянный характер нарушений	Ситуационный характер нарушений
Связь с заболеванием или приемом лекарственных средств	В анамнезе часто стресс или переутомление
В течение полового акта уже возникшая эрекция может сохраняться	В течение полового акта эрекция может исчезать
Нет зависимости от партнерши	Может быть зависимость от партнерши
Отсутствуют или снижены ночные/утренние эрекции	Сохранены ночные/утренние эрекции

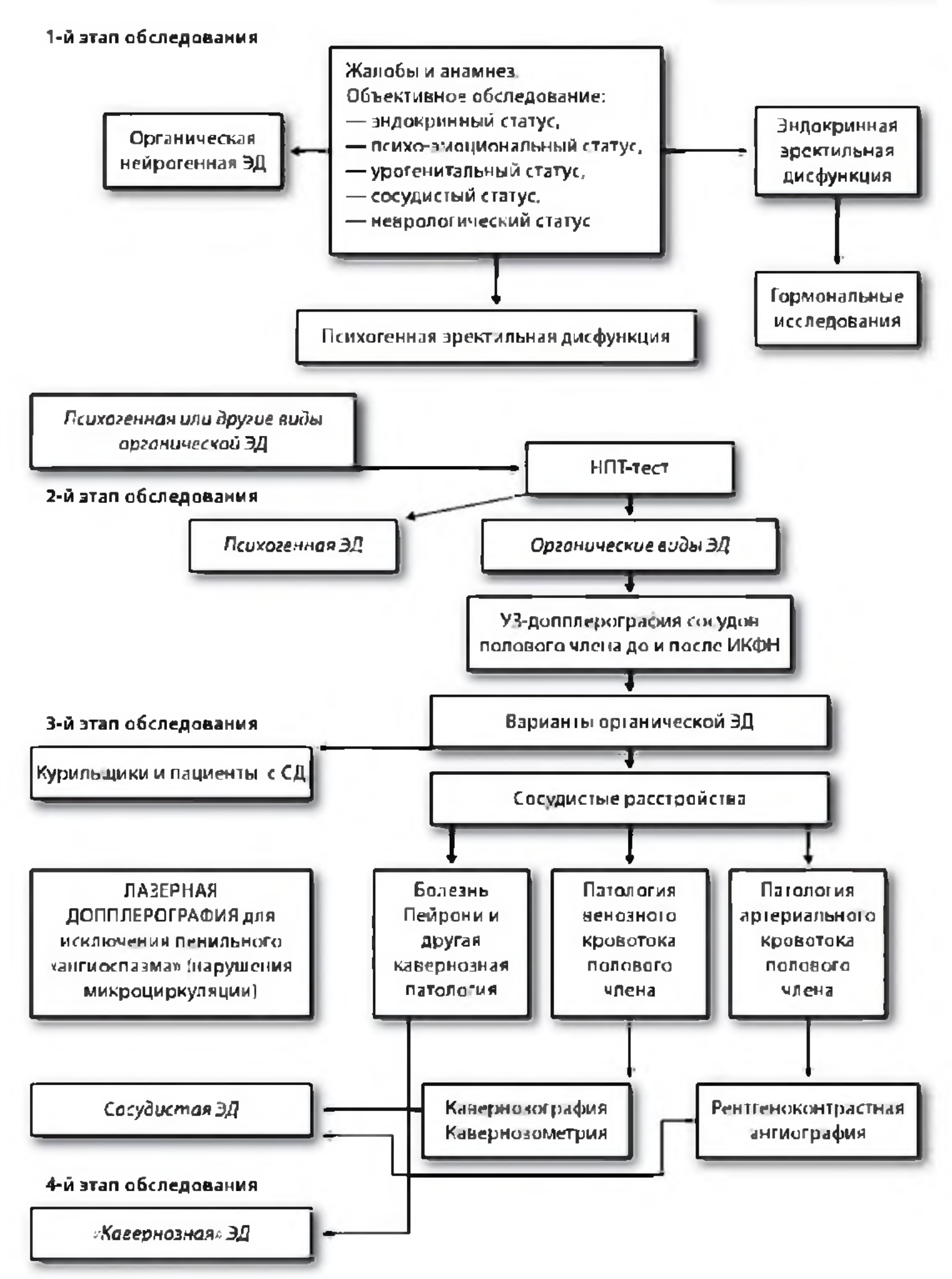


Рис. 12.3. Этапы диагностики причин нарушений эрекции. *ИКФН* – интракавернозная фармакологическая нагрузка; *НПТ-тест* – тест ночной пенильной тумесценции; *ЭД* – эректильная дисфункция; *СД* – сахарный диабет

Современные методы лечения эректильной дисфункции

Психогенная эректильная дисфункция

Элементы психогении так или иначе присутствуют при любой форме нарушений эрекции у мужчин, поскольку сам факт сексуальной неудачи оказывает мощнейшее стрессовое влияние. Ведущим методом лечения психогенных форм эректильной дисфункции длительное время была психотерапия. Основы этой методики были заложены еще в 60–70-е годы прошлого столетия известными учеными Мастерс и Джонсон.

В последние годы психотерапия заменяется методами сексуальной терапии (терапия пар по Х. Каплан, семейная терапия, модификация поведения). Одна из наиболее важных задач — помощь мужчине в преодолении страха сексуальной неудачи. Обсуждение проблемы рекомендуется проводить совместно с партнершей.

При психогенных формах эректильной дисфункции эффективна любая терапия, направленная на достижение эрекции (ЛОД-терапия (локальное отрицательное давление), инъекционная интракавернозная терапия простагландинами, ингибиторы ФДЭ-5), поскольку сам вид эрегированного члена оказывает мощное лечебное действие.

Нередко психогенная эректильная дисфункция является проявлением депрессии. Назначение в таких случаях широко распространенных антидепрессантов, как правило, не улучшает половую функцию и, более того, нередко ухудшает ее в связи с частым развитием гиперпролактинемии, обусловленным приемом этих препаратов. Длительный прием антидепрессантов может сопровождаться развитием гипогонадизма. Таким образом, возникает замкнутый круг.

У мужчин с эректильной дисфункцией и депрессией препаратом выбора должен быть тразодон (Триттико) — антидепрессант, не ухудшающий, а, напротив, улучшающий половую функцию у мужчин.

Тразодон (Триттико) был разработан в научно-исследовательском институте фирмы Анжелини в 1966 г., в рамках научной программы, связанной с поиском новых антидепрессантов, отличающихся от традиционных как по механизму действия, так и по степени выраженности побочных эффектов.

В настоящее время механизм действия данного препарата пересмотрен. Показано, что он является первым представителем нового поколения антидепрессантов широкого спектра действия группы ингибиторов обратного захвата серотонина с антагонизмом к 5-HT2-рецепторам серотонина (SARI — Serotonin (5-HT2)-Antagonist and Reuptake Inhibitor).

Тразодон — антидепрессант с антагонизмом к рецепторам 5-HT2A, блокированием повторного/возобновляющегося захвата серотонина и одновременным блокированием α_1- и α_2-адренорецепторов.

Это группа антидепрессантов с незначительными побочными эффектами и хорошей переносимостью.

Типы серотониновых рецепторов, обнаруженных в головном мозге человека:

- 5-HT1A,
- 5-HT1C,
- 5-HT1D,
- 5-HT2A,
- 5-HT2C,
- 5-HT3.

Тразодон — селективный ингибитор повторного захвата серотонина, кроме того, он блокирует рецепторы 5-HT2A и умеренно подавляет обратный захват серотонина.

Помимо антидепрессивного и анксиолитического действия, тразодон ингибирует симпатический выброс, индуцированный стрессом, что является одним из патогенетических механизмов развития функционально-психогенных сексуальных дисфункций.

Тразодон может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции (в частности, ингибиторами ФДЭ-5 и андрогенами).

Тразодон в дозе 150–200 мг в сутки имеет хорошую переносимость и эффективен у мужчин с эректильной дисфункцией психогенной природы. При снижении либидо как для пациентов, страдающих депрессией, так и для пациентов, не имеющих депрессивных расстройств, необходима и достаточна доза 50 мг в день.

Органическая эректильная дисфункция

Прогресс в лечении нарушений эрекции, который наблюдается в настоящее время, по сути действительно является революционным в современной фармакологии. Сегодня до 90% случаев эректильной дисфункции поддается лечению медикаментозными средствами. Развитие представлений о молекулярных механизмах нарушений эрекции привело к тому, что сегодня начинает складываться *патогенетическое направление в терапии нарушений эрекции*. Этому во многом способствовала оценка роли NO как универсального вазодилататора, в том числе и в кавернозной ткани полового члена. Работы, показавшие ведущую роль андрогенов в поддержании нормальной структуры и функции эндотелия пещеристых тел, привели к рассмотрению эректильной дисфункции с позиций **эндотелиальной дисфункции**, лечение которой должно проводиться длительно и планомерно, как и лечение любой другой хронической патологии, имеющей тенденцию к прогрессированию.

У мужчин прогрессирование эндотелиальной дисфункции, безусловно, связано с наличием соматических факторов риска развития нарушений эрекции (сахарный диабет, артериальная гипертония, ожирение и метаболический синдром, дислипидемия, курение), а также с возрастом, поскольку с увеличением возраста у каждого мужчины прогрессирует ВАД, также оказывающий негативное влияние на функцию эндотелия.

Медикаментозное лечение эректильной дисфункции, основанное на принципах доказательной медицины, началось в 1998 г. благодаря появлению Виагры, первого препарата из группы ингибиторов ФДЭ-5. Сначала оно было «скорой эректильной помощью», в настоящее время все больше приобретает *патогенетический характер*.

Патогенетический подход к лечению эректильной дисфункции стал возможным благодаря:

- Установлению ведущей роли NO как универсального вазодилататора, обеспечивающего артериальный компонент эрекции за счет расслабления гладкомышечных клеток кавернозной ткани полового члена и появлению ингибиторов ФДЭ-5 — препаратов с доказанным действием на гладкомышечные клетки кавернозных сосудов; установлению факта андрогензависимости синтеза NO в кавернозной ткани; внедрению андрогеноте-

рапии, повышающей эффективность ингибиторов ФДЭ-5.

- Установлению роли андрогенов в поддержании функции нервно-мышечных элементов кавернозной ткани полового члена и их значения в замедлении развития дегенеративно-дистрофических изменений.
- Выявлению обратимого характера изменений в пещеристых телах под влиянием курсового применения ингибиторов ФДЭ-5 и андрогенов и формированию концепции эректильной дисфункции как эндотелиальной дисфункции, что коренным образом изменило подходы к лечению эректильной дисфункции у мужчин.
- Развитию концепции ВАД.
- Появлению новых данных о лечебном эффекте ингибиторов ФДЭ-5 при курсовом применении.

Сегодня перед любым врачом, имеющим дело с пациентом с эректильной дисфункцией, должна стоять задача полной нормализации половой функции. Возраст не является ограничивающим фактором для восстановления половой функции.

Длительное время велись споры о возможном негативном влиянии сексуальной активности на сердечно-сосудистую систему у мужчин с заболеваниями сердца. В связи с этим появились рекомендации Принстонского консенсуса (табл. 12.5), позволяющие оценить потенциальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при половой активности.

Сегодня в соответствии с «Рекомендациями Европейской урологической ассоциации» (2007) лечебный алгоритм при нарушениях эрекции достаточно четко регламентирован и лечение состоит из нескольких этапов (рис. 12.4). Общая характеристика применяющихся сегодня методов коррекции эректильной дисфункции представлена ниже.

Терапия нарушений эрекции первой линии

К первой линии терапии в лечении эректильной дисфункции сегодня относятся ингибиторы ФДЭ-5. Надо отметить, что эти препараты не являются стимуляторами эрекции, они оказывают свое действие при наличии либидо, нормальном уровне тестостерона у мужчины и являются модуляторами естественной эрекции, способствуя ее возникновению при условии сексуальной стимуляции. Поскольку снижение уровня тестостерона имеется по нашим данным в среднем у 60% пациентов с органическими формами эректильной дисфункции, мы считаем, что андрогенотерапия также должна быть отнесена к препаратам первой линии в лечении эректильной дисфункции.

Ингибиторы ФДЭ-5. Появление в 1998 г. Виагры — первого представителя ингибиторов ФДЭ-5 стало поистине революционным событием в лечении пациентов с эректильной дисфункцией.

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 связан с ингибированием фермента кавернозной ткани — фосфодиэстеразы типа 5, разрушающего цГМФ. NO активирует цГМФ, который является медиатором сложного каскада реакций в гладкомышечной клетке, направленных на ее расслабление и, соответственно, расширение кавернозных сосудов и усиление притока крови к половому члену.

Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5 потенцируют релаксирующее действие NO (рис. 12.5).

Таблица 12.5

Определение риска сексуальной активности при сердечно-сосудистых заболеваниях (Принстонский консенсус, 1999)

Степень риска сексуальной активности	Характеристика группы	Рекомендации по сексуальной активности
Низкая	• Бессимптомное течение или менее 3 факторов риска ИБС. • Леченая гипертензия. • Нестабильная стенокардия напряжения невысокого ФК. • Неосложненный острый инфаркт миокарда более 12 недель назад. • Легкое клапанное поражение. • Сердечная недостаточность I ФК	Сексуальные отношения возможны, пересмотр состояния пациента 1 раз в 6–12 месяцев
Средняя	• Более 3 факторов риска ИБС (кроме пола). • Стабильная стенокардия напряжения. • Острый инфаркт миокарда 2–6-недельной давности. • Внесердечные проявления атеросклероза. • Сердечная недостаточность II ФК	Для решения вопроса о степени активности необходимы ЭКГ-проба с нагрузкой и ЭхоКГ с отнесением пациента к группе низкого или высокого риска
Высокая	• Нестабильная или рефрактерная стенокардия. • Нелеченая артериальная гипертензия. • Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. • Острый инфаркт миокарда или инсульт менее 2 недель назад. • Угрожающие жизни аритмии. • Сердечная недостаточность III–IV ФК. • Тяжелый приобретенный порок сердца	Сексуальные отношения откладывают до стабилизации состояния или вовсе опасны для жизни

Принятые сокращения: ФК – функциональный класс

В настоящее время в России доступны четыре препарата данного класса:

- Силденафила цитрат (Виагра) — препарат компании Pfizer.
- Тадалафил (Сиалис) — препарат компании Ell Lilly.
- Варденафил (Левитра) — препарат компании Bayer-Shering.
- Уденафил (Зидена) — препарат компании Донг-А Фармасьютикал Ко., Лтд. Корея (Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd) и ОАО «Валента Фармацевтика».

Большинством ведущих специалистов в лечении эректильной дисфункции признается одинаковая клиническая эффективность всех препаратов данного класса (табл. 12.6).

Так как ингибиторы ФДЭ-5 потенцируют действие препаратов донаторов азота, противопоказан их прием совместно с нитратами из-за риска возникновения гипотонии. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, прием нитратов возможен не ранее, чем через 24 часа после приема короткодействующих ингибиторов ФДЭ-5 (Виагра, Левитра) и не ранее, чем через 48 часов после приема Сиалиса.

Также не рекомендуется одновременный прием варденафила и тада-

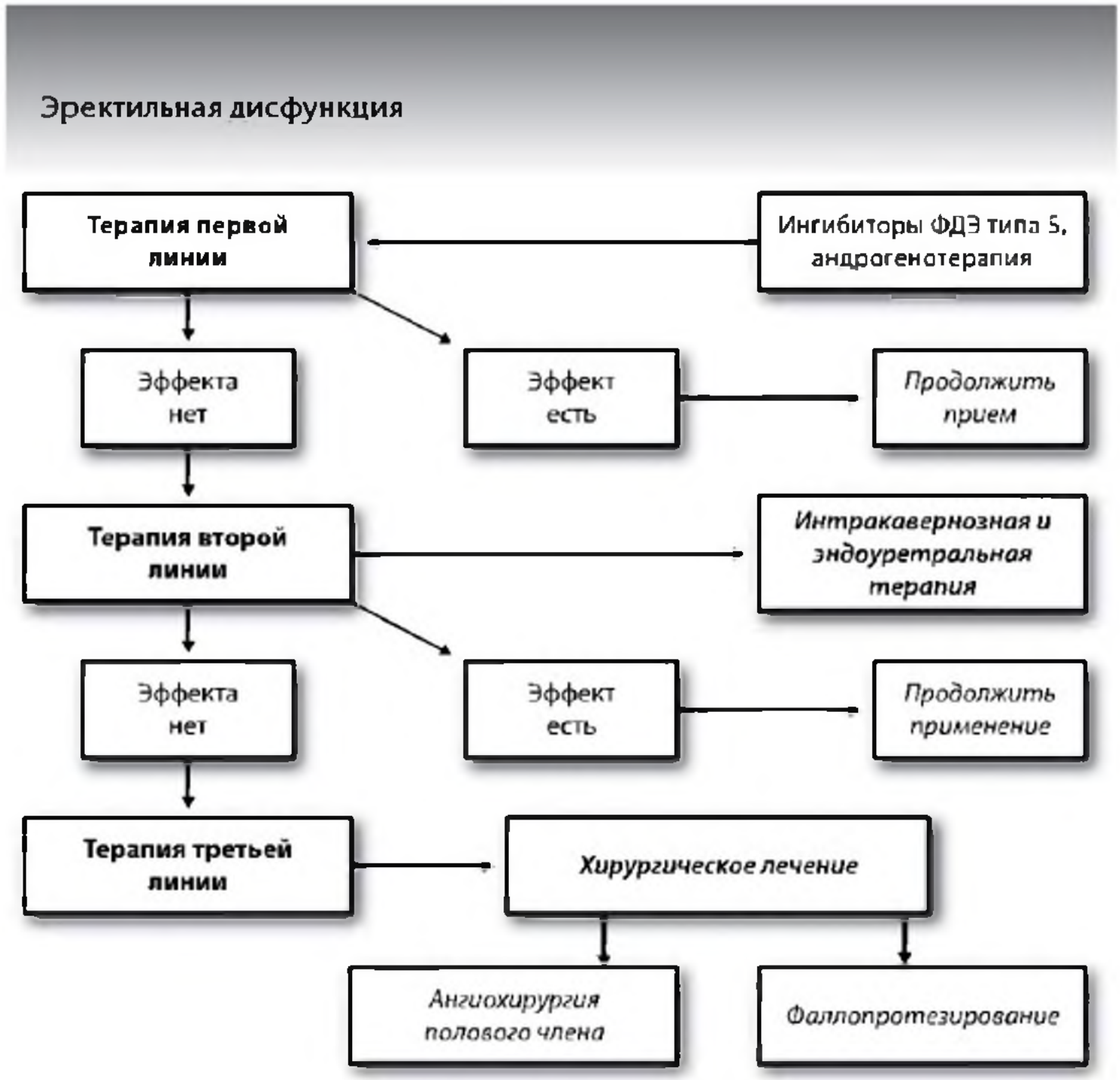


Рис. 12.4. Алгоритм лечебных мероприятий при нарушениях эрекции

Таблица 12.6

Клиническая эффективность ингибиторов ФДЭ-5 (данные регистрации препаратов в Европе – EU Summary of Product Characteristics, 2007)

Показатель	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Уденафил
Начало действия, мин	25	30	25	30
Продолжительность действия, ч	5	36	5	24
Частота успешного применения, %	66 (50–100 мг)	75 (20 мг)	65 (20 мг)	88 (100 мг)
Диапазон доз, мг	25–100	20	5–20	100

лафила с α-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина.

Клинический опыт применения ингибиторов ФДЭ-5 показывает, что несмотря на похожий эффект всех препаратов, тем не менее, конкретный эффект препарата и выраженность побочных эффектов у каждого больного могут отличаться, поэтому рекомендуется выбор препарата оставлять за пациентом.

Силденафил (Виагра) — первый препарат из этой группы (1998) и в настоящее время является лидером в данном классе. Его действие начинается через 30–60 мин после приема и длится от 6 до 12 часов. Виагра назначается внутрь в дозах 25, 50 и 100 мг. У

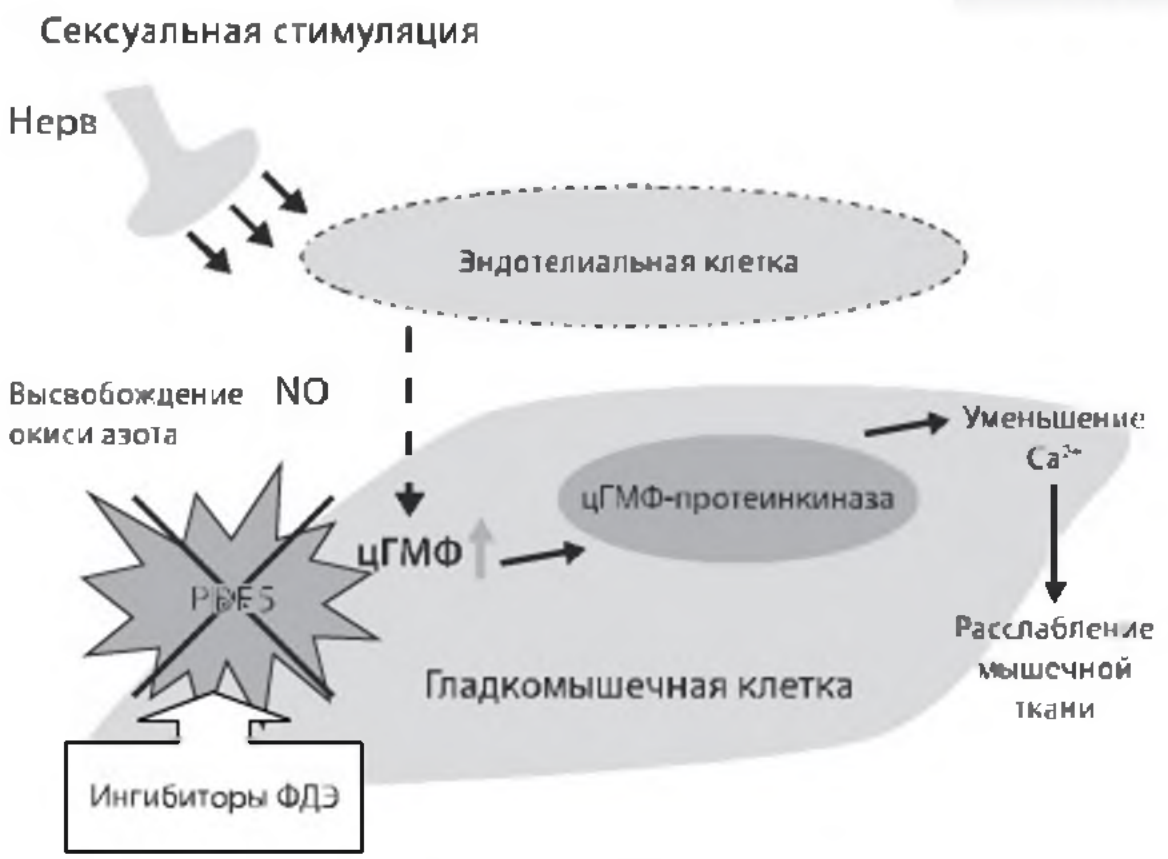


Рис. 12.5. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5

ряда пациентов эффективной оказывается и доза 12,5 мг. Доза подбирается индивидуально.

У пациентов с длительной и тяжелой эректильной дисфункцией рекомендуется начинать с максимальной дозы 100 мг, а далее ее понижать. У пациентов с небольшим стажем эректильной дисфункции и средней и легкой формами эректильной дисфункции начинать лечение следует с 50 мг. Надо отметить, что Виагра является единственным препаратом из этой группы, который используется не только для лечения, но и в диагностике эректильной дисфункции (Виагра-тест). Был продемонстрирован лечебный эффект этого препарата при длительном курсовом приеме.

Тадалафил (Сиалис) действует в течение 36 часов после приема. Характер пищи не влияет на его биодоступность, как и прием алкоголя. Дозы препарата, 10 и 20 мг, подбираются индивидуально. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг, далее идет ее титрование.

Варденафил (Левитра) относится к короткодействующим ингибиторам ФДЭ-5. Высокоэффективен с самого первого приема у мужчин независимо от возраста и при различных формах эректильной дисфункции даже у пациентов с сопутствующей патологией. Начинает действовать уже через 10 минут после приема (у 21 % мужчин), обеспечивая естественность и спонтанность желаемой близости. Продолжительность действия 8–12 часов. Назначается в дохах 5, 10 и 20 мг. Начальная доза Левитры составляет 10 мг, максимальная суточная доза — 20 мг, далее титруется в зависимости от эффекта и побочных реакций (табл. 12.7).

Уденафил (Зидена) препарат, недавно появившийся на российском рынке. Характеризуется быстрым началом и оптимальной продолжительностью действия (до 24 часов). Прием алкоголя и жирной пищи не влияет на фармакокинетику уденафила. (Клинические исследования эффективности и безопасности проводились в США, Великобритании и Корее.)

Таблица 12.7

Нежелательные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 (данные регистрации препаратов в Европе – EU Summary of Product Characteristics, 2007)

Нежелательные явления, %	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Уденафил
Головная боль	> 10	> 10	> 10	> 10
Приливы	> 10	> 1	> 10	> 1 –10
Диспепсия	> 1	> 10	> 1	> 1
Головокружение	> 1	> 1	> 1	> 1
Заложенность носа	> 1	> 1	> 1	> 1
Миалгия	< 0,01	> 1	< 0,01	< 0,01
Нарушения цветоощущения	> 1	< 0,01	> 0,1	< 0,01

Теперь подход к назначению ингибиторов ФДЭ-5 коренным образом изменился, что связано с выявлением большой распространенности андрогенного дефицита у пациентов с эректильной дисфункцией, снижающего эффективность ингибиторов ФДЭ-5.

Перед назначением терапии ингибиторами ФДЭ-5 у каждого пациента необходимо определить клинические и лабораторные признаки андрогенного дефицита (использование опросника AMS, определение общего тестостерона и СССГ).

При выявлении андрогенного дефицита возрастного или другого генеза у пациента с нарушением эрекции лечение должно начинаться с терапии, направленной на нормализацию уровня тестостерона, в течение не менее 3–6 месяцев. На фоне дефицита тестостерона происходят изменения состояния нервно-мышечных элементов кавернозной ткани полового члена, развивается эндотелиальная дисфункция, снижающая эффективность ингибиторов ФДЭ-5. Только после нормализации уровня тестостерона можно рассчитывать на максимальную эффективность ингибиторов ФДЭ-5 — они все чаще назначаются в курсовом режиме.

У пациентов с сахарным диабетом, а также у пожилых пациентов с выявленной при первичном обследовании нейропатией полового члена препаратами первой линии лечения эректильной дисфункции, которые должны назначаться в комбинации с андрогенами (если есть андрогенный дефицит) и ингибиторами ФДЭ-5, являются препараты α-липоевой кислоты (Тиоктацид, компания «Плива»), влияющей на нервные волокна и их функцию, а 90% NO, ответственного за возникновение эрекции, — нейронального происхождения.

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота обладает выраженными антиоксидантными свойствами, усиливает проведение возбуждения по нерву.

Патогенетическое действие **Тиоктацида** при эректильной дисфункции было наглядно продемонстрировано в работе Cameron (2002). Он индуцировал диабет у крыс и показал, что назначение α-липоевой кислоты восстанавливает вызванное нейропатией нарушение расслабления гладких мышц кавернозной ткани до показателей, наблюдаемых в группе контроля.

Важно отметить, что чем раньше начато лечение нейропатии, тем выше его эффективность, так как длительность нейропатии коррелирует с необ-

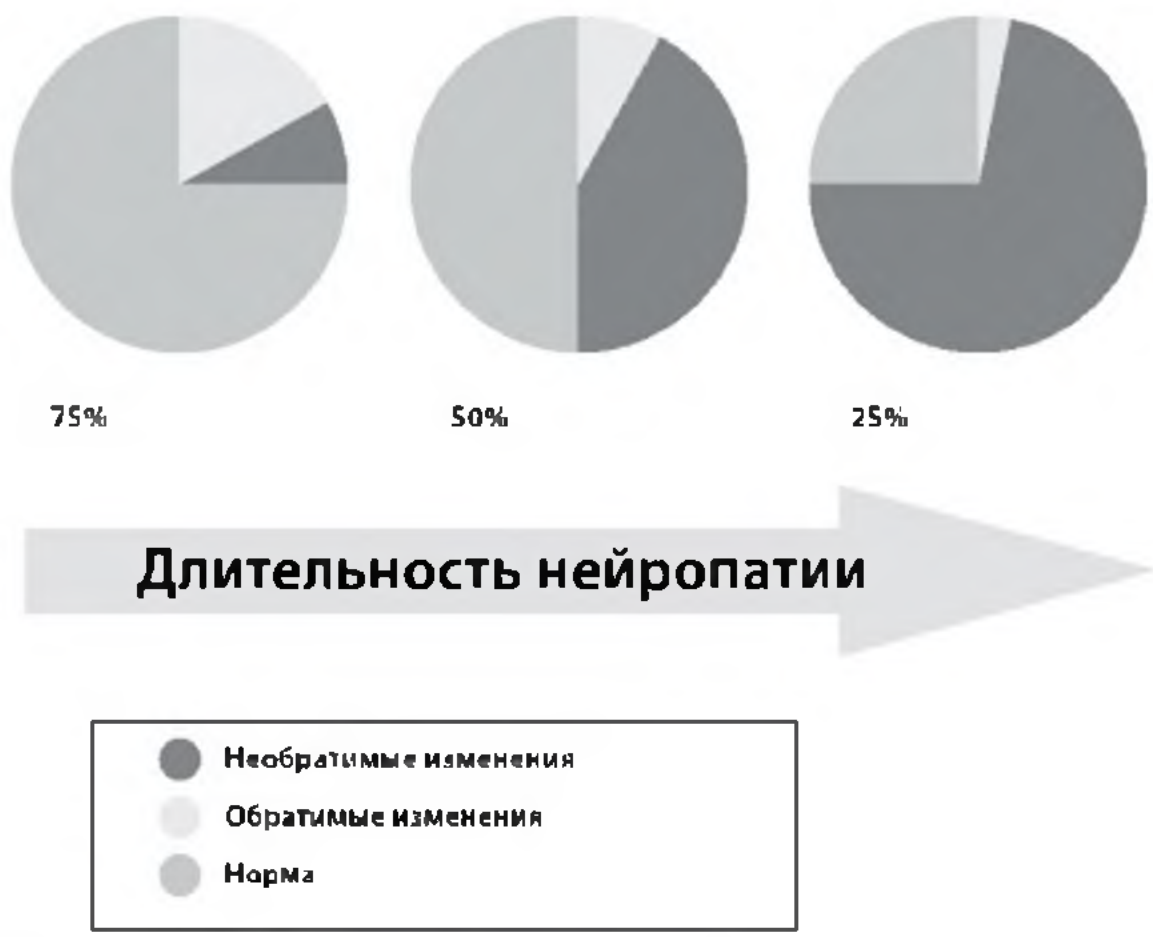


Рис. 12.6. Увеличение доли необратимых изменений нервной ткани с увеличением длительности нейропатии

ратимыми изменениями в нервной ткани (рис. 12.6).

Высокая эффективность и патогенетическое действие Тиоктацида доказано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY).

Имея собственный опыт применения Тиоктацида при эректильной дисфункции, обусловленной диабетической нейропатией полового члена, приводим схему лечения данным препаратом (табл. 12.8).

Тиоктацид воздействует на патофизиологические элементы развития диабетической полинейропатии, такие как усиление окислительного стресса и снижение эндоневральной перфузии. Мы считаем, что в случаях эректильной дисфункции средней и тяжелой степени необходимо назначение Тиоктацида на постоянной основе (пожизненно), так как устранить оксидативный

Таблица 12.8

Схема применения Тиоктацида в зависимости от выраженности эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Тиоктацид БВ 600 мг (1 таб.) перорально ежедневно утром за полчаса до завтрака в течение 2 месяцев	Тиоктацид БВ 600 мг (1 таб.) перорально ежедневно утром за полчаса до завтрака — постоянно	Внутривенно капельно 1 ампула (24 мл) Тиоктацида 600 Т на 150 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 2–4 недель. Затем Тиоктацид БВ 600 мг (1 таб.) перорально ежедневно утром за полчаса до завтрака, постоянно

стресс — причину нейропатии и эректильной дисфункции — невозможно.

Терапия нарушений эрекции второй линии

Терапия второй линии включает интракавернозную и интрауретральную терапию вазоактивными препаратами и показана при отсутствии эффекта от препаратов первой линии терапии.

Эффективность **интракавернозной терапии**, по разным оценкам, превышает 70 %. Для проведения интракавернозной терапии используются папаверин, фентоламин или простагландины E_1 (алпростадил — Эдекс, Каверджект, Виридал) в виде монотерапии или комбинации — так называемые смеси. В настоящее время чаще применяют простагландины, поскольку при использовании папаверина высок риск развития приапизма. Стартовая доза простагландинов составляет 10 мкг. При необходимости дозу можно увеличить до 20 мкг. Эрекция наступает обычно через 5–15 мин и длится в зависимости от дозы в среднем 90 мин. После подбора эффективной дозы пациента обучают методике аутоинъекций, которые можно проводить в домашних условиях не более 2 раз в неделю.

Интракавернозная терапия противопоказана лицам с аллергией на простагландины, с высоким риском развития приапизма (лейкозы, серповидноклеточная анемия), а также с грубыми деформациями полового члена. Не рекомендуется данный метод и при сахарном диабете (микроангиопатии и полинейропатии) из-за опасности развития осложнений: кавернозофиброз, боль в половом члене, приапизм, кровотечение из места инъекции.

Каждый пациент, находящийся на данной терапии, должен быть информирован о возможности развития приапизма и его последствиях и знать, что в случае сохранения эрекции более 4 часов необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

Данный метод не является методом лечения причин, лежащих в основе эректильной дисфункции, следовательно, при его применении эректильная дисфункция прогрессирует.

Интауретральное введение простагландинов (свечи с алпростадилом для интрауретрального введения — Мьюз [MUSE — Medicated Urethral System for Erection]) является менее инвазивным, но в то же время и менее эффективным методом по сравнению с интракавернозной терапией. Однако около 70% пациентов, применяющих данный метод, им удовлетворены. К побочным эффектам данной терапии относят боли в мочеиспускательном канале, обусловленные травматизацией слизистой, а также жжение во влагалище у женщины после полового акта, поэтому рекомендуется использование презервативов.

Терапия нарушений эрекции третьей линии

Оперативное вмешательство на сосудах полового члена может быть показано молодым пациентам с изолированными окклюзионными поражениями половых артерий (например, посттравматическими). Возможность сосудистой реконструкции у пациентов старшего возраста, особенно в условиях генерализованного атеросклероза сосудов, весьма сомнительная, а эффект операции кратковременный.

Хирургические методы коррекции вено-окклюзивной дисфункции применяются в основном у молодых пациентов, но эффективность таких операций, как перевязка дорсальных пенильных вен, невысокая, и сведения о них довольно противоречивы.

Рис. 12.7. Внешний вид надувного протеза типа Scott

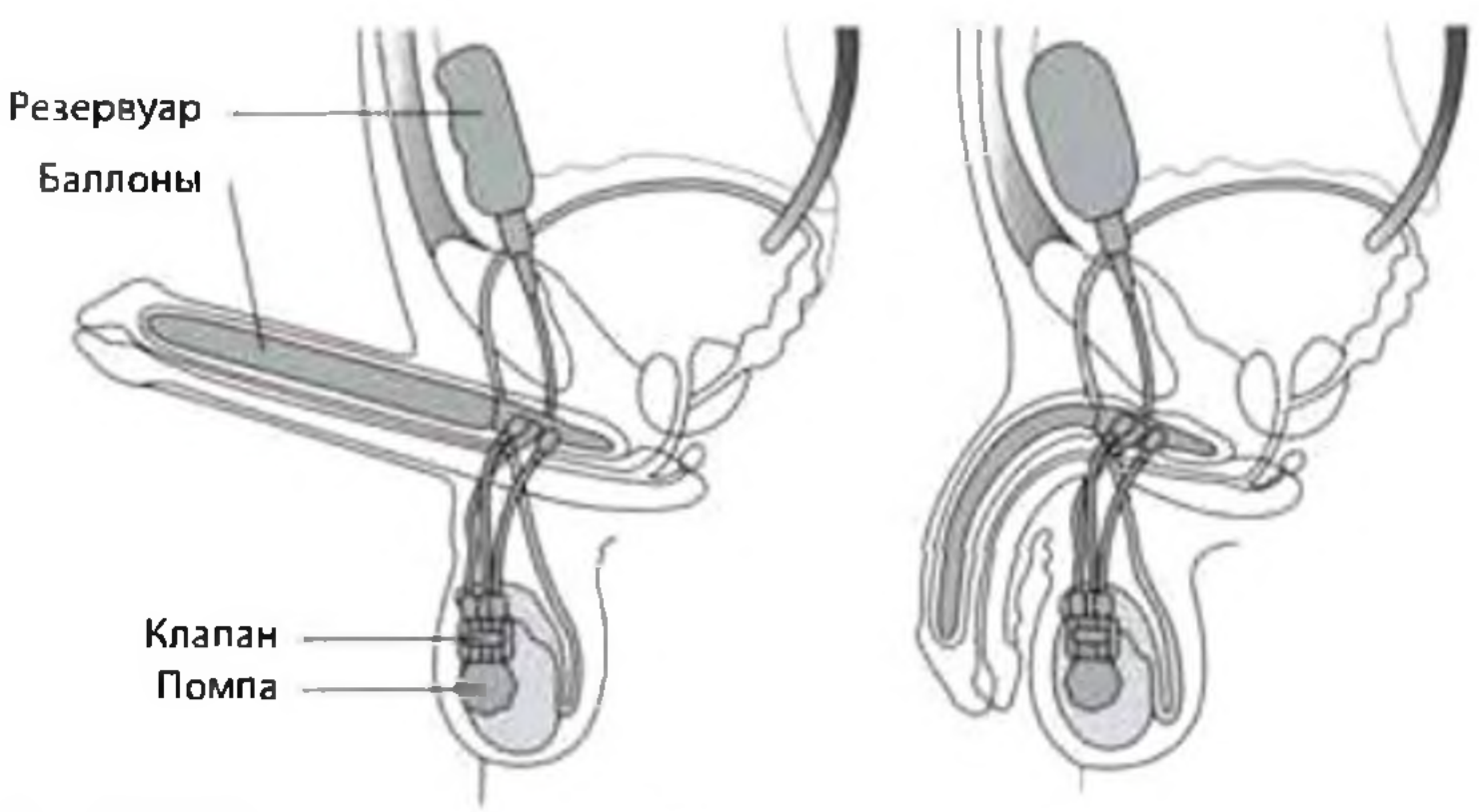


Рис. 12.8. Схема имплантации надувного протеза полового члена

Таблица 12.9

Сравнительная оценка современных методов лечения эректильной дисфункции

Название метода	Сущность мероприятий
Психотерапия	Применяется при психогенных эректильных дисфункциях и как компонент комплексной терапии органических форм. Наиболее перспективным препаратом является антидепрессант широкого спектра действия тразодон (Триттико)
Механический: А. Локальное отрицательное давление (ЛОД-терапия) Б. Механические эректоры В. Жесткие презервативы типа «Фаллотекс»	Неудобны в использовании, возможны травматические повреждения половых органов, кровоизлияния (при ЛОД-терапии), заметны для партнерши, вызывают психологический дискомфорт. В настоящее время имеют скорее историческое значение
Хирургический	Ангиореконструкции, вено-окклюзивные методики, фаллопротезирование. Довольно низкая эффективность, частые рецидивы эректильной дисфункции, неустойчивый эффект. Рассматривается как лечение третьей линии
Медикаментозный:	
Ингибиторы ФДЭ-5	Наиболее эффективный, перспективный и удобный для пациентов метод. Терапия первой линии. Основное условие эффективности — нормальный уровень тестостерона
Препараты тестостерона	Показаны только при доказанном андрогенном дефиците
Тиоктацид	Базовый препарат для лечения полинейропатии с доказанной эффективностью и безопасностью. Препарат первой линии при лечении диабетической нейропатии
Интрауретральная и интракавернозная терапия вазоактивными препаратами	Необходимость инъекций в половой член или введение лекарства в мочеиспускательный канал, раздражение слизистой мочеиспускательного канала, возможность инфекционных осложнений, индуцированный приапизм, гематомы и фиброз кавернозных тел полового члена при длительном применении. Не рекомендуется больным сахарным диабетом. Терапия второй линии лечения эректильной дисфункции

Как крайняя мера решения сексуальных проблем пациенту может быть предложена **имплантация протезов полового члена** (фаллоэндопротезирование). Существует два вида протезов: гибкий (полутвердый) и надувной (двух- или трехкомпонентный) (рис. 12.7 и 12.8). Большинство пациентов предпочитают надувные протезы, хотя трехкомпонентные надувные протезы достаточно дороги. Основными проблемами, с которыми можно столкнуться при фаллоэндопротезировании, являются технические неполадки в работе протеза, возможная его миграция и инфицирование послеоперационной раны.

В табл. 12.9 приведена сравнительная оценка современных методов лечения эректильной дисфункции.

Генная терапия в лечении эректильной дисфункции

Исследователи Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна в Нью-Йорке недавно сообщили на конференции Американского общества урологов о результатах первого этапа клинических исследований принципиально нового метода лечения эректильной дисфункции с помощью инновационной методики. Проведенные исследования продемонстрировали достаточную эффективность и

безопасность предложенного метода лечения нарушений эрекции.

Исходным теоретическим обоснованием предлагаемого метода терапии явилось открытие в 2002 г. роли белка MaxI-K в возникновении эрекции. Этот белок формирует в клеточных мембранах особые кальцийзависимые калиевые каналы (известные как каналы MaxI-K, BK или slo1), которые регулируют возбудимость нервных клеток и тонус гладких мышц артерий и пещеристых тел полового члена. В ходе клинических испытаний осуществлялось введение в пещеристые тела полового члена дополнительных копий гена, кодирующего синтез данного белка, а в качестве носителя генетической информации использовали депротеинизированную ДНК — замкнутую в кольцо и не связанную с белками. Данная форма ДНК не встраивается в человеческий геном, но на ее матрице происходит синтез нужного белка.

После предварительных экспериментов на обезьянах интракавернозные инъекции ДНК с копиями гена MaxI-K в дозе от 5000 до 7500 мкг выполнялись 11 добровольцам в возрасте от 42 до 80 лет, которые в дальнейшем оставались под наблюдением в течение 2 лет. Ни у одного из них не отмечено каких-либо побочных эффектов. В их эякуляте не обнаружено введенных генов, т.е. данная форма терапии исключает передачу генов половым партнерам. Инъекции проводились один раз в полгода, кроме того, выяснилось, что при этом отмечается синергизм по отношению к препаратам группы ингибиторов ФДЭ-5. В настоящее время исследования и дискуссии вокруг предложенного метода генной терапии эректильной дисфункции продолжаются. Более того, дискутируют об этической стороне генной терапии вообще и в данном случае в частности.

В заключение хочется отметить, что в последнее десятилетие прогноз в отношении эффективности лечения нарушений эрекции у большинства пациентов улучшился. Это связано с тем, что внедрены в широкую клиническую практику современные препараты, позволяющие осуществлять не симптоматическое, а патогенетическое лечение эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе любой формы органической эректильной дисфункции. Это, прежде всего, ингибиторы ФДЭ-5 и препараты тестостерона, позволяющие нормализовать гормональный фон и обеспечить высокую эффективность терапии ингибиторами ФДЭ-5. Новые длительные схемы назначения ингибиторов ФДЭ-5 в курсовом режиме оказывают лечебное действие за счет улучшения функции эндотелия, что позволяет в ряде случаев полностью нормализовать половую функцию и отказаться в дальнейшем от их приема.

- Таким образом, в основе нарушений эрекции при органических формах эректильной дисфункции лежит **эндотелиальная дисфункция кавернозной ткани полового члена**, течение и прогноз которой значительно ухудшаются при развитии нарушений эрекции на фоне дефицита тестостерона.
- Эндотелиальная дисфункция развивается на фоне снижения уровня тестостерона крови и сопровождается уменьшением синтеза NO — универсального вазодилататора, а морфологической ее характеристикой служат дегенеративно-дистрофические изменения нейромышечных элементов кавернозной ткани.
- Ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами первой линии патогенетической терапии эндотелиальной дисфункции, их применяют как в виде монотерапии, так и на фоне АЗТ

при гипогонадизме с эректильной дисфункцией.

- Обязательным условием эффективности ингибиторов ФДЭ-5 является отсутствие андрогенного дефицита.
- Начальная АЗТ гипогонадизма с последующим подключением при необходимости ингибиторов ФДЭ-5 является патогенетическим лечением нарушений эрекций у пациентов с андрогенным дефицитом.
- Оценивать эффективность ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией необходимо не ранее, чем через месяц от начала андрогенотерапии.
- Оценивать эффективность ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с нейропатией полового члена необходимо не ранее, чем через 3 месяца от начала терапии препаратами α-липоевой кислоты.

Устраните причину, тогда пройдет и болезнь.

Гиппократ
(460-377 гг. до н.э.)

XIII

Синдром гиперпролактинемии у мужчин

Хотя пролактин давно рассматривался как самостоятельный гормон, его значение в патологии человека оставалось неясным до 1971 г., когда пролактин был выделен в чистом виде и разработан радиоиммунологический метод его определения. Несмотря на все успехи в изучении физиологии и патофизиологии пролактина у женщин, у мужчин гиперпролактинемия до сих пор остается менее изученной проблемой, хотя подробное описание галактореи у мужчины приведено еще в Талмуде.

По расчетным данным, среди взрослого населения России количество больных с синдромом гиперпролактинемии может варьировать от 214 тыс. до 2 млн человек. Считается, что у женщин гиперпролактинемия встречается в 7 раз чаще, чем у мужчин, но распространенность макропролактином у мужчин значительно выше, чем у женщин (Дзеранова Л.К., 2007), что может свидетельствовать о поздней диагностике гиперпролактинемии у мужчин. Частота встречаемости гиперпролактинемии у мужчин с эректильной дисфункцией составляет до 20%, при бесплодии

до 30% (Герасимов Г.А., 1990). Скорее всего, имеет место как поздняя диагностика, так и гиподиагностика гиперпролактинемии, и большинство мужчин с данным синдромом остаются в течение жизни без лечения.

Гиперпролактинемия является одним из частых проявлений эндокринной патологии. Этиопатогенетические факторы ее развития разнообразны. Гиперпролактинемия гетерогенна не только про происхождению, но и по своим проявлениям.

Пролактин синтезируется лактотропными клетками аденогипофиза и секретируется в кровь в очень небольших количествах. В норме концентрация пролактина у мужчин в сыворотке не превышает 15–20 нг/мл (не более 400 мЕд/л). Чаще всего базальный уровень секреции пролактина у мужчин составляет в среднем 7 нг/мл. При этом средние значения разных лабораторий различаются и зависят от набора реагентов и применяемых методик. Однако в большинстве лабораторий верхний уровень в норме не превышает 20–27 нг/мл.

Секреция пролактина находится под влиянием пролактинингибирующих факторов, главным из которых является дофамин (рис. 13.1).

К пролактинингибирующим факторам также относятся соматостатин, ГАМК, гастрин, гастрин-рилизинг-гормон, гонадотропин-связывающий белок. К пролактинстимулирующим факторам — относятся: тиреотропин-рилизинг-гормон, нейротензин, окситоцин, МСГ, ВИП, опиаты, ацетилхолин, субстанция Р, ангиотензин.

Влияние тироксина и эстрогенов косвенное: они изменяют количество рецепторов тиреотропин-рилизинг-гормона на лактотрофах гипофиза. Тироксин по механизму обратной отрицательной связи снижает, а эстро-

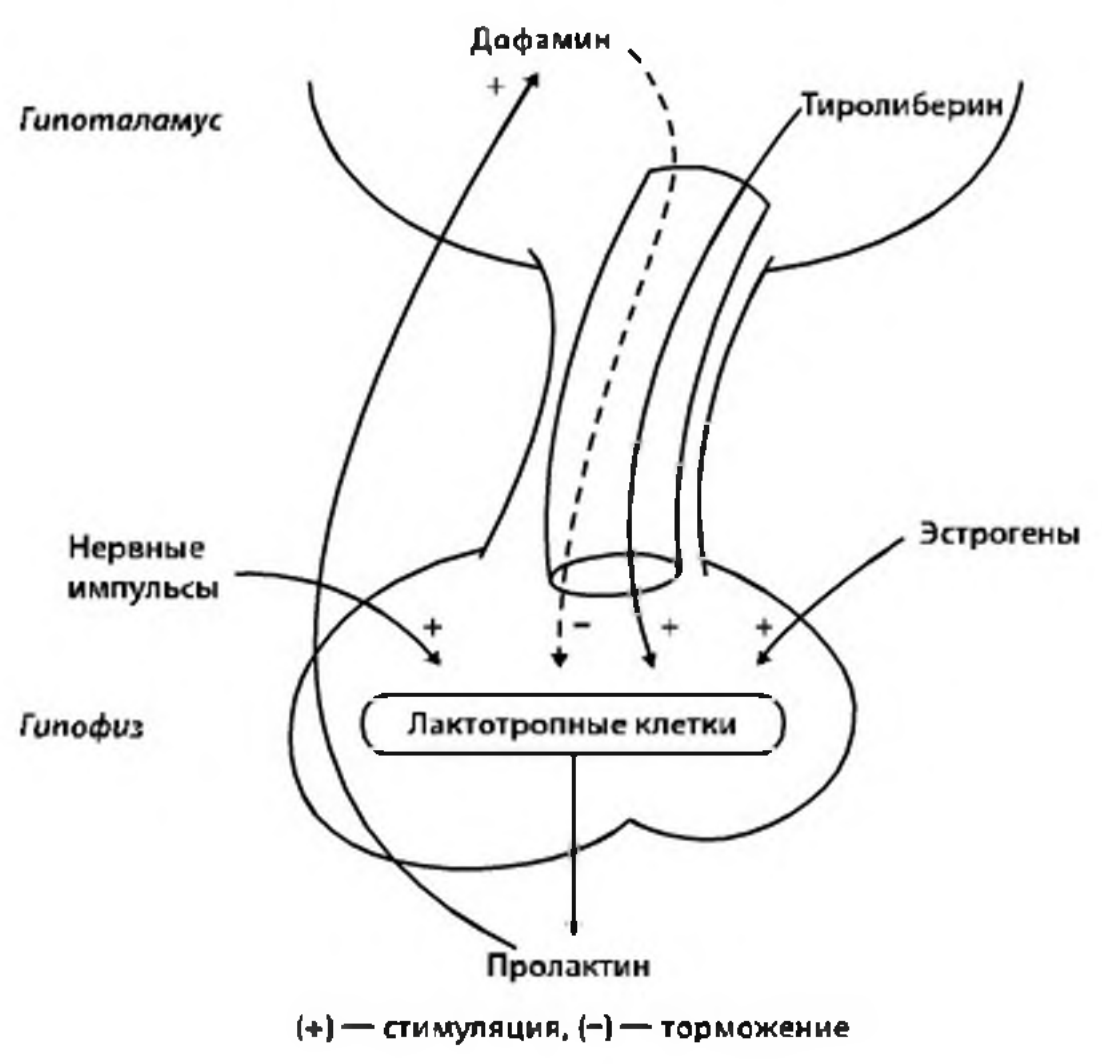


Рис. 13.1. Регуляция секреции пролактина

гены повышают их количество. Водная нагрузка снижает уровень пролактина в крови на 50 % и более.

Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемию.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается только у женщин во время беременности и лактации.

Патологическая гиперпролактинемия — это повышенный уровень пролактина в сыворотке вне беременности и лактации у женщин, а также стойкое увеличение его концентрации у мужчин.

От патологической гиперпролактинемии следует отличать **транзиторное умеренное повышение уровня пролактина**, которое может наблюдаться после венепункции и других медицинских манипуляций, физических нагрузок, во время сна, при гипогликемии, эпилептических припадках, после приема белковой пищи. Этот факт необходимо учитывать у больных сахарным диабетом. Для исключения транзиторной гиперпролактинемии измерение уровня пролактина проводят несколько раз (у мужчин не менее 3 измерений с интервалом в 7–10 дней). Обычно транзиторная гиперпролактинемия характеризуется умеренным повышением уровня гормона, на несколько десятков единиц, тогда как при патологической гиперпролактинемии уровень пролактина повышается в 2 раза и более.

Гиперпролактинемия устанавливается при наличии повышенных концентраций пролактина в сыворотке крови в нескольких образцах, которые у мужчин превышают показатели 20 нг/мл или 400 мЕд/л.

Иногда гиперпролактинемию у мужчин называют гиперпролактинемическим гипогонадизмом, но мы считаем, что это не вполне корректно, так как не всегда при гиперпролактинемии наблюдается гипогонадизм.

Особенности секреции и регуляции пролактина:

- Секреция пролактина имеет пульсирующий характер. Постоянное повышение уровня пролактина происходит во время сна и не зависит от времени суток (дневной, ночной сон), а также от фазы сна.
- Пролактин, циркулирующий в крови, имеет различную молекулярную массу, т.е. содержится в виде различных изоформ: «малый» — мономерный (22 000 Да), «большой» — макропролактин (50 000 Да), «большой-большой» (100 000 Да). Биологически активным считается мономерный пролактин. В некоторых лабораториях внедрена методика осаждения иммунных комплексов с применением полиэтиленгликоля (ПЭГ), с помощью которой определяется уровень биологически активного мономерного пролактина и вычисляется уровень неактивного, или макропролактина. Принято считать, что, если содержание макропролактина более 60 % — речь идет о макропролактинемии, если менее 60 % — в сыворотке преобладает мономерный пролактин.
- Пролактин из-за разнообразного влияния на осморегуляцию, метаболизм и репродукцию больше напоминает «метаболические» гормоны, чем гонадотропины.
- Рецепторы пролактина обнаружены в печени, надпочечниках, простате, молочной железе, яичках и яичниках.

Физиологическая роль пролактина у мужчин окончательно не определена. Считается, что пролактин может оказывать следующие эффекты:

- Иммуномодулирующий эффект.
- Влиять на водно-электролитный обмен и осморегуляцию.
- Участвовать в регуляции углеводного и жирового обмена. В частности, гиперпролактинемия опосредованно через лептин вызывает повышение уровня глюкозы и инсулина. Изменение концентрации пролактина меняет пищевое поведение человека и способствует прибавке массы тела.
- Участвовать в регуляции уровня предшественников тестостерона в яичках, влияя тем самым на его продукцию.
- Усиливать действие ЛГ и ФСГ, обеспечивая протекцию сперматонеза.
- Увеличивать массу герминогенной ткани яичек.
- Регулировать обменные процессы в яичках.
- Тормозить активность 5α-редуктазы простаты, что приводит к снижению образования в ней 5α-ДГТ. Этот феномен изучается при хронических простатитах, когда выявляется гиперпролактинемия и клинические симптомы снижения либидо. При длительном воспалительном процессе в простате дегенерация эпителия приводит к уменьшению содержания в ней андрогенов, а относительная гиперэстрогенемия стимулирует выработку пролактина, ухудшает сперматогенез и половую функцию мужчины.
- Обеспечивать подвижность сперматозоидов при их созревании в канале придатка яичка, после семяизвержения и их хемотаксис к яйцеклетке.
- Влиять на углеводный обмен в сперматозоидах (энергетическое обеспечение сперматогенеза и подвижности сперматозоидов).
- Усиливать действие тестостерона на простату и семенные пузырьки (роль ионофора кальция).

Этиологические факторы гиперпролактинемии

Транзиторная гиперпролактинемия:

- Стресс.
- Анестезия.
- Операция.
- Гипогликемия.
- Физические нагрузки.

Патологическая гиперпролактинемия:

- Неврогенная стимуляция:
  - раздражение сосков,
  - травма или операции на грудной клетке,
  - опоясывающий лишай.
- Избыток тиролиберина.
- Первичный гипотиреоз (40% случаев).
- Первичные заболевания гипоталамуса и аденогипофиза:

  Гипоталамус:
  - краниофарингиомы,
  - саркоидоз и другие гранулематозы.

  Гипофиз:
  - идиопатическая гиперпролактинемия,
  - микроаденома (диаметр до 10 мм),
  - макроаденома (диаметр более 10 мм),
  - разрыв или перерезка ножки гипофиза,
  - синдром пустого турецкого седла.
- Нарушения метаболизма.
- Системная красная волчанка.
- Цирроз печени.
- Хронические простатиты.
- Хроническая почечная недостаточность (25–57% мужчин с ХПН на гемодиализе).
- Идиопатическая гиперпролактинемия (встречается редко). Одной из ее возможных причин может

быть макропролактинемия (частота 0,1–30%).
- Эктопическая секреция пролактина.
- Новообразования.

Лекарственная гиперпролактинемия:
- Гипотензивные препараты:
  - резерпин,
  - метилдофа.
- Блокада дофаминовых рецепторов лактотропных клеток:
  - фенотиазины и другие нейролептики (прохлорперазин, хлорпромазин, трифторперазин, тиоридазин, галоперидол),
  - блокаторы дофаминовых рецепторов,
  - метоклопрамид.
- Антидепрессанты:
  - сульпирид.
- Эстрогены.
- Наркотики:
  - морфин,
  - героин.
- Верапамил.
- Циметидин.

В практическом плане важно выделять опухолевую и неопухолевую гиперпролактинемию, а среди опухолевых форм — микро- и макроаденомы, так как это определяет длительность и прогноз терапии.

Клиническая картина гиперпролактинемии

Клиническая картина гиперпролактинемии зависит от пола пациента. У мужчин можно отметить следующие симптомы:
- Снижение полового влечения (гиполибидемия) — 50–85% случаев.
- Эректильная дисфункция — 80% при опухолевых формах, 55% — при неопухолевых формах гиперпролактинемии.
- Патология эякулята (олигозооспермия вплоть до азооспермии) и бесплодие — 3–15% при неопухолевых формах гиперпролактинемии, при макроаденомах — 50–100%.
- Уменьшение выраженности вторичных половых признаков — 2–21%.
- Гинекомастия (истинная) — 6–25% случаев.
- Галакторея — 0,5–8% случаев.
- Боли в костях. У больных с нелеченой гиперпролактинемией и индуцированным гиперпролактинемией гипогонадизмом уменьшается плотность костной ткани и развивается остеопения или остеопороз.
- Неврологические симптомы (головная боль — 55% при опухолевых формах гиперпролактинемии, сужение полей зрения — при макроаденомах).

Роль гипепролактинемии в генезе гинекомастии до настоящего времени является спорной и неясной. В настоящее время более распространено мнение, что гиперпролактинемия не играет существенной роли в генезе гинекомастии, и в некоторых американских руководствах гиперпролактинемия не выделяется в качестве самостоятельной этиологической причины развития гинекомастии.

По нашим данным, у пациентов с гиперпролактинемией истинная гинекомастия наблюдается у 25%, ложная — у 9%. У пациентов с гиперпролактинемией и истинной гинекомастией макроаденома гипофиза диагностирована в 58% случаев, при этом уровень пролактина находился в пределах 7 900–48 800 мЕД/л (среднее значение 20 170 мЕД/л), тестостерона — 0,2–7,0 нмоль/л (среднее значение 3,6 нмоль/л). Микроаденома гипофиза при гиперпролактинемии в сочетании с истинной гинекомастией диагностирована у 25% пациентов, при этом уровень пролактина находился

в пределах 998–1754 мЕД/л (среднее значение 1307 мЕД/л), уровень тестостерона — в пределах 2,3–13 нмоль/л (среднее значение 9,1 нмоль/л).

У всех пациентов с гиперпролактинемией гинекомастия носила двусторонний характер.

Показаниями к исследованию уровня пролактина у мужчин обычно являются снижение полового влечения, эректильная дисфункция, гинекомастия и бесплодие. Кроме того, уровень пролактина необходимо исследовать при задержке полового развития у мальчиков и при любом выявлении на КТ/МРТ объемного образования гипоталамо-гипофизарной системы.

Диагностика гиперпролактинемии у мужчин

- Сбор анамнеза.
- Физикальное обследование (общее, соматическое и половое развитие, вторичные половые признаки, лобковое оволосение, гинекомастия).
- МРТ или КТ гипоталамо-гипофизарной системы (выявление макро- или микроаденомы гипофиза, краниофарингиомы).
- Оценка функции аденогипофиза. При макропролактиномах гиперпролактинемия нередко сочетается с другими формами гипофизарной дисфункции. Снижение секреции ТТГ приводит к развитию гипотиреоза, снижение секреции АКТГ — к развитию надпочечниковой недостаточности, снижение секреции гонадотропинов — к развитию гипогонадизма. На практике для диагностики гипотиреоза необходимо определение свободных T_3 и T_4, для диагностики надпочечниковой недостаточности — кортизола, для диагностики гипогонадизма — общего тестостерона. В неясных случаях резерв гипофиза в отношении АКТГ и ТТГ оценивают с помощью стимуляционых тестов, которые приводятся в руководствах по эндокринологии.
- У мужчин с гиперпролактинемией уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона могут быть нормальными или сниженными за счет угнетения гипофизарно-гонадной системы (гипогонадизм).
- Базальный уровень пролактина в крови обычно коррелирует с размерами пролактиномы:
  - уровень пролактина выше 200 нг/мл характерен для макропролактиномы;
  - при уровне пролактина менее 200 нг/мл наиболее вероятны микропролактинома или идиопатическая гиперпролактинемия;
  - умеренное повышение пролактина (до 40–85 нг/мл) характерно для краниофарингиомы, гипотиреоза, а также лекарственной гиперпролактинемии;
  - периодические повышения уровня пролактина иногда встречаются и в отсутствие пролактиномы и обусловлены сочетанием двух или более провоцирующих факторов (например, у больных ХПН, пациентов, получающих метоклопрамид).
- Нарушение полей зрения, как правило, свидетельствует о наличии макропролактиномы.

Лечение гиперпролактинемии у мужчин

Монотерапия препаратами тестостерона не восстанавливает половую функцию у мужчин с гиперпролакти-

немическим гипогонадизмом. Во всех случаях лечение необходимо начинать с нормализации уровня пролактина. Дополнительная терапия андрогенами показана в том случае, если, несмотря на коррекцию гиперпролактинемии, уровень тестостерона крови остается низким.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение является основным методом лечения гиперпролактинемии любого генеза.

Нормализовывать уровень пролактина необходимо независимо от характера гиперпролактинемии, поскольку его избыток понижает либидо, увеличивает отложение жировой ткани и ингибирует секрецию гонадотропинов, то есть его избыток у мужчин сопровождается нарушениями половой функции, сперматогенеза и жирового обмена.

Если имеет место повышение пролактина на фоне применения антидепрессантов или психогенной эректильной дисфункции, можно начать терапию со смены антидепрессанта и/или лечения психогенной эректильной дисфункции антидепрессантом широкого спектра действия. Тразодон (Триттико) — единственный антидепрессант, не обладающий негативным влиянием на уровень пролактина.

Препаратами для лечения гиперпролактинемии являются стимуляторы (агонисты) дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин) (табл. 13.1).

Механизм действия препаратов, применяемых для лечения гиперпролактинемии, связан с замедлением разрушения дофамина на уровне гипоталамуса, связыванием с дофаминовыми рецепторами лактотропных клеток гипофиза и уменьшением секреции пролактина.

Бромокриптин назначается, начиная с низких доз (0,625 мг — $^1/_4$ таб., 1,25 мг — $^1/_2$ таб., перед сном, во время еды, чтобы предотвратить тошноту и ортостатическую реакцию). При необходимости доза увеличивается на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня, пока не будет достигнута максимально эффективная доза, которая может доходить до 7 мг в сутки (дробно 2–3 раза в день).

Таблица 13.1

Препараты для лечения гиперпролактинемии

Производные алкалоидов спорыньи (арголиновые)	Производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые)
Препараты 2-бромо-α-эргокриптина (бромокриптина): ● Лактодепь — 2,5 мг. ● Бромокриптин — 5 и 10 мг. ● Парлодел, Серокриптин, Апо-Бромокриптин — содержат 2,5 мг бромокриптина мезилата. ● Бромэргон — содержит 2,5 мг и 10 мг бромокриптина метансульфоната	*Препараты 2-бромо-α-эргокриптина и 2-бромо-β-эргокриптина мезилата:* ● Абергин, таблетки по 0,004 г
Производные алкалоидов спорыньи (арголиновые)	**Производные трициклических бензогуанолинов (неарголиновые)**
Препараты каберголина: ● Достинекс — таблетки 0,5 мг	*Препараты хинаголида:* ● Норпролак

Препарат	Снижение уровня ПРЛ	Нормализация уровня ПРЛ	Частота побочных эффектов
Достинекс® (каберголин)	93% $p < 0,05$	82% $p < 0,13$	12% $p < 0,01$
Бромокриптин	87% $p < 0,05$	59% $p < 0,13$	53% $p < 0,01$

Рис. 13.2. Сравнительный анализ каберголина (Достинекс) и бромокриптина. ПРЛ – пролактин (Sabuncu T. Intern «Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients» Med 2001, 40:857)

Бромокриптин до недавнего времени был единственным препаратом для лечения гиперпролактинемии. Главным его недостатком является короткий период полувыведения, составляющий 3–4 часа, а также большая частота побочных явлений, вынуждающих пациентов прекратить прием препарата. До 30% пациентов полностью резистентны к бромокриптину.

В настоящее время препаратом выбора для лечения гиперолактинемии является **каберголин (Достинекс)** — препарат пролонгированного действия, отличающийся от бромокриптина не только большей эффективностью, но и удобством — однократностью дневного приема, повышающей приверженность пациентов к лечению, а также меньшей выраженностью и частотой возникновения побочных эффектов (рис. 13.2).

Для лечения нарушений, связанных с гипепролактинемией, рекомендуется подбор дозы с приема препарата два раза в неделю, например в понедельник и четверг. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю. Максимальная доза не должна превышать 4,5 мг в неделю.

Снижение уровня пролактина в плазме отмечается через 3 ч после приема каберголина и сохраняется в течение 7–28 дней у пациентов с гиперпролактинемией.

Снижение уровня пролактина в крови обычно сопровождается уменьшением размеров пролактиномы. Уменьшение размеров опухоли наблюдается уже через 48 часов после назначения препарата, максимальный эффект — через 6–12 месяцев. Это нередко позволяет избежать хирургического вмешательства.

В ряде случаев у мужчин при применении каберголина отмечается полное исчезновение опухоли (рис. 13.3).

Побочные действия алкалоидов спорыньи: ортостатическая гипотония, отек слизистой носа, тошнота, рвота. Как правило, побочные эффекты сильнее всего выражены после приема первой дозы и ослабевают по мере лечения. Прием препарата во время еды сводит их к минимуму.

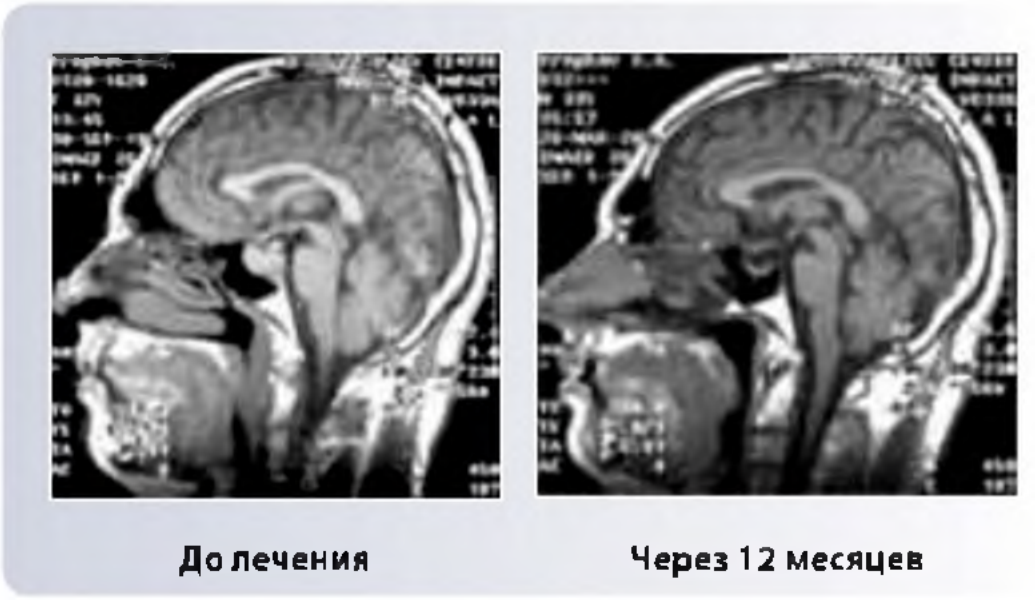


Рис. 13.3. Томограммы пациента 30 лет до и на фоне лечения каберголином (Достинекс) 2 мг в нед. Отмечается полное исчезновение пролактиномы

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано только в случаях, когда опухоль сдавливает зрительный перекрест, есть угроза нарушения зрения и медикаментозная терапия неэффективна. Необходимо помнить, что пролактинома рецидивирует после хирургического вмешательства более чем у 50% больных в первые 6 лет после операции. В настоящее время в связи с эффективными медикаментозными методами лечения гиперпролактинемии к хирургическому удалению пролактином прибегают редко.

Успешная операция обладает одним преимуществом — это одномоментная процедура, хотя и может иметь, как и любая другая, определенные осложнения. Медикаментозное и хирургическое лечение не являются взаимоисключающими методами. В сложных случаях можно применять оба подхода.

Не следует бранить старость: ведь мы и сами рады были бы дожить до старости.

Бион Борисфенит
(кон. IV – сер. III в. до н.э.)

XIV Возрастной андрогенный дефицит

Возрастное снижение секреции тестостерона у мужчин начинается с 30 лет, причем скорость уменьшения свободного тестостерона выше, чем общего (за счет усиления с возрастом синтеза СССГ). Ежегодно мужчина с возраста 30–40 лет начинает терять около 0,7–1,0% общего тестостерона и 1,2–1,4% свободной его фракции. В литературе этот синдром получил множество названий — «андропауза», «мужской климакс», «мужская менопауза».

В настоящее время вышеперечисленные термины признаны неточными и практически не используются. В прямом смысле климакса (греч. *klimax* — ступень, лестница) у мужчин с возрастом не наблюдается. Идет *постепенное угасание* половых и гормональных функций, но полного их выключения не происходит до глубокой старости. Поэтому в современной литературе используются следующие термины:

ВАД (возрастной андрогенный дефицит) — в отечественной литературе;

LOH (Late On-set Hypogonadism) — поздно начавшийся гипогонадизм;

PADAM (Partial AnrogenoDeficit at Alding Men) — частичный андрогенный дефицит у стареющих мужчин;

TDS (Testosterone Deficit Syndrome) — синдром дефицита тестостерона — рекомендован Европейской ассоциацией по изучению здоровья пожилых мужчин (AMS).

Возрастной андрогенный дефицит представляет собой связанный со старением клинический и биохимический синдром, характеризующийся типичными симптомами хронической недостаточности тестостерона и проявляющийся нарушением функции различных органов и систем, а также снижением качества жизни (Nieschlag E., Swerdloff R. et al., 2005).

Теории старения

1. **Теория запрограммированности смерти** (старение закодировано в генах, а смерть — своего рода запрограммированное самоубийство).
2. **Теломерная теория**. На конце каждой хромосомы имеется несколько тысяч копий определенных последовательностей ДНК, содержащих по 6 пар оснований и образующих так называемую теломеру. При каждом делении соматической клетки хромосомы теряют около 200 пар оснований. Поэтому продолжительность жизни организма ограничена критической длиной теломерной ДНК (Finkel, 1998).
3. **Мутационная теория** объясняет старение накоплением в течение жизни спонтанных мутаций в геноме клеток, что ведет к их гибели (Michikawa, 1999).
4. **Теория накопления вредных продуктов метаболизма** (липофусцин, свободные радикалы) — смерть организма происходит из-за токсического повреждения клеток данными веществами.
5. **Аутоиммунная теория** — с возрастом накапливаются аутоиммунные антитела к клеткам организма, что приводит к их гибели.
6. **Теория физиологических сдвигов в эндокринных органах** — с возрастом в эндокринной системе происходят необратимые изменения структуры и функции клеток.

Тестостерон является главным половым гормоном, который связан со всеми органами и системами. Он влияет на когнитивную, сексуальную функцию, либидо, иммунную систему, метаболизм углеводов и жиров, кроветворение, минеральную плотность костной ткани, жировую и мышечную ткани.

Наиболее высокий уровень тестостерона у мужчин отмечается на 25–30 году жизни, затем уровень общего тестостерона начинает снижаться на 1–3% в год. Сроки наступления клинически значимого ВАД индивидуальны и зависят от уровня тестостерона на пике его секреции, чем он выше, тем позже наступит его снижение, выходящее за нормативные показатели (рис. 14.1).

Любое хроническое соматическое заболевание негативно влияет на секрецию тестостерона, приводя к ускорению наступления андрогенного дефицита, в связи с чем распространенность андрогенного дефицита при хронических соматических заболеваниях крайне высока (рис. 14.2).

Уровень ССГ, наоборот, повышается, поэтому содержание свободной фракции тестостерона снижается. У пожилых мужчин исчезает циркадный ритм секреции тестостерона, а его

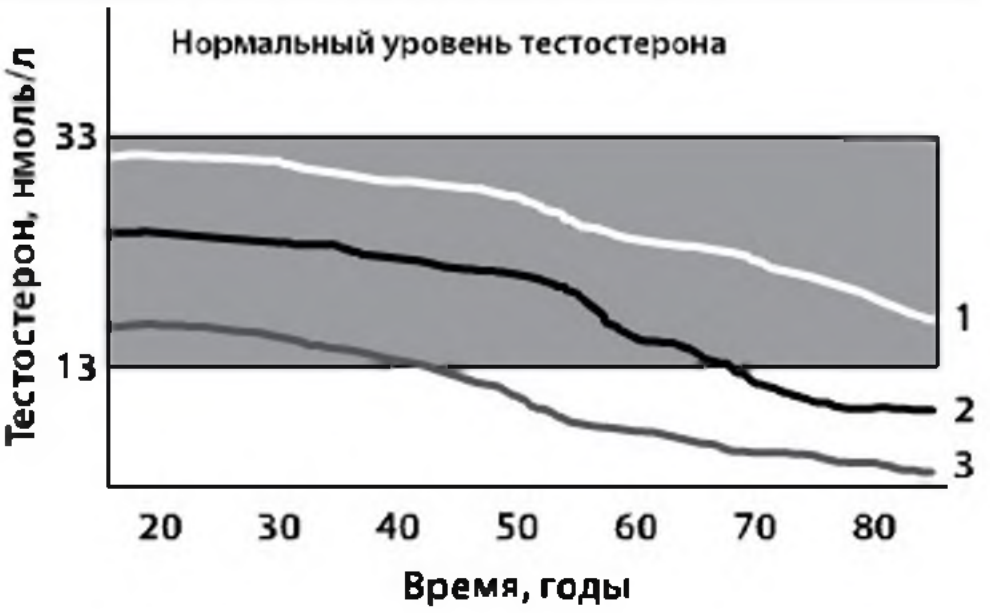


Рис. 14.1. Индивидуальные сроки наступления андрогенного дефицита.
1 – мужчины с сильной половой конституцией, 2 – со средней, 3 – со слабой

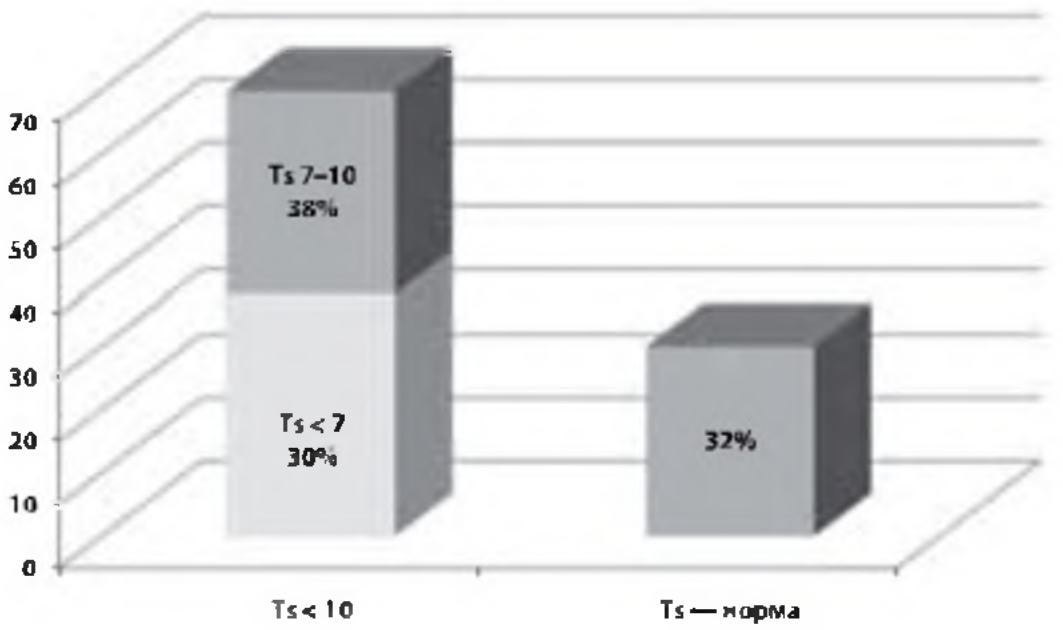


Рис. 14.2. Распространенность гипогонадизма у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (Калинченко С., Есауленко Д., Дедов И., 2005). *Ts* – тестостерон

концентрация в течение дня соответствует таковой у молодых мужчин в вечернее и ночное время.

Процесс старения происходит практически во всех органах эндокринной системы, в том числе и в надпочечниках. Изменения, происходящие в них с возрастом, получили название *адренопаузы*. Этот термин описывает снижение уровня ДГЭА и ДГЭА-сульфата в надпочечниках, в то время как секреция кортикотропина долгое время остается неизменной. Недостаток ДГЭА приводит к снижению настроения, либидо, ослаблению потенции, остеопении, уменьшению массы и силы мышц, нарушению иммунитета, появлению инсулинорезистентности.

В процессе старения уменьшается выработка второго важного анаболического гормона – гормона роста (*соматопауза*). По данным ряда авторов, наблюдается возрастное снижение уровня мелатонина (*мелатопауза*). С дефицитом этого гормона связывают нарушение равновесия в системе «сон-бодрствование».

Хотя старение не приводит к полному гормональному дефициту, возможно медицинское вмешательство с целью отсрочить некоторые его проявления (Лоран О. Б., Сегал А. С., 1999) (табл. 14.1 и рис. 14.3).

Для выявления симптомов ВАД в клинической практике используется большое количество всевозможных анкет и самоопросников. Наиболее часто используются шкала J. E. Morley и самоопросник AMS (табл. 14.2 и 14.3).

Таблица 14.1

Основные клинические признаки возрастного андрогенного дефицита

Система организма	Клинические проявления
ЦНС	Быстрая утомляемость, лабильность настроения, депрессии, нарушения когнитивной функции, сна, снижение творческой активности
Сердечно-сосудистая система	Сердцебиения, кардиалгии, гипертония, ИБС, дислипидемия
Вегетативная нервная система	«Горячие» приливы, гипергидроз
Кожа	Уменьшение вторичного оволосения, выпадение волос. Кожа — сухая, бледная, дряблая
Мочеполовая система	Дизурия, снижение либидо, ускорение эякуляции, эректильная дисфункция, уменьшение объема и напора эякулята
Опорно-двигательный аппарат	Уменьшение силы мышц, общей выносливости, боли в костях, остеопороз
Эндокринная система	Ожирение, гинекомастия

Рис. 14.3. Пациент 68 лет с ВАД. У пациента наблюдается увеличение количества жировой ткани (абдоминальное ожирение), уменьшение мышечной массы, дряблость кожи, лобковое оволосение по женскому типу

Диагностика возрастного андрогенного дефицита

Этапы диагностики возрастного андрогенного дефицита

(И. И. Дедов, С. Ю. Калинченко, 2006):

1-й этап — клинический осмотр и заполнение опросников.

2-й этап — определение уровня общего тестостерона (ЛГ нужен лишь для уточнения вида гипогонадизма).

3-й этап — определение уровня ССГГ (только у мужчин с клиникой ВАД и нормальным уровнем общего тестостерона).

4-й этап — при обнаружении низкого уровня тестостерона целесообразно подтвердить лабораторные измерения.

План гормональной диагностики при возрастном андрогенном дефиците

(Э. Нишлаг, 2005):

1. **Общий тестостерон.** Считается, что клинические проявления дефицита тестостерона возникает при уровне общего тестостерона ниже 3,46 нг/мл (12 нмоль/л).

Таблица 14.2

Шкала оценки симптомов ВАД по Морлею*

1	Наблюдается ли у Вас снижение либидо?
2	Есть ли у Вас потеря жизненного тонуса и энергии?
3	Снижены ли у Вас сила и выносливость?
4	Уменьшился ли Ваш рост?
5	Заметили ли Вы, что стали получать меньше радости от жизни?
6	Вы печальны или ворчливы?
7	Ваши эрекции недостаточно сильны?
8	Ухудшились ли Ваши возможности в спорте?
9	Погружаетесь ли вы в сонливость после обеда?
10	Заметили ли Вы в последнее время снижение работоспособности?

*Наличие ВАД подтверждается положительными ответами на вопросы №1 и №7 или положительными ответами на любые другие три вопроса анкеты.

2. **Свободный тестостерон** — его определения в рутинной практике не требуется.
3. **Биодоступный тестостерон** — тест помогает оценить уровень биологически активного тестостерона в сыворотке крови. Надежных методик его определения в тканях пока нет.
4. **Индекс свободных андрогенов** вычисляется посредством деления уровня общего тестостерона на уровень СССГ и умножением на 100%. Он составляет у молодых мужчин от 70 до 100%. Когда индекс свободных андрогенов падает ниже 50%, обычно появляются признаки андрогенного дефицита.
5. **Определение ФСГ и ЛГ.** Уровень ЛГ является критерием при индивидуальном подборе дозы тестостерона при первичном гипогонадизме. ФСГ — не имеет диагностического значения для постановки ВАД.
6. **Дополнительные методы исследования** (анализ крови на гемоглобин, гематокрит, лейкоцитарная формула, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, уровень глюкозы крови, липидный спектр крови).
7. **Повторные измерения.** Если биохимические тесты не соответствуют клиническим проявлениям, измерение должно быть повторено.

Мужчины с повышенным риском ВАД, у которых проведение гормонального скрининга необходимо

(И. И. Дедов, С. Ю. Калинченко, 2006):

- с эректильной дисфункцией;
- со снижением либидо;
- с необъяснимым снижением физической активности;
- длительно получающие глюкокортикоиды;
- имеющие хронические системные заболевания (сахарный диабет, ИБС);
- с недавно возникшей гинекомастией;
- злоупотребляющие алкоголем и наркотиками;
- с ожирением (окружность талии более 94 см);
- с метаболическим синдромом.

Таблица 14.3

Шкала оценки симптомов ВАД (AMS)

Симптомы / баллы	1 (нет)	2 (слабые)	3 (умеренные)	4 (выраженные)	5 (сильно выраженные)
1. Ухудшение самочувствия и общего состояния здоровья					
2. Суставные и мышечные боли (в нижней части спины, в суставах, в пояснице, по всей спине)					
3. Повышенная потливость (неожиданные / внезапные периоды повышенной потливости, приливы)					
4. Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница)					
5. Повышенная потребность в сне, часто — ощущение усталости					
6. Раздражительность (агрессивность, чувство раздражения по пустякам, уныние)					
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)					
8. Тревожность (приступы тревоги, паники)					
9. Физическое истощение / упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, активности, интереса к жизни, сниженная самооценка, неудовлетворенность достигнутым)					
10. Снижение мышечной силы (ощущение слабости)					
11. Депрессия (подавленность, грусть, слезливость, отсутствие стимулов, колебания настроения, чувство бесполезности)					
12. Ощущение, что жизненный пик прошел					
13. Опустошенность, ощущение, что «дошел до ручки»					
14. Уменьшение роста бороды и волос на теле					
15. Снижение частоты сексуальных контактов и способности к ним					
16. Снижение количества утренних эрекций					
17. Снижение сексуального желания / либидо (отсутствие удовольствия от секса, желания иметь сексуальные контакты)					

Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? ДА — НЕТ

Если ДА, то опишите: _____

Оценка симптомов производится по общей сумме баллов при ответах на все вопросы анкеты:
17–26 — симптомы андрогенного дефицита не выражены;
27–36 — слабо выражены;
37–49 — средней выраженности;
более 50 — резко выражены.

Мужчины, имеющие повышенный риск развития ВАД, у которых проведение гормонального скрининга желательно

(И. И Дедов, С. Ю. Калинченко, 2006):

- повышение ИМТ (> 23);
- дислипидемия;
- депрессия;
- анемия.

Постановка диагноза

Общепринято, что для подтверждения ВАД исследуют уровень общего тестостерона и СССГ. Забор крови должен проводиться утром между 7.00 и 11.00 часами. Если уровень общего тестостерона выше 12 нмоль/л (3,46 нг/мл) при наличии клинической картины андрогенного дефицита, то необходимо подсчитать уровень свободного тестостерона по формуле. Если уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л (200 пмоль/л), необходимо определить ТТГ, пролактин, провести оценку функции печени и почек, состояния углеводного и липидного обмена для исключения гипогонадизма, индуцированного другими заболеваниями (рис. 14.4).

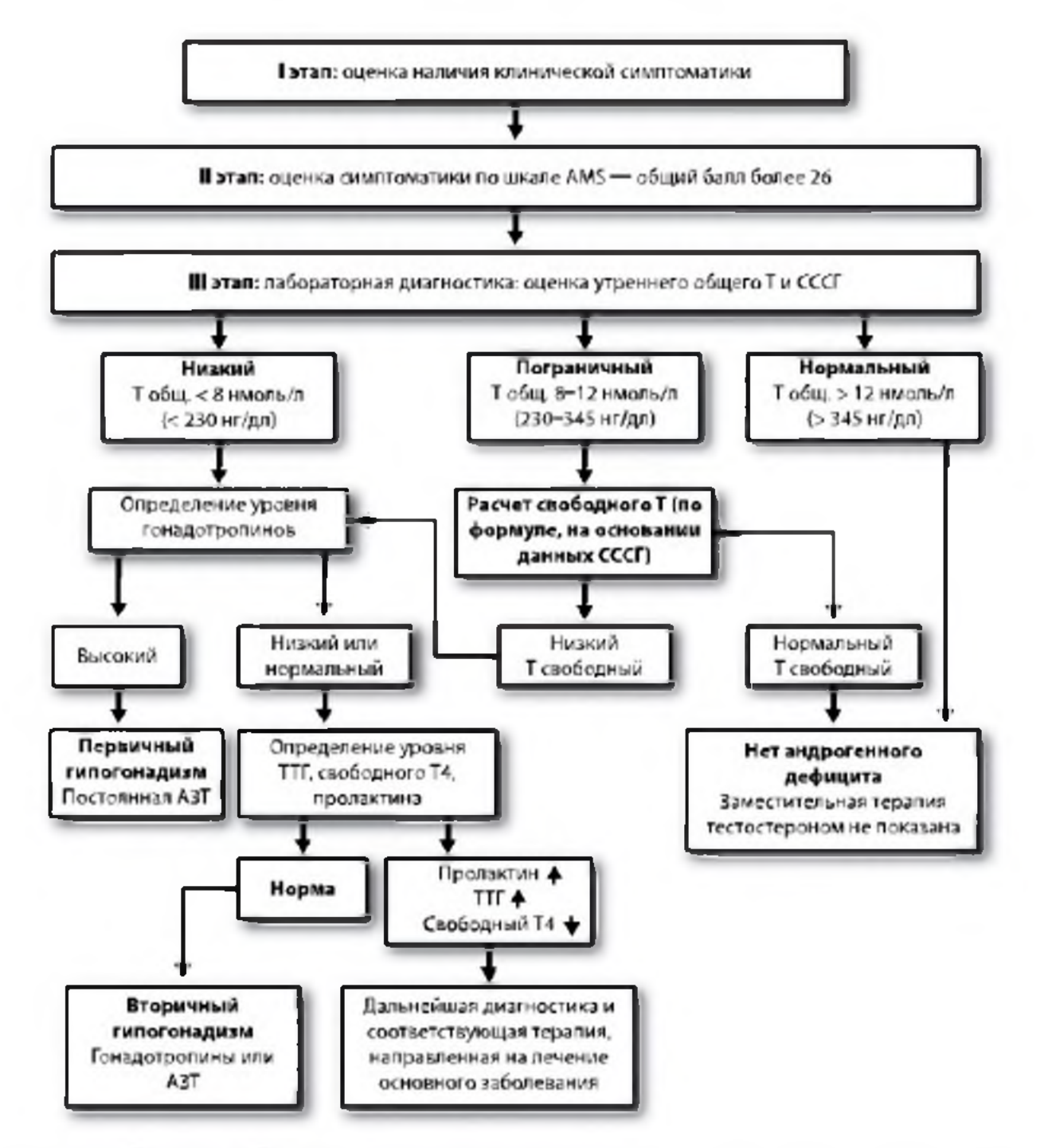


Рис. 14.4. Алгоритм диагностики и лечения низкого уровня тестостерона у мужчин (ISA, ISSAM, EUA, 2005). *Т* — тестостерон

ВАД должен быть диагнозом исключения, т.е. должен устанавливаться только после исключения всех возможных причин гипогонадизма, включая медикаментозно-индуцированный.

Андрогенотерапия

Современные показания для проведения андрогенотерапии

Доказанные:

- первичный и вторичный гипогонадизм у мужчин;
- индукция пубертата у мальчиков с конституциональной задержкой полового развития (короткая пуск-терапия);
- транссексуализм (до или после оперативной коррекции пола).

Возможные:

- приобретенный гипогонадизм у мужчин (в т.ч. возрастной);
- остеопороз у мужчин;
- истощение при ВИЧ-инфекции и туберкулезе;
- мужская контрацепция (в будущем).

Недоказанные (обсуждаются):

- апластическая и почечная анемия;
- синдром микропениса у новорожденных мальчиков.

Андрогенотерапия не показана:

- в спорте с целью повышения физических способностей;
- эректильная дисфункция без доказанного андрогенного дефицита;
- идиопатическая патозооспермия.

Противопоказания для назначения андрогенов

- Рак или подозрение на рак простаты;
- рак или подозрение на рак молочной железы у мужчин;
- синдром ночных апноэ;
- выраженная застойная сердечная недостаточность;
- гематокрит крови более 52 %;
- гемоглобин крови более 160 г/л;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- выраженная инфравезикальная обструкция (значительный объем остаточной мочи, большая аденома простаты, максимальная объемная скорость мочеиспускания (МОСМ) по данным урофлоуметрии менее 5–10 мл/с);
- индивидуальная непереносимость препаратов тестостерона.

Камнем преткновения назначения заместительной терапии препаратами тестостерона является безопасность в отношении простаты. Долгое время считалось, что андрогены являются стимуляторами онкогенеза в простате. Однако исследования последних лет опровергают это мнение, основанное на единичных наблюдениях повышения уровня кислой фосфатазы у больных раком простаты на фоне применения препаратов тестостерона, проведенных в прошлом столетии. Доказано, что андрогенотерапия не только безопасна в отношении рака простаты, более того, гипогонадизм рассматривается как фактор, ассоциированный с более тяжелым и злокачественным течением рака простаты. Исследования последних лет, проведенные в Европе и США, показали, что частота развития рака простаты на фоне андрогенотерапии не превышает частоту выявления рака простаты в популяции мужчин, не получающих терапию препаратами тестостерона (JAMA, 2006), а низкий уровень тестостерона ассоциирован с более агрессивными формами рака простаты.

Лекарственные средства для **заместительной и стимулирующей терапии ВАД** представлены в табл. 14.4.

Таблица 14.4

Препараты для терапии ВАД у мужчин

Заместительная терапия	Стимулирующая терапия
Лечение первичного и вторичного гипогонадизма: ● Андрогель, ● Небидо, ● Сустанон-250 (Омнадрен-250), ● Андриол	Лечение вторичного гипогонадизма: ● Прегнил, ● ХГ, ● Овитрель

Следует отметить, что, согласно рекомендациям большинства международных обществ (ISSAM, EAU), при терапии ВАД препаратами выбора являются не депо-препараты, а неинвазивные формы короткого действия — трансдермальные гели, которые в России представлены препаратом Андрогель.

Андрогель хорошо сочетается с сахароснижающими средствами, в том числе с инсулинотерапией и метформином, а также с гипотензивной и гиполипидемической терапией, что позволяет широко использовать его в комплексной терапии метаболического синдрома у мужчин с ВАД.

Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического немодифицированного тестостерона и его естественных метаболитов, эстрадиола и ДГТ. Большое значение имеет отсутствие супрафизиологических пиков его концентрации в крови, а также возможность контроля дозы и длительности терапии в сочетании с возможностью ее немедленного прекращения при развитии каких-либо побочных эффектов или непереносимости, что бывает крайне редко.

Не имея в голове идеи,
не увидишь фактов.
И. П. Павлов

XV

Соматическая патология и мужская половая система

Функционирование организма как целостной системы невозможно без динамического равновесия и нормальной работы всех органов и систем, поэтому в данной главе будут кратко рассмотрены взаимоотношения между репродуктивной системой у мужчин и основными органами и системами органов.

В табл. 15.1 приведены наиболее часто встречающиеся соматические и эндокринные заболевания, приводящие к нарушению половой функции у мужчин.

Сердечно-сосудистые заболевания

Патология сердечно-сосудистой системы является ведущей в структуре заболеваемости мужского населения. Наиболее значимыми с медико-социальной точки зрения являются гипертоническая болезнь, атеросклероз, ИБС, аритмии. Негативное влияние на репро-

Таблица 15.1

Соматические и эндокринные заболевания у мужчин, сопровождающиеся нарушениями половой функции
(Бузиашвили И. И., Мельниченко Г. А., 2001; Тюзиков И. А. (доп.), 2006)

Соматическая патология	Характер гормональных изменений и нарушения репродуктивной функции
Патология печени (циррозы, гепатиты)	Повышение уровня СССГ, нарушение метаболизма и синтеза тестостерона, активация ароматизации тестостерона в эстрогены. Снижение либидо, гинекомастия, эректильная дисфункция, гипогонадизм
Гемохроматоз	Типичен вторичный гипогонадизм с нормальным сперматогенезом
Хроническая анемия	Вторичный дефицит тестостерона. Бесплодие, эректильная дисфункция
ХПН	Умеренный первичный приобретенный гипогонадизм
Патология спинного мозга	Гормональных сдвигов чаще всего нет. Возможно нарушение эякуляции (экскреторное бесплодие), нарушения эрекции
Патология головного мозга, височная эпилепсия	Нарушение соотношения дофамин/серотонин может проявляться снижением либидо, гиперпролактинемией. Характерно ухудшение эрекции, астения. При патологии височных долей возможна гиперсексуальность вплоть до социально опасной
Патология щитовидной железы	Тиреотоксикоз вызывает повышение СССГ и снижение свободного тестостерона. Характерно снижение либидо, гинекомастия, эректильная дисфункция. Гипотиреоз, может сопровождаться гиперпролактинемией, приводящей к снижению ЛГ, ФСГ, тестостерона. Характерно снижение либидо, вплоть до полного отсутствия, эректильная дисфункция, нарушения сперматогенеза
Синдром Иценко—Кушинга	Повышение СССГ, гиперпролактинемия, снижение тестостерона. Характерно снижение либидо, эректильная дисфункция, патоспермия
ВИЧ-инфекция	Дефицит тестостерона, который приводит к снижению либидо, эректильной дисфункции, гинекомастии, патоспермии
Онкологическая патология и ее лечение	Повышение СССГ и пролактина, ведущее к снижению уровня тестостерона. Характерно снижение либидо, эректильная дисфункция, олигоспермия вплоть до азоспермии
Длительно протекающие экстремальные состояния, хронический стресс	Снижение выработки тестостерона в 2 раза по сравнению с нормой, вторичная гиперпролактинемия. Типично возникновение эректильной дисфункции, снижение либидо, патоспермия, «стресс-простатиты»
Сахарный диабет, нарушение обмена веществ, ожирение	Нарушение соотношения «андрогены/эстрогены» с вторичным дефицитом андрогенов. Возможно повышение уровней пролактина и инсулина. Нередко возникает гинекомастия, эректильная дисфункция. При сахарном диабете секреторное бесплодие развивается редко, чаще возникают эректильная дисфункция («пенильный ангиоспазм») и нарушения эякуляции в виде ретроградной за счет автономной нейропатии мочеполовых путей (экскреторное бесплодие)
Инфекционные заболевания (эпидемический паротит, орхит)	Эпидемический паротит у 30 % мальчиков осложняется орхитом, приводящим к необратимому нарушению сперматогенеза. У взрослых мужчин может возникать картина легкого первичного гипогонадизма
Переломы костей таза	Нарушения тазовой гемодинамики, синдром «обкрадывания», «пенильный ангиоспазм», тазовая нейропатия, ведущие к нарушениям эректильной функции
Патология сердечно-сосудистой системы	Снижение синтеза тестостерона, дислипидемия. Практически во всех случаях развивается эректильная дисфункция, снижение либидо

дуктивную и половую систему может оказывать не только сама патология, но и препараты, применяющиеся для ее лечения. В данном случае говорят о медикаментозно-индуцированных формах нарушения половой функции у мужчин. При терапии аритмий амиодароном описано специфическое воспаление придатков яичек, известное как «амиодароновый эпидидимит», причины которого пока не ясны.

Артериальная гипертензия негативно влияет на половую систему мужчины. Артерии полового члена одними из первых реагируют на перепады давления в силу своего достаточно малого диаметра, поэтому пенильная вазоконстрикция и ухудшение эрекции нередко предшествуют клинической манифестации атеросклероза сосудов и артериальной гипертензии.

В последние годы многочисленными исследованиями показана роль гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Низкий уровень тестостерона ассоциирован с атерогенным липидным профилем, повышенным ИМТ и высокой артериальной гипертонией.

Низкий уровень тестостерона коррелирует также с клиническими признаками атеросклероза.

В популяционном исследовании 239 здоровых мужчин в среднем возрасте 57 лет было показано, что у мужчин, имеющих андрогенный дефицит, наблюдалась достоверно бо́льшая толщина комплекса интима-медиа сосудов по сравнению с контрольной группой (Makinen J. et al., 2005).

Результаты этого исследования позволяют предположить, что гипогонадизм может быть ассоциирован с повышенным риском атеросклероза и терапия тестостероном может оказывать протективное действие.

Учитывая частое развитие ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии и повышения коагуляционной способности крови, а также тенденцию к артериальной гипертонии, мужчины с гипогонадизмом предрасположены к развитию как метаболического синдрома, так и сердечно-сосудистых заболеваний (von Eckardstein A., Wu F.C.W., 2003).

С другой стороны до сих пор совершенно необоснованно распространено мнение о негативном влиянии сексуальной активности на сердечно-сосудистую систему, которое опровергается целым рядом научных данных.

- Физическая нагрузка во время полового акта примерно равна нагрузке при прогулке на 1,6 км за 20 мин или подъему на 2 пролета лестницы за 10 сек (Jackson, 2000).
- Максимальная ЧСС при половом акте не отличается от ЧСС при повседневной активности и значительно меньше, чем при нагрузочных тестах (Drory et al., 1995).
- В отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе абсолютный риск острого инфаркта миокарда во время полового акта составляет 2 случая на 1 млн мужчин (Muller et al., 1996).
- Летальность 918 мужчин в возрасте 45–59 лет за 10 лет была статистически выше у мужчин с низкой сексуальной активностью (менее 1 полового акта в месяц), чем у имеющих половой акт 2 и более раза в неделю (Уэлльское исследование Smith et al., 1997–2005).
- Снижение или отсутствие сексуальной активности в браке влияют на качество и продолжительность жизни мужчин (США, Швеция, Великобритания, 2000–2005).

Триада летальности у мужчин

Сердечно-сосудистая патология
+
Депрессия
+
Эректильная дисфункция

Врачи общей практики (терапевты, кардиологи и т.д.), к сожалению, очень мало внимания уделяют оценке сексуальной и репродуктивной функции мужчин, хотя за их нарушением может стоять андрогенный дефицит, усугубляющий течение соматической патологии.

Известно, что анатомо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в большой степени зависит от уровня андрогенной насыщенности мужского организма. Тестостерон оказывает вазопротективное и кардиопротективное действие, а его дефицит нередко негативно сказывается и на состоянии системы гемостаза, углеводном и липидном обмене, состоянии сосудистой стенки, что предрасполагает к развитию инсультов и инфарктов у мужчин (табл. 15.2).

В краткосрочных исследованиях показано, что терапия тестостероном у мужчин с сердечно-сосудистой патологией сопровождается:

- повышением чувствительности тканей к инсулину;
- уменьшением количества жировой ткани;
- позитивным влиянием на липидный обмен;
- увеличением мышечной массы;

Таблица 15.2

Влияние андрогенов на состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин

Андрогены и сердечно-сосудистая система	Андрогены и система гемостаза
• Гипертония чаще развивается у мужчин со сниженной половой функцией (Карчикян С.И., 1930). • Введение тестостерона оказывает гипотензивный эффект (Глухенький Т.Т., 1946). • Показано положительное влияние тестостерона на течение стенокардии у мужчин (Walker T.C., 1942). • Повторно показано положительное действие тестостерона на течение ИБС у мужчин (уменьшение депрессии сегмента ST на ЭКГ) (Jaffe M.D., 1977; Wu S.Z., Weng X.Z., 1993; Webb C.M. et al., 1999; Rosano G.M. et al., 1999). • Тестостерон улучшает коронарный кровоток (English K. et al., 2000). • Хронический стресс снижает выработку эндогенного тестостерона вдвое (Briken P. et al., 2000)	• Тестостерон снижает уровень фибриногена и повышает уровень антитромбина III (Andersen et al., 1995). • Выявлена отрицательная связь между уровнем тестостерона и проатерогенного фактора свертывания VII (Bonithon Copp et al., 1988). • Установлены проагрегационные свойства тестостерона в отношении тромбоцитов (угнетение циклооксигеназы) и снижение эффекта простагландинов (Winckler, 1996)
Андрогены и сосудистая стенка	**Андрогены и липидный обмен**
• Тестостерон увеличивает выработку NO — универсального фактора дилатации сосудов (Ehrmann et al., 1997). • Тестостерон через рецепторы на макрофагах (а их у мужчин в 4 раза больше, чем у женщин) активирует забор холестерина из крови, уменьшая риск образования атеросклеротической бляшки (von Eckardstein, 2003)	• При дефиците тестостерона повышается ИМТ, уровень триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина, систолического АД, снижается уровень ЛПВП (Simon et al., 1997). • Установлена отрицательная связь между уровнем тестостерона и тяжестью и прогрессированием атеросклероза аорты у мужчин (Hak et al., 2002)

- ослаблением коронарных симптомов, индуцированных физической нагрузкой (стенокардия, ишемия);
- достоверным увеличением просвета коронарных артерий и усилением коронарного кровотока по сравнению с исходным уровнем, а также достоверное повышение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

Патология почек

Хроническая почечная недостаточность сопровождается резким нарушением функции яичек, которое приводит к расстройствам как сперматогенеза, так и стероидогенеза.

Основными токсическим и факторами поражения паренхимы яичка при ХПН являются:

- нарушение гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов;
- прямое токсическое воздействие уремических токсинов на сперматогенный эпителий и интерстициальную ткань яичка (прямой токсический эффект);
- накопление шлаков в крови, ведущее к изменениям ее реологии и перфузии органов и тканей, в том числе, паренхимы яичка (гемодинамический эффект);
- ухудшение кислородного обеспечения органов и тканей (гипоксический эффект);
- развитие синдрома гиперпролактинемии за счет нарушения экскреции почками данного гормона, что усугубляет нарушения синтеза и обмена тестостерона.

При формировании ХПН у подростков наблюдается задержка полового развития, а у взрослых мужчин — гипоплазия яичек, приводящая к снижению синтеза тестостерона (гипогонадизм), нарушению фертильности вплоть до азооспермии, нарушениям либидо и половой функции, гинекомастии. Исследования последних лет показывают, что в патогенезе уремического гипогонадизма ведущими механизмами являются изменения импульсной секреции ЛГ и нарушения гипоталамической опиатергической секреции гонадотропинов (Hendelsman and Dong, 1993). Следовательно, гипогонадизм при уремии является вторичным (гипоталамическим). Однако на сегодняшний день целесообразность замещения дефицита тестостерона или стимулирующей терапии гонадотропинами остается сомнительной.

При проведении перитонеального диализа или гемодиализа у мужчин с терминальной стадией ХПН большинство половых и репродуктивных нарушений прогрессирует. Единственным эффективным методом лечения подобных нарушений, делающим их практически обратимыми, является трансплантация почки.

При ХПН часто развивается гиперпролактинемия, но предположения о необходимости ее медикаментозной коррекции не получили своего подтверждения. Гиперпролактинемия, как и нарушения функции яичек в целом, обычно самостоятельно регрессируют лишь после успешной трансплантации почки.

Острая почечная недостаточность может сопровождаться временным снижением уровня тестостерона и изменениями секреции гонадотропинов или СССГ. Реакция на ГнРГ при этом сохраняется. Степень нарушения трофики яичек напрямую зависит от тяжести острой почечной недостаточности (ОПН) и, главным образом, от длительности периода олигоанурии. Чем он дольше, тем вероятность поражения ткани яичка выше. Механизм нарушения синтеза тестостерона при ОПН, как и при ХПН, является гипоталамическим.

Патология печени

Роль печени в метаболизме андрогенов очень велика: с одной стороны, печень метаболизирует половые гормоны, в печени происходит трансформация тестостерона в 5α-ДГТ, с другой — печень является местом синтеза СССГ. Печень также участвует в процессах ароматизации тестостерона, хотя не так активно, как жировая и периферические ткани.

Кроме того, печень активно участвует в обмене холестерина, предшественника синтеза половых гормонов. Существенной оказывается и белковосинтетическая функция печени, обеспечивающая «строительным материалом» все клетки и ткани организма, включая быстро обновляющийся и растущий сперматогенный эпителий.

При патологии печени (особенно алкогольных циррозах) возможно развитие гиперпролактинемии, оказывающей негативное влияние на синтез тестостерона.

Таким образом, патологические процессы в печени различного происхождения (воспалительные, опухолевые, застойные и т. д.) могут оказывать существенное влияние на андрогенный фон, вызывая развитие разнообразных нарушений половой и репродуктивной системы, начиная от бессимптомной гинекомастии до тяжелых нарушений эрекции и бесплодия.

Хронические заболевания печени нередко проявляются и клиническими признаками гипогонадизма (гипоплазия яичек, женский тип оволосения лобка, уменьшение роста волос на лице и туловище, нарушения либидо, эрекции и фертильности, гинекомастия). **Хронические гепатиты**, как правило, сопровождаются повышением уровня СССГ крови, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона даже при нормальном содержании общего. Несмотря на снижение уровня тестостерона крови, уровень гонадотропинов обычно не повышается, секреторные импульсы ЛГ становятся более редкими, следовательно, в патогенезе гипогонадизма при печеночной патологии ведущую роль играют и повышение СССГ, и нарушения гипоталамической регуляции.

Особенно тяжелые нарушения репродуктивной и половой функции наблюдаются у мужчин с **алкогольным циррозом печени**. Данные нарушения обусловлены как гормональными нарушениями, описанными выше, так и прямым токсическим воздействием алкоголя на паренхиму яичек.

Гемохроматоз

Гемохроматоз, наследственный или обусловленный частыми гемотрансфузиями, нередко сопровождается гипогонадотропным гипогонадизмом вследствие отложения железа в гипофизе. На далеко зашедших стадиях заболевания развивается цирроз печени и сахарный диабет, усугубляющие клиническое течение дефицита тестостерона.

Гипогонадизм при гемохроматозе легко корригируется андрогенной терапией или (при необходимости восстановления фертильности) введением гонадотропинов. Связывание (хелатирование) железа в сыворотке крови у больных гемохроматозом без терапии андрогенами восстанавливает половую функцию в редких случаях, в основном у лиц моложе 40 лет. Андрогенотерапия, кроме того, повышает минеральную плотность костной ткани, что также актуально, поскольку остеопороз часто наблюдается у пациентов с гемохроматозом и является осложнением гипогонадизма.

При лечении бесплодия на фоне гемохроматоза показана гонадотропная индукция сперматогенеза.

Болезни органов дыхания

Патология дыхательной системы оказывает негативное влияние на половую функцию мужчины в том случае, когда она характеризуется большой длительностью течения, приводящей к значительной степени выраженности дыхательной недостаточности, сопровождающейся гипоксией с накоплением недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов (свободные радикалы), которые и являются основными повреждающими факторами.

Имеется группа наследственных синдромов, в симптомокомплекс которых входит сочетанная патология дыхательной и репродуктивной систем: синдром Янга, муковисцидоз и первичная цилиарная дискинезия (включая синдром неподвижных ресничек и синдром Картагенера (транспозиция внутренних органов + бронхоэктазы + бесплодие) характеризующиеся не только хроническими инфекциями верхних дыхательных путей в виде рецидивирующих бронхитов, синуситов и бронхоэктазов, а также орхитами и бесплодием.

При **муковисцидозе** и **синдроме Янга** наблюдается обструктивная азооспермия, которая в первом случае обусловлена врожденным отсутствием семявыносящего протока, в во втором — закупоркой канала придатка яичка густым секретом. Достаточно часто при муковисцидозе наблюдается и задержка полового развития.

При первичной цилиарной дискинезии проведение эякулята не нарушено, но из-за врожденных дефектов аксонемы сперматозоиды лишены подвижности.

Остановка дыхания во сне (синдром ночного апноэ) также нередко приводит к нарушению половой функции у мужчин, снижению уровня тестостерона без повышения уровня гонадотропинов (центральный механизм нарушений). Часто синдром ночных апноэ ассоциирован с ожирением. Работы последних лет убедительно показывают вклад андрогенного дефицита и в развитие ожирения, и в формирование синдрома апное. Существует мнение, что синдром ночных апноэ обусловлен ослаблением мышц гортани на фоне андрогенного дефицита, что вместе с нарушением дыхания из-за избыточной массы тела приводит к западению надгортанника и возникновению спонтанных остановок дыхания во сне. Известно, что эта патология ассоциируется с риском сердечно-сосудистых и церебральных осложнений у мужчин различных возрастных групп, особенно при недиагностированном андрогенном дефиците. Синдром ночного апноэ является противопоказанием для назначения андрогенов, хотя в России проводились исследования, согласно которым назначение препаратов тестостерона тучным мужчинам с этим синдромом и эректильной дисфункцией не только безопасно, но и улучшает их состояние. Безусловно, данная проблема требует дополнительных крупномасштабных исследований.

При **бронхиальной астме** у детей может наблюдаться задержка полового развития, связанная не только с основным заболеванием, но и с проводимой кортикостероидной терапией. Существенного влияния бронхиальной астмы на половую функцию взрослого мужчины не отмечено.

Патология нервной системы

Патология нервной системы представлена врожденными и приобретенными заболеваниями. На практике

вопросы нарушения репродуктивной и половой функции у мужчин с данной патологией практически не решаются. Основное внимание в лечении уделяется восстановлению функций нервной системы, чтобы обеспечить хотя бы минимальные жизненные потребности (сидение, ходьбу, самостоятельное обслуживание и т.д.). Тем не менее, эта патология нередко сопровождается нарушением функций тазовых органов, имеющих прямое отношение к репродуктивной функции мужчины.

Врожденная патология нервной системы

Наиболее часто встречающимся врожденным генетически обусловленным заболеванием является **дистрофическая миотония (болезнь Куршманна—Баттена—Штейнерта)**. При данной патологии наблюдается нарушение фертильности вследствие гипоплазии яичек и нарушений сперматогенеза, сопровождающееся повышением уровня гонадотропинов при сниженном или нормальном уровне тестостерона. Повреждение яичек не зависит от тяжести и длительности течения заболевания, а его причина остается неизвестной. Экзогенное введение препаратов тестостерона с терапевтической целью не приводит к повышению мышечной силы, хотя и увеличивает мышечную массу.

Болезнь Кеннеди характеризуется постепенно развивающейся резистентностью к андрогенам. Вопрос дополнительного назначения андрогенов остается дискутабельным.

Следует отметить, что гипогонадизм как составная часть наследственного синдрома входит в клиническую картину таких редких генетических болезней, как:

- синдром Прадера—Вилли (умственная отсталость, ослабление мышечного тонуса, низкорослость и ожирение), обусловленный делециями или дисомией отцовской хромосомы 15;
- синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля (пигментный ретинит, ожирение, умственная отсталость, полидактилия и другие проявления дисморфоза);
- атаксия Фридрейха и другие мозжечковые атаксии;
- синдром множественного лентиго;
- недостаточность стероидной сульфатазы (сцепленный с Х-хромосомой врожденный ихтиоз);
- синдром Мебиуса;
- синдром RUD (Retardation, underdeveloped gonads, dermatoses);
- очень редкие синдромы: CHARGE, Лоу, Мартсолфа, Ротмунда—Томсона, Берьесона—Форссмана—Леманна и др.

Больные с этими синдромами могут нуждаться в заместительной терапии гипогонадизма с применением препаратов тестостерона, но восстановление фертильности, требующей гонадотропной индукции сперматогенеза, показано редко (Нишлаг Э. и соавт., 2005).

Приобретенная патология нервной системы

Нарушения синтеза и обмена тестостерона (гипогонадизм) наблюдаются при **височной эпилепсии**. Механизм нарушений, очевидно, связан с длительным приемом противосудорожных препаратов, угнетающих стероидогенез и повышающих уровень ССГ крови, что приводит к снижению свободного тестостерона. Кроме того, длительная терапия антиконвульсантами может вызывать нарушения морфологии и подвижности сперматозоидов. Поскольку в большинстве случаев отказаться от их применения не представляется возможным, то этой

категории больных показан гормональный мониторинг, а при снижении уровня тестостерона до гипогонадных показателей необходима терапия андрогенами. Контролируемых клинических исследований влияния заместительной терапии тестостероном на судорожную активность или андрогенный статус при эпилепсии пока не проводилось.

Травматические повреждения спинного мозга приводят к нарушениям функций тазовых органов за счет возникновения денервационного симптомокомплекса, вызывающего нейротрофические и дегенеративно-дистрофические изменения в рецепторном аппарате мочеполовых органов с гипоксией последних. Поскольку сперматогенез очень чувствителен к кислородному голоданию, у больных со спинальной травмой возможны его нарушения. Степень нарушения функции тазовых органов при спинальной травме зависит от уровня и степени повреждения спинного мозга. Вопросами восстановления репродуктивных функций спинальных больных практически не занимаются.

На первый план в таких ситуациях, конечно, выходят проблемы восстановления адекватной функции мочевого пузыря в целях профилактики почечных осложнений, а также восстановление функции кишечника. Повторные и неоднократные катетеризации мочевого пузыря, ведение больных на системе Монро длительное время, вынужденный постельный режим в силу обездвиженности, госпитализм — вот далеко не полный перечень осложнений ятрогенного характера. Они являются дополнительными факторами инфицирования половой системы (катетер-индуцированные уретриты, простатиты, орхиты, катетер-ассоциированная инфекция мочевых путей), которые усугубляют уже имеющие нейротрофические расстройства органов мошонки, простаты, мочевых путей. Супрасакральные повреждения спинного мозга обусловливают также нарушение функции мочевого пузыря по гиперактивному типу, разрушение сакральных центров спинного мозга ведет к атонии детрузора, тяжелой эректильной дисфункции.

Нарушения эрекции и эякуляции у спинальных больных обусловлено нарушением проведения нервных импульсов, контролирующих эрекцию и эмиссию эякулята. Многие больные способны индуцировать рефлекторную эрекцию при условии, что не повреждены сакральные центры эрекции (S_2–S_4 сегменты). Изменений либидо у спинальных больных, как правило, не происходит, но если травма спинного мозга сочетается с черепно-мозговой травмой, то может быть снижение полового влечения за счет уменьшения выработки тестостерона и нарушения обмена нейромедиаторов и гормонов, обеспечивающих сексуальные установки (дофамин, серотонин, пролактин). Длительные двигательные и трофические нарушения на фоне спинальной травмы вызывают нарушения сперматогенеза, но своевременная криоконсервация сперматозоидов, полученных с помощью электроэякуляции, позволяет использовать их для искусственного оплодотворения (табл. 15.3).

Травматические повреждения головного мозга могут приводить к нарушению половой функции у мужчин. Это происходит в результате следующих патологических изменений:

- Нарушение портального гипофизарного кровообращения при переломах основания черепа приводит к нарушению синтеза гонадотропинов и других гипофизарных гормонов.
- При инфаркте гипофиза происходит нарушение его гонадотропной функции.

Таблица 15.3

Нарушение половой функции у мужчин при патологии нервной системы

Заболевание	Характер нарушений половой функции
Заболевания и повреждения спинного мозга	Эректильная дисфункция развивается в зависимости от уровня и степени поражения спинного мозга (чем дистальнее и ближе к сакральным центрам эрекции и эякуляции, тем тяжелее нарушения половой сферы). Отмечается сохранность «психогенной» эрекции и «фантомного» оргазма у ряда больных (за счет сохранности вегетативного шунта). Возникает патозооспермия. Эякуляторные нарушения отмечаются у 32–40 % спинальных больных: ● задержка семяизвержения, ● преждевременная эякуляция, ● анэякуляция
Повреждение периферической нервной системы	Характер половых дисфункций определяется уровнем поражения. Конский хвост: снижение эрекции, нарушения эякуляции, периферические параличи, дисфункция тазовых органов, боли в ногах и промежности. Пояснично-крестцовый отдел: жгучие разлитые боли и парестезии в области половых органов, таза, живота. Повреждения полового нерва: зуд и гипостезии наружных половых органов, эректильная дисфункция
Травмы головного мозга	Нарушение кровоснабжения гипофиза или инфаркт гипофиза при черепно-мозговой травме способны вызвать нарушение синтеза гонадотропинов. Возможно развитие посттравматической гиперпролактинемии с угнетением либидо и вторичной эректильной дисфункцией. У 40–50 % молодых мужчин черепно-мозговая травма может вызвать снижение синтеза тестостерона

- Нарушения в обмене нейромедиаторов в глубинных структурах мозга, обеспечивающих сексуальные мотивации и энергетическую обеспеченность сексуальности (дофамин, серотонин, гистамин и т.д.).
- Посттравматическая гиперпролактинемия.
- Снижение выработки тестостерона яичками, вероятно, за счет нарушения гонадотропной функции гипофиза (40–50% мужчин после черепно-мозговой травмы испытывают различной степени дефицит тестостерона).

Патология простаты

Хронический простатит

Нарушения половой функции при остром простатите не успевают сформироваться в силу быстротечности воспалительного процесса, поэтому в клинической практике наибольшее значение в отношении влияния на половую функцию отводится хроническому воспалению простаты (хроническому простатиту).

На практике преувеличивают сексуальные нарушения, обусловленные хроническим простатитом. Существующие критерии диагноза заболевания (EAU, 2007) позволяют ассоциировать с простатитом, пожалуй, лишь эякуляторные нарушения (преждевременная эякуляция, болезненная эякуляция, задержка эякуляции) и нарушения либидо, скорее, психогенного характера.

В настоящее время патогенетическая связь между хроническим простатитом и эректильной дисфункцией остается недоказанной.

При хроническом простатите может развиться гиперпролактинемия. У больных с длительным анамнезом заболевания и структурной перестройкой железы возможно снижение активности простатического фермента 5α-редуктазы, вследствие чего концентрация простатического 5α-дигидротестостерона уменьшается.

Мы считаем, что при обследовании этой категории больных необходим гормональный скрининг на гиперпролактинемию и общий тестостерон, если у мужчины имеются жалобы на снижение полового влечения и нарушения эрекции.

Лечение выявленных гормональных нарушений при хроническом простатите требуется во всех случаях. Методом коррекции дефицита тестостерона у молодых мужчин, особенно при возможном планировании ребенка, является стимулирующая терапия гонадотропинами (при сохраненной резервной функции гонад), поскольку она не сопровождается уменьшением размеров яичек и угнетением сперматогенеза и является наиболее физиологичной. При наличии первичного гипогонадизма (например, у больных с хроническим простатитом старших возрастных групп на фоне ВАД) необходима терапия препаратами тестостерона под контролем состояния простаты (ПСА крови, пальцевое ректальное исследование простаты и объем остаточной мочи).

Для коррекции эякуляторных нарушений на фоне хронического простатита используются препараты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, дулоксетин, сертралин), а также другие методы лечения преждевременной эякуляции, описанные в гл. XI.

При выявлении гиперпролактинемии следует помнить, что пролактин является стрессовым гормоном, и его однократное повышение должно быть доказано в последующих 2–3 исследованиях крови. Только при стойком повышении уровня пролактина, выявленном в динамике, можно говорить о патологической гиперпролактинемии и назначать лечение агонистами дофаминовых рецепторов.

Доброкачественная гиперплазия и рак простаты

При данной патологии у мужчин преимущественно наблюдаются СНМП различной степени выраженности, а нарушения половой функции чаще всего обусловлены возрастным снижением выработки тестостерона, а не патологией простаты.

Кроме андрогенного дефицита, свой вклад в развитие нарушений эрекции у мужчин с ДГП вносят приобретенные возрастные соматические заболевания (артериальная гипертония, ИБС, аритмии, атеросклероз сосудов, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром и т.д.), а также используемые для их лечения медикаментозные препараты.

Дефицит тестостерона неблагоприятно сказывается на уродинамике нижних мочевых путей, нарушая биоэнергетику детрузора, усугубляя имеющиеся дизурические проблемы.

Терапия СНМП с применением α_1-адреноблокаторов значительно улучшает качество жизни у подавляющего большинства больных ДГП. Кроме того, эти препараты (например, доксазозин) обладают выраженным сосудистым эффектом по отношению к мочепузырному кровотоку, что повышает эффективность терапии. Антагонисты α-адренорецепторов снимают гиперсимпатикотонию, которая негативно сказывается на эректильной функции. Таким образом, эти препараты косвенно могут улучшать эрекцию.

α_1-адреноблокаторы хорошо сочетаются с андрогенами.

Планируя проведение АЗТ больным ДГП и ВАД, необходимо оценить исходное состояние простаты (пальцевое ректальное исследование простаты, кровь на ПСА, УЗИ и ТРУЗИ, остаточная моча). Андрогенозаместительная терапия не может быть назначена больным раком или с подозрением на рак простаты и/или молочной железы, несмотря на то, что при терапии тестостероном частота выявления рака простаты не превышает этот показатель в общей мужской популяции. После радикального лечения рака простаты (через 6 месяцев) и отсутствии признаков рецидива или метастазирования опухоли андрогены могут быть назначены, если к ним остаются показания. При сочетании СНМП и андрогенного дефицита оправдана комбинированная терапия с одновременным назначением α_1-адреноблокаторов (доксазозин, тамсулозин).

Болезни желудочно-кишечного тракта

Нарушения сперматогенеза при сохранной эндокринной функции яичек нередко наблюдаются у мужчин при **воспалительных поражениях кишечника** (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит). Подобные нарушения сперматогенеза возникают или усугубляются и при лечении данной патологии салазопиридином. Есть данные о том, что после замены сульфасалазиновых препаратов на 5-аминосалициловую кислоту параметры эякулята улучшаются (Zellssen et al., 1988). Таким образом, в целях профилактики бесплодия у мужчин, страдающих неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, при лечении основной патологии целесообразно пользоваться именно последним препаратом.

Имеются данные о нарушениях сперматогенеза (морфология и подвижность сперматозоидов) и обмена тестостерона (повышение уровня тестостерона и гонадотропинов крови) при **глютеновой болезни**. Нормализация уровней половых и гонадотропных гормонов отмечается в ходе диетотерапии. Гормональные изменения при глютеновой болезни напоминают резистентность к андрогенам, но исследований андрогеновых рецепторов при данной патологии не проводилось.

В лечении **язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки** ранее довольно часто использовали блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов 1-го поколения (циметицин, ранитидин), которые обладали антиандрогенным действием. Новые блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (фамотидин), как и обычные антацидные средства, не снижают эффект андрогенов. Появление в настоящее время в терапии язвенной болезни препаратов новых классов (ингибиторы протонной помпы и т.д.) позволило практически полностью отказаться от применения циметидина в гастроэнтерологической практике.

Болезни системы крови

При заболеваниях крови, сопровождающихся общей гипоксией организма, возможно поражение ткани яичек. Например, при **серповидноклеточной анемии** и **талассемии** может происходить задержка полового развития, а при частых гемотрансфузиях возможно снижение секреции гонадотропинов.

У взрослых мужчин с железодефицитной анемией нарушений функций яичек не описано, но при серповидно-

клеточной анемии отмечается угнетение сперматогенеза. Кроме того, этот вид анемий предрасполагает к развитию осложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у мужчин.

Частота и механизмы нарушения фертильности при дефиците фолиевой кислоты или гемофилии не известны, поскольку обширных исследований в этой области не проводилось. Дефицит витамина B_{12} и фолата среди молодых мужчин, не страдающих алкоголизмом, в развитых странах встречается довольно редко.

Болезни с иммунными механизмами

Аутоиммунные заболевания чаще встречаются среди женщин.

Угнетение функции яичек у мужчин может наблюдаться при узелковом периартериите и ревматоидном артрите. Такие заболевания, как системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, остеоартрит не приводят к нарушению эндокринной функции яичек. Поражение яичек, порой необратимое, может наблюдаться при лечении указанных заболеваний с применением цитотоксических препаратов (особенно алкилирующих агентов) и глюкокортикоидов.

Аутоиммунный орхит при системных аутоиммунных заболеваниях развивается редко. Также редко возможно развитие аутоиммунного гипофизита с явлениями гонадотропной недостаточности или пангипопитуитаризмом. Очень редко наблю-

Таблица 15.4

Примеры профессиональных воздействий и их потенциально вредного влияния на мужскую половую систему

(Giwercman and Bonde, 1998)

Факторы	Влияние
Высокая температура	Патология сперматозоидов
Рентгеновское излучение	Патология спермы, мутации генов
Тяжелые металлы	Бесплодие
Свинец	Негативное влияние на сперматогенез
Синтетические эстрогены	Аномалии половых органов, гинекомастия
Диэтилстильбэстрол	Гинекомастия, снижение либидо, нарушение потенции
Пероральные контрацептивы	Гинекомастия, снижение либидо, нарушение потенции
Эфиры гликолевой кислоты	Негативное влияние на сперматогенез
2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол	Негативное влияние на сперматогенез
Курение	Снижение подвижности сперматозоидов
Пестициды, дибромхлорпропан, этилен-дибромид	Негативное влияние на сперматогенез
Электромагнитные поля	Низкочастотные безопасны. Высокочастотные (мобильный телефон) изменяют соотношение сперматогенных клеток у хомяков
Наркотики, алкоголь	Повреждение ткани яичка, нарушение обмена тестостерона, угнетение секреции ЛГ. Действие на сперматогенез мало изучено
Растворители, дисульфид углерода	Негативное влияние на сперматогенез
Цитостатики (при лечении онкологических заболеваний)	Негативное влияние на сперматогенез

дается амилоидоз яичек с макроорхизмом.

Инфекционные заболевания

В некоторых случаях инфекционные заболевания оказывают существенное влияние на состояние яичек. Повреждающими факторами при этом являются температурный и токсический (прямое действие токсинов микроорганизмов и вирусов на ткань яичка). Классический пример — вирусный орхит при *эпидемическом паротите*.

Другими инфекционными заболеваниями с повреждением паренхимы яичек являются *ВИЧ-инфекция* и *туберкулез*.

При наличии развернутой клинической картины СПИДа почти в 100% случаев наблюдается нарушение сперматогенеза, в то время как у ВИЧ-инфицированных мужчин с бессимптомным течением болезни стероидогенез и сперматогенез не нарушены. Степень поражения герминогенного эпителия яичек напрямую зависит от длительности и тяжести течения ВИЧ-инфекции. Аналогичные эффекты наблюдаются при туберкулезе. Поражение ткани яичка возможно также при *бруцеллезе*.

Профессиональные вредности и факторы внешней среды

Действие многих профессиональных вредностей на половую систему мужчин изучено недостаточно. Однако имеется перечень вредных факторов окружающей среды и профессиональных токсинов, негативное действие которых на мужскую половую и репродуктивную системы доказано (табл. 15.4).

Трудных предметов нет, но есть бездна вещей, которых мы просто не знаем, и еще больше таких, которые знаем дурно, бессвязно, отрывочно, даже ложно. И эти-то ложные сведения еще больше нас останавливают и сбивают, чем те, которых мы совсем не знаем

Герцен А. И. (1812-1870)

XVI

Нарушения синтеза и метаболизма андрогенов при эндокринных заболеваниях

Нарушения синтеза и обмена андрогенов наблюдаются практически при всех эндокринных заболеваниях и, к сожалению, обычно остаются без соответствующего лечения. Эндокринологи, в основном хорошо знающие проблему андрогенного дефицита, часто не назначают андрогенотерапию в связи с отсутствием навыков мониторинга состояния простаты у мужчин, а урологи, владеющие этими методами, не имеют достаточного представления о синтезе, обмене и метаболизме андрогенов.

В идеале, только специалист-андролог с эндокринологической и урологической подготовкой способен решать многие задачи лечения нарушений половой функции у мужчин, в том числе возникающих на фоне эндокринной патологии.

Патология щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы играют важную роль в возникновении нарушений репродуктивной функции у мужчин. Это связано, с одной стороны, с выраженными метаболическими нарушениями, происходящими как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе, а с другой — с негативным влиянием нарушения функции щитовидной железы на секрецию тестостерона (табл. 16.1).

Таблица 16.1

Основные клинические проявления дисфункции щитовидной железы

Органы и системы	Гиперфункция (гипертиреоз)	Гипофункция (гипотиреоз)
Основной обмен и метаболизм	Повышается, что ведет к снижению веса	Снижается, что ведет к увеличению веса
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, аритмии, мерцания, трепетания предсердий	Брадикардия, нарушения проводимости, гидроперикард
Кожный покров, волосы	Кожа теплая или горячая на ощупь, влажная, волосы сухие и ломкие	Сухость кожи, отечность лица и конечностей, чувство «холода» в конечностях, ломкость и исчерченность ногтей, выпадение волос
Опорно-двигательный аппарат	Боли в суставах, тиреоидная акропатия, остеопороз	Отечность мышц и периферических тканей, редко — остеопороз
Нервная система	Повышенная возбудимость, психоэмоциональная лабильность, раздражительность, тремор, плаксивость, бессонница и другие симптомы гиперфункции ЦНС и периферической нервной системы	Заторможенность, депрессии, сонливость, нарушения координации, вялость, парестезии, замедление мнестических функций и другие симптомы гипофункции ЦНС и периферической нервной системы
Чувствительность тканей к катехоламинам	Патологически повышена	Снижена
Синтез СССГ в печени	Повышается уровень СССГ	Снижается уровень СССГ

Гипертиреоз и мужская половая система. При гипертиреозе достаточно часто отмечается нарушение половой функции у мужчин, в основе которой лежит повышение уровня СССГ сыворотки, приводящее к снижению концентрации свободного тестостерона. Уровни ЛГ и ФСГ, как правило, не изменены, но могут быть и слегка повышены. Нередко отмечается гинекомастия, обусловленная ускоренным периферическим превращением андрогенов в эстрогены (несмотря на высокое содержание общего тестостерона). Проявлениями этого являются снижение полового влечения и нарушения эрекции.

Достаточно часто при гипертиреозе происходит нарушение сперматогенеза.

Гипотиреоз и мужская половая система. Гипотиреоз — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний. Распространенность данной патологии среди мужчин варьирует в зависимости от возраста от 3 до 16% (Canaris G. J. et al., 2000).

Наиболее часто встречающейся клинической формой гипотиреоза является субклинический гипотиреоз — наиболее легкая форма недостаточности щитовидной железы с минимальными клиническими симптомами. Содержание общего и свободного T_4 находится в пределах нормы, а уровень ТТГ слегка повышен. Достаточно часто при субклиническом гипотиреозе наблюдается дислипидемия, устраняемая назначением гормонов щитовидной железы.

Гипотиреоз обычно проявляется неспецифическими симптомами: сильная утомляемость, повышенная чувствительность к холоду, депрессия, увеличение веса, физическая слабость, ломота в суставах, выпадение волос, нарушения половой функции. При наличии гипотиреоза отмечается снижение полового влечения. Гормоны

щитовидной железы необходимы для нормальной деятельности ЦНС, поэтому при их дефиците наблюдается сонливость, слабость, потеря интереса к половой жизни. У мужчин с гипотиреозом достаточно часто отмечается снижение уровня тестостерона, приводящее к нарушению всех форм половой функции — снижению либидо, нарушению эрекции, нарушению эякуляции и оргазма. Снижение уровня тестостерона вызывает уменьшение объема эякулята. Дефицит тестостерона, обусловленный гипотиреозом, приводит к нарушению сперматогенеза в виде олиго- и астенозооспермии.

Симптомы гипотиреоза могут напоминать признаки ВАД, поэтому мы разделяем мнение крупных эндокринологических ассоциаций по проведению скрининга функций щитовидной железы не только у детей, но и у взрослых. Мы считаем, что у всех мужчин со снижением полового влечения необходимо проводить исследование уровня ТТГ.

Кроме того, нередко встречается сочетание гипотиреоза и андрогенного дефицита. В таких случаях лечение необходимо начинать с компенсации гипотиреоза, и при сохранении андрогенного дефицита после нормализации ТТГ присоединять АЗТ. Лечение гипотиреоза требует пожизненного назначения гормонов щитовидной железы.

Следует помнить о том, что симптомы субклинического гипотиреоза очень похожи на симптомы ВАД, поэтому при обследовании мужчин с ВАД следует всегда определять функциональное состояние щитовидной железы путем лабораторного определения уровней ТТГ и свободного T_4 в крови.

Сахарный диабет

Декомпенсация сахарного диабета как типа 1, так и типа 2, сопровождается снижением синтеза тестостерона у мужчин в любом возрасте.

Сахарный диабет типа 2 ускоряет наступление ВАД, поэтому его распространенность при сахарном диабете типа 2 крайне высока и составляет в среднем 70%. Нарушение синтеза и обмена андрогенов при этом типе сахарного диабета проявляется снижением уровня общего и расчетного свободного тестостерона, которые напрямую не связаны со степенью декомпенсации диабета. Одним из ключевых факторов развития гипогонадизма у тучных мужчин с сахарным диабетом типа 2 является абдоминальное ожирение. Оно сопровождается, с одной стороны, повышением активности ароматазы в избыточной жировой ткани и, следовательно, увеличением конверсии тестостерона в эстрадиол, а, с другой стороны, прямым угнетением секреции тестостерона в клетках Лейдига и выработки ЛГ в гипофизе гормоном жировой ткани лептином. Гипогонадизм у мужчин с ожирением служит важным фактором поддержания и прогрессирования последнего, так как тестостерон — основной анаболический гормон и при его дефиците снижается липолиз, с одной стороны, а также значительно снижается физическая активность — с другой, роль которой в снижении массы тела очень велика. Таким образом, замыкается круг патогенетических изменений, приводящих к снижению секреции тестостерона и полового влечения у тучных мужчин.

Назначение АЗТ препаратами тестостерона оказывает положительный эффект на липидный и углеводный

обмен, уменьшает инсулинорезистентность, снижает количество висцерального жира.

Патология гипоталамуса

Гипоталамус осуществляет контроль над гипофизарно-гонадной системой, вырабатывая ГнРГ — стимулятор секреции гипофизарных ЛГ и ФСГ, поэтому патология гипоталамуса всегда сопровождается развитием вторичного гипогонадизма, степень выраженности которого зависит от сроков его возникновения. Следовательно, гипогонадизм при патологии гипоталамуса, приводящей к выпадению функции гонадолиберинов, является вторичным, т.е. характеризуется сниженными уровнями ЛГ и ФСГ на фоне низкого уровня тестостерона крови.

Врожденные формы недостаточности функции гипоталамуса проявляются уже при рождении мальчика: недоразвитие наружных половых органов (микропенис новорожденных, аномалии конечностей и внутренних органов и т.д.). Нарушения функции гипоталамуса у мужчин после периода полового созревания могут не сопровождаться столь выраженными, как при врожденном гипогонадизме, клиническими признаками андрогенного дефицита. При данной форме заболевания у мужчин с нормальным мужским фенотипом на первый план выступают симптомы снижения либидо с вторично развивающейся эректильной дисфункцией. Частой причиной приобретенной недостаточности гипофиза являются черепно-мозговые травмы.

После черепно-мозговых травм примерно у 30–50% мужчин может возникнуть вторичный гипогонадизм.

Характерной особенностью гипогонадизма при патологии гипоталамуса является отсутствие повышения уровня тестостерона в ответ на экзогенное введение препаратов ЛГ.

Патология гипофиза

Выпадение функций нескольких или всех гормонов аденогипофиза описывается в первом случае как гипопитуитаризм, а во втором — как пангипопитуитаризм. Причины поражения гипофиза многообразны: приобретенные, которые включают инфаркт гипофиза на фоне ангиопатии при сахарном диабете или черепно-мозговой травмы; инфекционные поражения (туберкулез, сифилис, токсоплазмоз), гранулематозы (гистиоцитоз X, саркоидоз), новообразования (аденома гипофиза, краниофарингиома, метастазы или редко — первичный рак), гемохроматоз, аневризмы внутренней сонной артерии. Врожденные нарушения функции гипофиза обусловлены чаще всего генетическими дефектами синтеза и секреции гормонов гипофиза и представлены рядом наследственных синдромов (Паскуалини, Лоренса—Муна—Барде—Бидля, Прадера—Вилли— и т.д.). Они описаны в гл. VI.

Следует отметить, что при опухолях гипофиза выпадение секреции гормонов передней доли проявляется в порядке убывания: гормон роста > гонадотропные гормоны > ТТГ > АКТГ. Дисфункция нейрогипофиза в виде несахарного диабета при аденоме гипофиза встречается достаточно редко, как правило, его наличие свидетельствует о патологии гипоталамуса.

Выпадение функций гипофизарных гормонов сопровождается развитием недостаточности соответствующих периферических органов-мишеней. Так, дефицит ТТГ является причиной вторичного гипотиреоза, дефицит ЛГ и ФСГ приводит к вторичному гипогонадизму, дефицит АКТГ — к вторичной надпо-

Таблица 16.2

Заболевания, возникающие при патологии гипофиза, и их влияние на синтез и метаболизм андрогенов

Заболевание	Гормональная характеристика	Основные клинические проявления
Гипопитуитаризм	Снижение уровней нескольких или всех (редко) гормонов аденогипофиза (СТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, АКТГ) в сочетании со снижением уровней соответствующих периферических гормонов органов-мишеней	Дефицит ТТГ является причиной вторичного гипотиреоза, дефицит ЛГ и ФСГ приводит к вторичному гипогонадизму, дефицит АКТГ — к вторичной надпочечниковой недостаточности. Дефицит пролактина у мужчин не имеет клинических проявлений, а дефицит СТГ проявляется задержкой роста и гипогликемией у мальчиков, низкорослостью и преждевременными морщинами на лице у взрослых. При врожденном характере заболевания отмечается весь спектр нарушений эффектов андрогенов (микропенис новорожденных, отсутствие полового развития)
Гипофизарный нанизм (дефицит гормона роста)	Наблюдается изолированный дефицит СТГ	Дефицит СТГ ведет к отставанию в росте. Вторичные половые признаки, если нет дефицита ЛГ, выражены нормально
Краниофарингиома	Снижение уровней гормонов аденогипофиза (панпитуитаризм). При изолированном выпадении функции гонадотропинов (редко) отмечается снижение уровней ЛГ и ФСГ крови со снижением уровня тестостерона	У 85 % больных развивается панпитуитаризм с соответствующей клинической картиной. Нередко отмечается гиперпролактинемия. Выпадение гонадотропной функции гипофиза наблюдается часто и приводит к развитию вторичного гипогонадизма
Пролактинома	Доброкачественная опухоль гипофиза. Характерно повышение уровня пролактина крови в несколько раз по сравнению с нормой. Избыток пролактина подавляет импульсную секрецию гонадолиберина, что ведет к снижению секреции гонадотропинов и, соответственно, секреции тестостерона	Первые клинические признаки у мужчин — снижение либидо, нарушения эрекции. Часто отмечается олигозооспермия и бесплодие. При макропролактиномах (размером более 10 мм) могут отмечаться признаки сдавления зрительных нервов (выпадение полей зрения), а также головные боли. Дефицит андрогенов вызывает развитие остеопороза
Опухоли гипофиза, секретирующие СТГ (гигантизм, акромегалия)	Отмечается повышение уровня ИФР-I и СТГ в крови. У значительной части больных отмечается сочетанная гиперпролактинемия. Повышение СТГ угнетает выработку ЛГ, что приводит к развитию гипогонадизма	У детей при избытке СТГ развивается гигантизм, у взрослых — акромегалия. Нарушения половой функции и сперматогенеза нередко являются ранними клиническими проявлениями опухоли гипофиза. Может быть увеличение в размерах простаты, обусловленное избытком СТГ
Болезнь Иценко—Кушинга (аденома гипофиза, секретирующая АКТГ)	Повышение уровня АКТГ крови с одновременным повышением уровня кортизола. Гиперкортицизм сопровождается угнетением выработки ЛГ и тестостерона	Клиническая картина обусловлена избытком глюкокортикоидов (ожирение, уменьшение мышечной массы и силы, характерный «кушингоидный» внешний вид) и дефицитом тестостерона (нарушение половой функции, нарушения сперматогенеза)

чечниковой недостаточности. Дефицит пролактина у мужчин не имеет клинических проявлений, а дефицит СТГ проявляется задержкой роста, метаболическими нарушениями, преждевременным старением. Основные клинические формы нарушений синтеза гормонов гипофиза представлены в табл. 16.2.

Болезнь Иценко—Кушинга характеризуется повышением выработки АКТГ доброкачественной опухолью гипофиза, что приводит к стимуляции надпочечников и повышенной продукции глюкокортикоидов. Аналогичная клиническая картина развивается при избытке глюкокортикоидов любого генеза — приеме экзогенных глюкокортикоидов по поводу воспалительных или аутоиммунных заболеваний (в том числе при бронхиальной астме, ревматоидном артрите, миастении, системной красной волчанке, заболеваниях кожи и др.), эктопической продукцией АКТГ (чаще всего, злокачественной опухолью легкого), злокачественной или доброкачественной опухолью надпочечника.

Кортизол и другие глюкокортикоиды обладают разносторонними эффектами как физиологические регуляторы. Глюкокортикоиды способствуют поддержанию АД и в значительной степени обусловливают реакцию организма на стресс.

Проявлениями избытка кортизола являются (рис. 16.1 и 16.2):

- ожирение, особенно выраженное в области туловища, с истончением конечностей, лунообразным лицом, надключичными жировыми подушками и «бычьим, или вдовьим, горбом»;
- истончение кожи с румянцем на лице, легким возникновением кровоподтеков и появлением полос растяжения;
- мышечная слабость, особенно слабость и атрофия проксимальных мышц;
- гипертензия, атеросклероз, застойная сердечная недостаточность, отеки;
- нарушение функции половых желез в результате гипогонадизма;
- остеопороз и переломы костей;
- неврологические расстройства, включая депрессию, эмоциональную лабильность, возбудимость, расстройства сна;
- повышенная частота инфекционных заболеваний и плохое заживление ран.

Повышение функции надпочечников (гиперкортицизм) любой этиологии сопровождается развитием гипогонадизма, действуя на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. При этом снижается концентрация тестостерона и гонадотропинов в крови, которые после ликвидации основного заболевания приходят в норму. Глюкокортикоиды ингибируют секрецию ГнРГ, ослабляют стимулирующее действие ГнРГ на секрецию ЛГ в гипофизе и действие ЛГ на стероидогенез в яичках. В то же время кортикостероиды в физиологических дозах ингибируют синтез ССГ в печени.

Заболевания надпочечников

К заболеваниям надпочечников, помимо гиперфункции надпочечников — синдрома и болезни Иценко—Кушинга, описанной выше, — относятся первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома, опухоли надпочечников, надпочечниковая недостаточность и врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденная гиперплазия коры надпочечников).

Первичный гиперальдостеронизм — обобщающий термин для группы заболеваний, протекающих с избыточной продукцией альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников в связи с опухолевыми или гиперпластическими изменениями в ней. Первичный гиперальдостеронизм следует отличать от вторичного, обусловленного грубыми нарушениями паренхиматозной структуры почек (ренопривный вариант) или сосудистыми изменениями, влияющими на магистральное кровоснабжение почек (вазоренальная форма).

Существует по крайней мере пять клинических ситуаций, где одним из проявлений является первичный гиперальдостеронизм. Наиболее часто (до 65% случаев) встречаются альдостеронпродуцирующие аденомы — очень маленькие опухоли, чаще наблюдающиеся в левом надпочечнике, которые вырабатывают большие количества альдостерона. Функциональные изменения при альдостеронпродуцирующих аденомах отличаются только частичной автономностью, и продукция альдостерона в ответ на стимуляцию АКТГ сохраняется. Альдостеронпродуцирующие аденомы известны в литературе под названием синдром Конна.

Второй по частоте формой гиперальдостеронизма является **идиопатический гиперальдостеронизм**, известный как

Рис. 16.1. Пациент с болезнью Иценко—Кушинга (*а*); пациент, получающий 10 таблеток преднизолона в день в связи с миастенией (*б*)

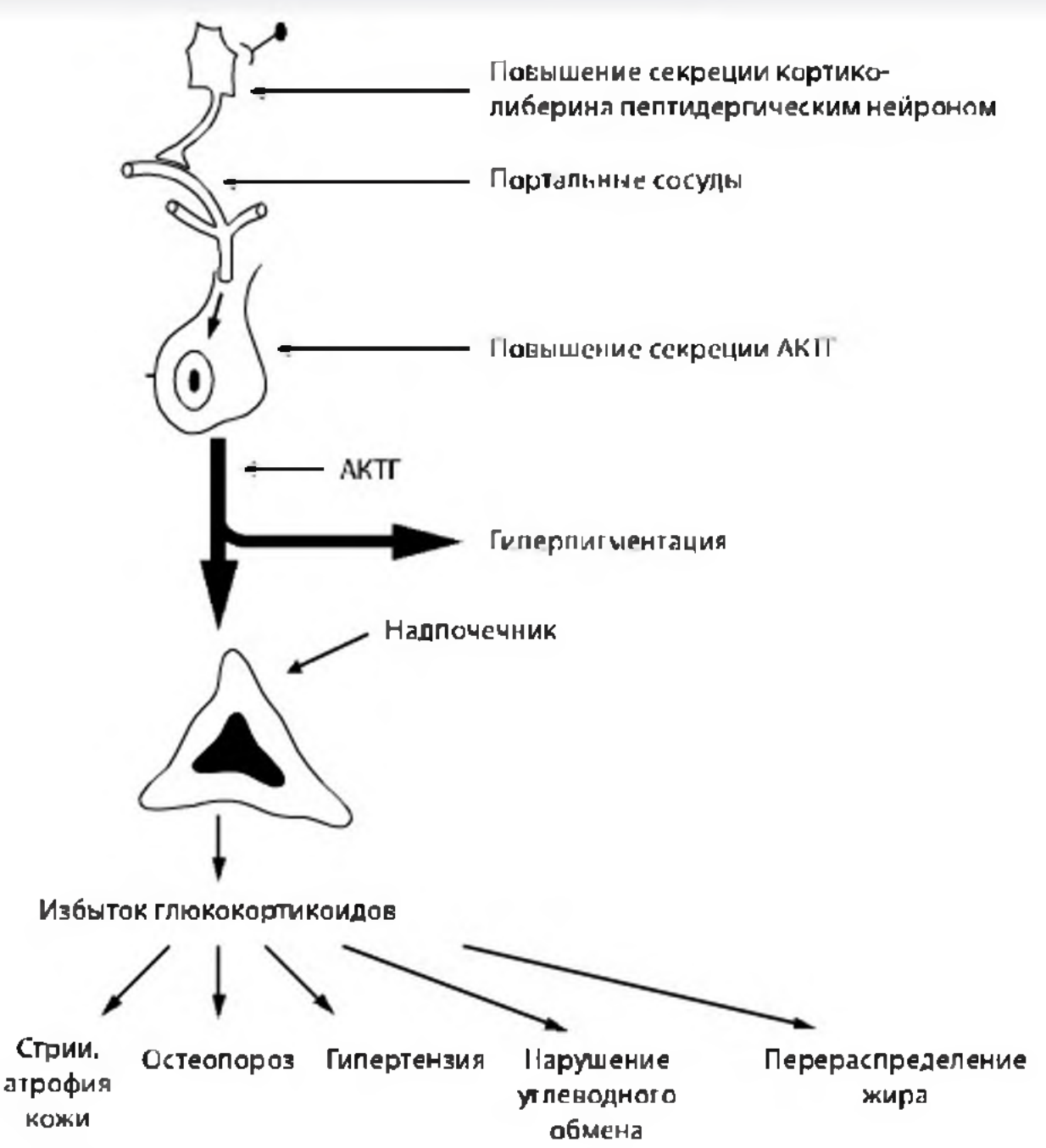


Рис. 16.2. Патогенез нарушений метаболизма при болезни Иценко–Кушинга

двусторонняя гиперплазия клубочков надпочечников. В структуре заболеваний, протекающих с явлениями гиперальдостеронизма, на его долю приходится до 30% случаев. Это двусторонний диффузный или очаговый процесс гиперплазии клубочковой зоны коры надпочечников. Поскольку выработка альдостерона меньше, чем при первом варианте заболевания, то и клинические симптомы выражены слабее.

Кроме того, первичный гиперальдостеронизм может развиваться при раке надпочечников, односторонней первичной гиперплазии коры надпочечников и глюкокортикоидчувствительном гиперальдостеронизме (редком аутосомно-доминантном заболевании).

Клиническая картина гиперальдостеронизма проявляется артериальной гипертензией и симптомами, обусловленными гипокалиемией: слабость, мышечные подергивания, парестезии, головные боли, сердцебиения, полиурия и полидипсия. Примерно у 25% больных развивается нарушение толерантности к углеводам, причем, у мужчин эти явления развиваются реже, чем у женщин.

Биохимические признаки первичного гиперальдостеронизма:

- гипокалиемия,

- высокий уровень альдостерона в плазме,
- низкая активность ренина в плазме,
- метаболический алкалоз.

Избыточный синтез альдостерона у больных с гиперальдостеронизмом изначально в большинстве случаев не сопровождается нарушениями метаболизма андрогенов. Однако у мужчин с гиперальдостеронизмом на фоне лечения спиронолактоном возникают медикаментозно-индуцированные формы приобретенного гипогонадизма.

Спиронолактон (в дозе 50–200 мг 2 раза в сутки) является ингибитором стероидогенеза, он подавляет синтез тестостерона в яичках и снижает воздействие андрогенов на периферические органы и ткани-мишени. В клиническом плане это приводит к снижению либидо, нарушениям эректильной функции у мужчин, а также развитию гинекомастии. При непереносимости спиронолактона или для уменьшения побочных эффектов, вызванных приемом этого препарата, возможно назначение амилорида по 5–15 мг 2 раза в сутки, который уже после нескольких дней применения нормализует уровень калия в крови.

Вопрос о целесообразности назначения АЗТ препаратами тестостерона таким пациентам в настоящее время окончательно не решен.

При глюкокортикоидчувствительном гиперальдостеронизме обычно назначают низкие дозы дексаметазона (0,75 мг/сут), которые существенного влияния на синтез и метаболизм андрогенов, по-видимому, не оказывают. Альтернативой может быть назначение спиронолактона или амилорида, как при идиопатическом гиперальдостеронизме.

Феохромоцитома представляет собой опухоль, развивающуюся из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников. До 90% феохромоцитом локализуются в надпочечнике, 10% являются эктопическими и называются параганглиомами (они могут находиться в любом месте по средней линии по ходу симпатической цепи, начиная от мочевого пузыря и вплоть до основания черепа). Феохромоцитома входит в клиническую картину таких синдромов, как множественная эндокринная неоплазия (МЭН), тип 2А (феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы и гиперпаратиреоз), МЭН тип 2В (феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, невромы слизистых, ганглионевромы ЖКТ), нейрофиброматоз и болезнь Гиппеля—Линдау (феохромоцитома, гемангиобластомы сетчатки и мозжечка). Кроме того, у мужчин описана триада Карни (параганглиомы, лейомиосаркома желудка и опухоль из клеток Лейдига).

Избыточная продукция катехоламинов может быть обусловлена физиологическим стрессом и физическими нагрузками, может возникнуть при прекращении приема алкоголя и наркотиков, на фоне терапии сосудорасширяющими средствами (нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов), противоотечными препаратами или препаратами, подавляющими аппетит.

Для феохромоцитомы существует «правило 10%». Это означает, что 10% опухолей расположены вне надпочечника, являются двусторонними и злокачественными, связаны с синдромами МЭН, наблюдаются в 10% случаев у детей.

Клиническая картина заболевания определяется избыточной продукцией катехоламинов клетками опухоли, и характеризуется классической триадой симптомов: головная боль, потливость, сердцебиение в сочетании с артериальной гипертензией или гипертоническими кризами. Ряд других менее

характерных признаков (боли в груди, потеря веса, тошнота, рвота, слабость и т.д.) встречается реже. В некоторых случаях опухоль выявляется случайно при обследовании по другому поводу или по поводу артериальной гипертензии. Диагноз устанавливается с помощью лабораторного определения избыточного содержания катехоламинов в крови и/или продуктов их метаболизма (метанефринов) в моче. Локализация опухоли уточняется с помощью КТ, МРТ, радиоизотопных методов визуализации. Основной метод лечения — оперативный с адекватной предоперационнной медикаментозной подготовкой пациента.

В литературе нет указаний на характер нарушений синтеза и метаболизма андрогенов у мужчин при феохромоцитоме. Избыточная стимуляция катехоламинами вызывает состояние хронического стресса за счет активизации симпатической нервной системы, поэтому возникающая гиперсимпатикотония негативно сказывается на состоянии половой функции у мужчин. Известно, что стресс приводит к гиперпролактинемии, которая негативно влияет на синтез тестостерона. Гиперпролактинемия подавляет половое влечение, а из-за ингибирования синтеза тестостерона этот эффект может усиливаться. В условиях повышенного тонуса симпатической нервной системы продукция тестостерона может подавляться и без включения механизмов гиперпролактинемии, так как хронический стресс негативно влияет на секрецию этого гормона. Все эти механизмы могут лежать в основе нарушений половой функции у мужчин с феохромоцитомой. Оперативное удаление опухоли надпочечника является радикальным методом лечения, в большинстве случаев происходит нормализация гормональных показателей и самочувствия. Следовательно, при феохромоцитоме нарушения синтеза и метаболизма андрогенов носят обратимый характер.

Кортикостерома — гормонально-активная опухоль из клеток коры надпочечника (преимущественно пучковой зоны), продуцирующая глюкокортикоиды в избыточном количестве, что приводит к эндогенному гиперкортицизму, или синдрому Иценко—Кушинга. Кортикостерома — наиболее часто встречающаяся опухоль коркового слоя коры надпочечников.

Клиническая картина определяется избытком кортикостероидов и аналогична клинической картине при болезни Иценко—Кушинга. При болезни Иценко—Кушинга повышенный уровень кортизола в крови сочетается с высоким уровнем АКТГ, при синдроме Иценко—Кушинга — с низким.

В клинической картине заболевания наблюдаются симптомы гиперпродукции кортикостероидов: избыточная масса тела, «бычий горб», множественные петехии и стрии, артериальная гипертензия, остеопороз, атрофические изменения мышц конечностей, изменения психики.

При данной патологии весьма характерно нарушение синтеза и обмена андрогенов, что иногда приводит к феминизации у мужчин и характерным клиническим проявлениям гипогонадизма (депрессия, мышечная слабость, гинекомастия, нарушения эрекции, остеопороз и т.д.).

Как было сказано ранее, повышение функции надпочечников (гиперкортицизм) любой этиологии сопровождается развитием гипогонадизма, действуя на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. При этом снижается концентрация тестостерона и гонадотропинов в крови, которые после ликвидации

основного заболевания приходят в норму. Глюкокортикоиды ингибируют секрецию ГнРГ, ослабляют стимулирующее действие ГнРГ на секрецию ЛГ в гипофизе и действие ЛГ на стероидогенез в яичках. В то же время для кортикостероидов в физиологических дозах характерно ингибирующее действие на синтез СССГ в печени.

Развитие остеопороза при гормонально-активных опухолях коры надпочечников у мужчин связано со снижением выработки тестостерона в яичках (гипогонадизм) и соответственным уменьшением содержания эстрадиола в крови. Эстрадиол, как известно, является важнейшим гормоном у мужчин, обеспечивающим процессы метаболизма костной ткани в большей степени, чем андрогены.

Крайне редким вариантом опухолей коры надпочечников является кортикоэстрома, которая наблюдается только у мужчин. Это опухоль, продуцирующая женские половые гормоны (эстрогены). Вследствие развивающейся гиперэстрогенемии подавляется секреция ЛГ и ФСГ в гипофизе, что приводит к вторичному гипогонадизму со снижением выработки тестостерона в клетках Лейдига. Избыток эстрогенов в репродуктивном возрасте может негативно отражаться на состоянии сперматогенеза, вызывая его временное угнетение на фоне нормальных или повышенных уровней ФСГ. Кроме того, избыток эстрогенов стимулирует выработку СССГ в печени, что еще больше нарушает синтез андрогенов в яичках. Круг замыкается.

Для кортикоэстромы характерны явные признаки гипогонадизма, включая феминизацию телосложения, двустороннюю гинекомастию, изменения состояния кожи и волосяного покрова, а также резкое снижение или полное отсутствие всех половых мужских функций (либидо, эрекции, эякуляции). После хирургического удаления такой гормонально-активной опухоли есть небольшой шанс на самостоятельное восстановление правильного ритма секреции гонадотропинов гипофиза с ликвидацией признаков вторичного гипогонадизма, особенно при небольшом сроке заболевания. Но во многих случаях в связи с длительностью и необратимостью гормональных изменений в организме возникает необходимость в проведении пожизненной стимулирующей терапии гонадотропинами (у молодых мужчин, желающих иметь детей) или АЗТ препаратами тестостерона.

Надпочечниковая недостаточность объединяет болезни, вызванные гипофункцией коры надпочечников. Клинические проявления обусловлены дефицитом глюкокортикоидов и (реже) дефицитом минералокортикоидов. *Первичная* надпочечниковая недостаточность развивается вследствие первичного поражения надпочечников, при котором разрушается более 90% клеток коркового вещества, секретирующего кортикостероиды. *Вторичная* надпочечниковая недостаточность обусловлена заболеваниями гипофиза с дефицитом АКТГ. *Третичная* надпочечниковая недостаточность развивается при поражении гипоталамуса с развитием дефицита кортиколиберина. По течению различают острую и хроническую надпочечниковую недостаточность. Основные причины хронической надпочечниковой недостаточности представлены в табл. 16.3.

Основные признаки недостаточности надпочечников:

- Потеря веса.
- Генерализованная или локальная гиперпигментация кожи и слизистых

Таблица 16.3

Основные причины хронической надпочечниковой недостаточности

Вид надпочечниковой недостаточности	Основные причины
Первичная надпочечниковая недостаточность	• Идиопатическое поражение надпочечников (аутоиммунный адреналит). • Инфекционный адреналит при гранулематозах (туберкулез, гистоплазмоз, саркоидоз). • Опухоль надпочечника или метастаз в надпочечник (опухоли легких, кишечника, молочной железы). • Гемохроматоз. • Амилоидоз. • Двусторонняя адреналэктомия. • Лекарственное поражение надпочечников (аминоглутетимид, кетоконазол, рифампицин)
Вторичная надпочечниковая недостаточность	• Пангипопитуитаризм. • Новообразования ЦНС (опухоль гипофиза, краниофарингиома, опухоль III желудочка). • Гранулематозы (туберкулез, гистоплазмоз, саркоидоз). • Гипофизэктомия. • Травмы головы с отрывом ножки гипофиза или кровоизлиянием в гипофиз. • Лимфоцитарный гипофизит (аутоиммунное поражение)
Третичная надпочечниковая недостаточность	• Длительное использование подавляющих доз глюкокортикоидов. • Опухоли гипоталамуса. • Инфильтративные поражения гипоталамуса. • Облучение головного мозга

развивается только при первичной надпочечниковой недостаточности (за счет повышения АКТГ).

- Слабость, повышенная утомляемость, анорексия.
- Тенденция к артериальной гипотонии и ортостатическая гипотензия.
- Миалгии, артралгии.
- Повышенное потребление соли.
- Кальцификация ушных хрящей может сопровождать длительно существующую недостаточность надпочечников любого происхождения.
- Малые желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, неясная боль в животе, запоры).
- Психические симптомы (от незначительного ухудшения памяти до явно выраженных психозов).

Лабораторные признаки недостаточности надпочечников характеризуются пониженным уровнем кортизола крови, усугубляющегося стрессами. Уровень АКТГ при первичной недостаточности надпочечников будет повышен, а при вторичной и третичной, соответственно, снижен. Кроме того, для первичной недостаточности надпочечников характерны гипонатриемия и гиперкалиемия, а также нередко из-за снижения почечного кровотока, вызванного падением объема циркулирующей крови, развивается преренальная ОПН. У 10% больных развивается умеренная гиперкальциемия. Может отмечаться повышение содержания ТТГ, хотя причины этого не вполне ясны.

Данных в научной литературе о нарушении синтеза и метаболизма андрогенов при надпочечниковой недостаточности крайне мало. При первичной

надпочечниковой недостаточности отмечается снижение секреции надпочечниковых андрогенов, но при сохранении секреции тестостерона в яичках это не имеет клинического значения. Заболевание, особенно тяжелое или декомпенсированное, на определенном этапе приводит к снижению либидо и половой функции у мужчин, что связано с общими симптомами (слабость, гипотензия, повышенная утомляемость, потеря веса). Назначение больших доз экзогенных глюкокортикоидов при лечении больных с надпочечниковой недостаточностью оказывает негативное влияние на синтез тестостерона в яичках.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (врожденная дисфункция коры надпочечников) — группа заболеваний, которые возникают в результате дефекта транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Эти дефекты имеют генетическое происхождение, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Главное звено патогенеза всех форм врожденной гиперплазии коры надпочечников — нарушение синтеза кортизола, сопровождающееся по принципу обратной связи повышением АКТГ и усилением стероидогенеза в надпочечниках. Клиническая симптоматика крайне полиморфна и зависит от того, какие именно стероидные гормоны присутствуют в организме в избытке или недостатке. При любых формах нарушения дифференцировки пола следует проводить дифференциальную диагностику с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Липоидная гиперплазия надпочечников (синдром Прадера). В основе липоидной гиперплазии лежат дефекты гена STAR, кодирующего белок StAR, необходимый для первого этапа биосинтеза стероидных гормонов — превращения холестерина в прегненолон. При данной форме имеет место нарушение синтеза всех стероидных гормонов как в надпочечниках, так и в яичках.

Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у генетических мальчиков не происходит маскулинизации наружных половых органов.

Лечение проводится с помощью глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле. Яички должны быть удалены. В пубертате — заместительная гормональная терапия эстрогенами.

Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. В основе лежат дефекты гена HSD3B2, кодирующего фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназу типа 2, недостаточность которого приводит к нарушению синтеза всех классов стероидных гормонов в надпочечниках и яичках. Секретируемый в избытке ДГЭА обладает слабой андрогенной активностью и суммарное количество андрогенов при этом заболевании недостаточно для адекватной маскулинизации наружных половых органов у мальчиков. Наружные половые органы сформированы по смешанному типу, недоразвитый половой член, гипоспадия. Яички, как правило, пальпируются в мошонке.

Лечение заключается в назначении глюкокортикоидов и минералкортикоидов. В зависимости от степени маскулинизации наружных половых органов генетические мальчики могут быть адаптированы как в мужском, так и в женском поле.

Дефицит P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиазы). Причина заболевания — дефекты гена CYP17, что приводит к нарушению синтеза кортизола, гиперпродукции АКТГ и акти-

вации синтеза предшественников альдостерона. Снижение активности 17,20-лиазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов в надпочечниках и яичках, в результате у плода мужского пола происходит недоразвитие наружных половых органов (как правило, почти феминное строение). Яички обычно не пальпируются, так как расположены в области малого таза или пахового кольца. Определяется слепо заканчивающееся влагалище.

Лечение глюкокортикоидами. Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском поле. Яички должны быть удалены.

Дефицит P450-оксидоредуктазы. Причина заболевания — дефекты гена POR, кодирующего фермент P450-оксидоредуктазу, которая представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450.

У мальчиков возможна клиника умеренно выраженного ложного мужского гермафродитизма, но с преобладанием мужского строения. В некоторых случаях наружные половые органы сформированы правильно.

Потребность в лечении устанавливают индивидуально.

Дифференциальная диагностика различных форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающихся гермафродитизмом у мальчиков, представлена в табл. 16.4.

Ожирение у мужчин

Диагноз абдоминального ожирения должен быть поставлен всем мужчинам (за исключением спортсменов), у которых окружность талии более 94 см.

Таблица 16.4

Дифференциальная диагностика форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающихся гермафродитизмом у мальчиков

Предполагаемый диагноз	Подтверждающие исследования
Дефицит белка Star или P450scc	• Низкие/неопределяемые уровни всех стероидных гормонов (как базальные, так и стимулированные). • Отсутствие ответа на чХГ. • Повышение АКТГ. • Повышение активности ренина плазмы
Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы	• Повышение базальных и стимулированных Δ5-стериодов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭА). • Повышение АКТГ. • Повышение активности ренина плазмы
Дефицит P450c17	• Повышение базальных и АКТГ-стимулированных уровней 18-гидроксикортикостерона, кортикостерона, дезоксикортикостерона. • Гипокалиемия. • Снижение ответа на чХГ. • Повышение АКТГ. • Повышение активности ренина плазмы
Дефицит P450-оксидоредуктазы	Повышение 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона, дезоксикортикостерона и кортикостерона

Течение данного заболевания у мужчин имеет определенные отличия от женщин, что связано с характером обмена в жировой ткани мужчин и ее распределением в организме.

Если у женщин до менопаузы бо́льшая часть жира откладывается в периферических депо — в области груди, бедер, ягодиц, то у мужчин его распределение носит центральный характер (область живота, висцеральный жир).

Различия в распределении жировой ткани мальчиков и девочек впервые становятся заметными в пубертатном возрасте. У мальчиков жир начинает накапливаться преимущественно в области живота. С началом включения гормональной системы подростка изменяется метаболизм жировой ткани у мальчиков. Известно, что тестостерон стимулирует преимущественно β-адренорецепторы, в то время как эстрогены — α-адренорецепоры, прогестины — α- и β-адренорецепторы, но в основном α-адренорецепторы. Запасы жировой ткани у мужчин мобилизуются для быстрого обеспечения организма энергией. У женщин запасы жира в меньшей степени служат поставщиком «быстрой» энергии.

Тестостерон снижает количество висцерального жира, воздействуя на специфические андрогеновые рецепторы в адипоцитах и стимулируя аденилатциклазу, протеинкиназу А и гормон-специфичную липазу, в результате чего потенцируется липолиз и снижается количество жира в адипоцитах.

Разным содержанием половых гормонов и объясняется различный характер отложения и метаболизма жировой ткани у мужчин и женщин. Ожирение у мужчин имеет более негативные последствия, поскольку всегда сопровождается инсулинорезистентностью и андрогенным дефицитом, усугубляющими течение ожирения, а также являющимися независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 16.3).

Ожирение у мужчин сопровождается негативным влиянием на репродуктивную систему, поэтому в такой ситуации при наличии любых форм нарушения половой функции, а также нарушений сперматогенеза в первую очередь следует лечить ожирение, за которым нередко стоит андрогенный дефицит.

На сегодняшний день доказана обратная связь между уровнем свобод-

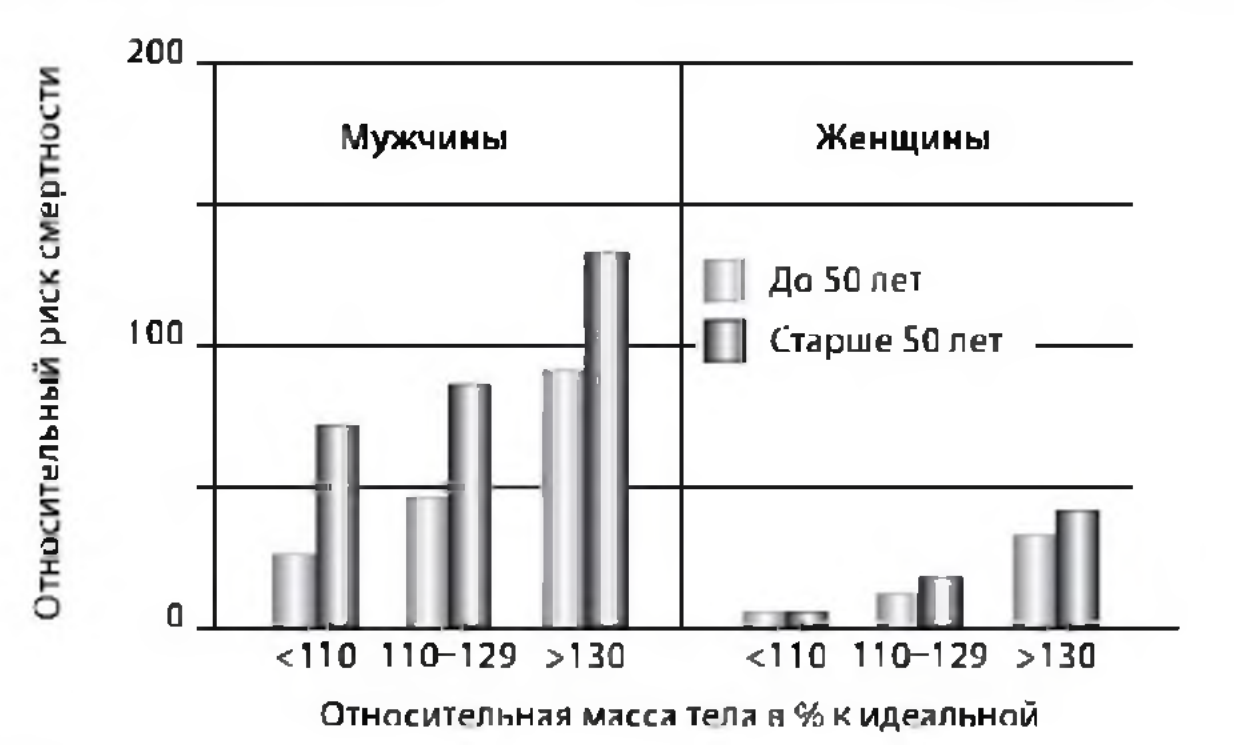


Рис. 16.3. Риск смертности в зависимости от избытка массы тела у мужчин и женщин

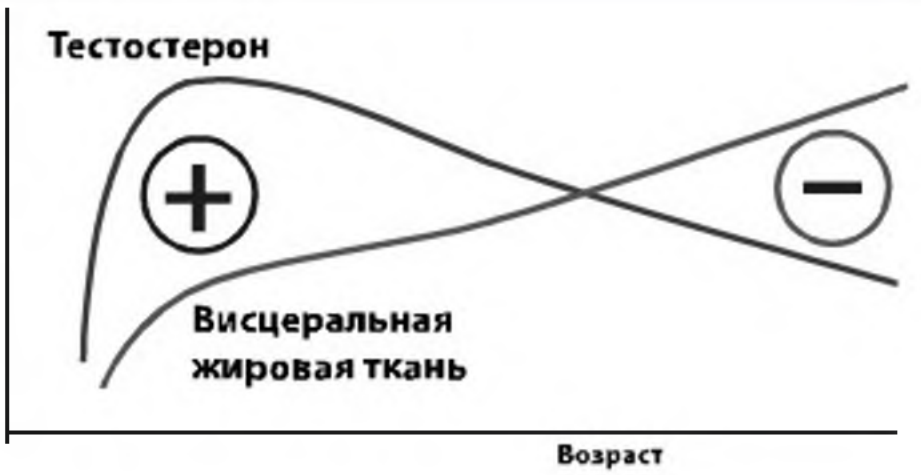


Рис. 16.4. Взаимосвязь между ожирением и уровнем тестостерона

ного тестостерона и такими показателями, как количество висцерального жира и инсулинорезистентность (рис. 16.4).

Жировая ткань относится к органам эндокринной системы, а поскольку в ней представлены рецепторы ко многим гормонам, происходит метаболизм ряда из них и, кроме того, она сама синтезирует достаточно широкий спектр гормонов, одним из которых является *лептин*, оказывающий ингибирующее действие на синтез тестостерона.

В жировой ткани также происходит активный метаболизм гормонов и биологически активных веществ (рис. 16.5).

Как видно из рис. 16.5, в жировой ткани происходит синтез факторов фибринолиза (тканевые факторы) и факторов острого воспаления, из которых особенно важен С-реактивный белок, а также амилоид А сыворотки крови. Кроме лептина, угнетающее действие на секрецию тестостерона оказывают метаболизирующиеся в жировой ткани кортикостероиды и образующиеся в ней из андрогенов эстрогены.

Факторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухолей альфа) ответственны за развитие хронического воспаления при избытке жировой ткани.

Избыточный уровень лептина, отмечающийся при ожирении у мужчин, ингибирует как синтез тестостерона в клетках Лейдига, так и синтез ЛГ, поэтому у пациентов с ожирением развивается нормогонадотропный гипогонадизм, т. е. не работает обратная связь, не происходит повышения секреции ЛГ в ответ на снижение уровня тестостерона. Кроме того, при ожирении происходит активизация фермента ароматазы, участвующего в синтезе эстрогенов из тестостерона, в результате чего нарушается соотношение андрогены/эстрогены.

Доказано:

- От уровня эндогенного тестостерона зависят либидо, половое возбуждение, утренние и, особенно, ночные тумесценции полового члена, а также оргазм и эякуляция (Oettel, 2006).
- Важна ранняя диагностика инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у мужчин с метаболическим синдромом, имеющих дефицит тестостерона, так как они — предиктор *сахарного диабета* у мужчин.
- При метаболическом синдроме у мужчин крайне важна диагностика и лечение приобретенного гипогонадизма в течение не менее 3–6 мес. на фоне гипокалорийной диеты и подвижного образа жизни, занятий спортом. Нередко только этих рекомендаций бывает достаточно, чтобы снизить вес, нормализовать АД и липидный спектр крови, улучшить

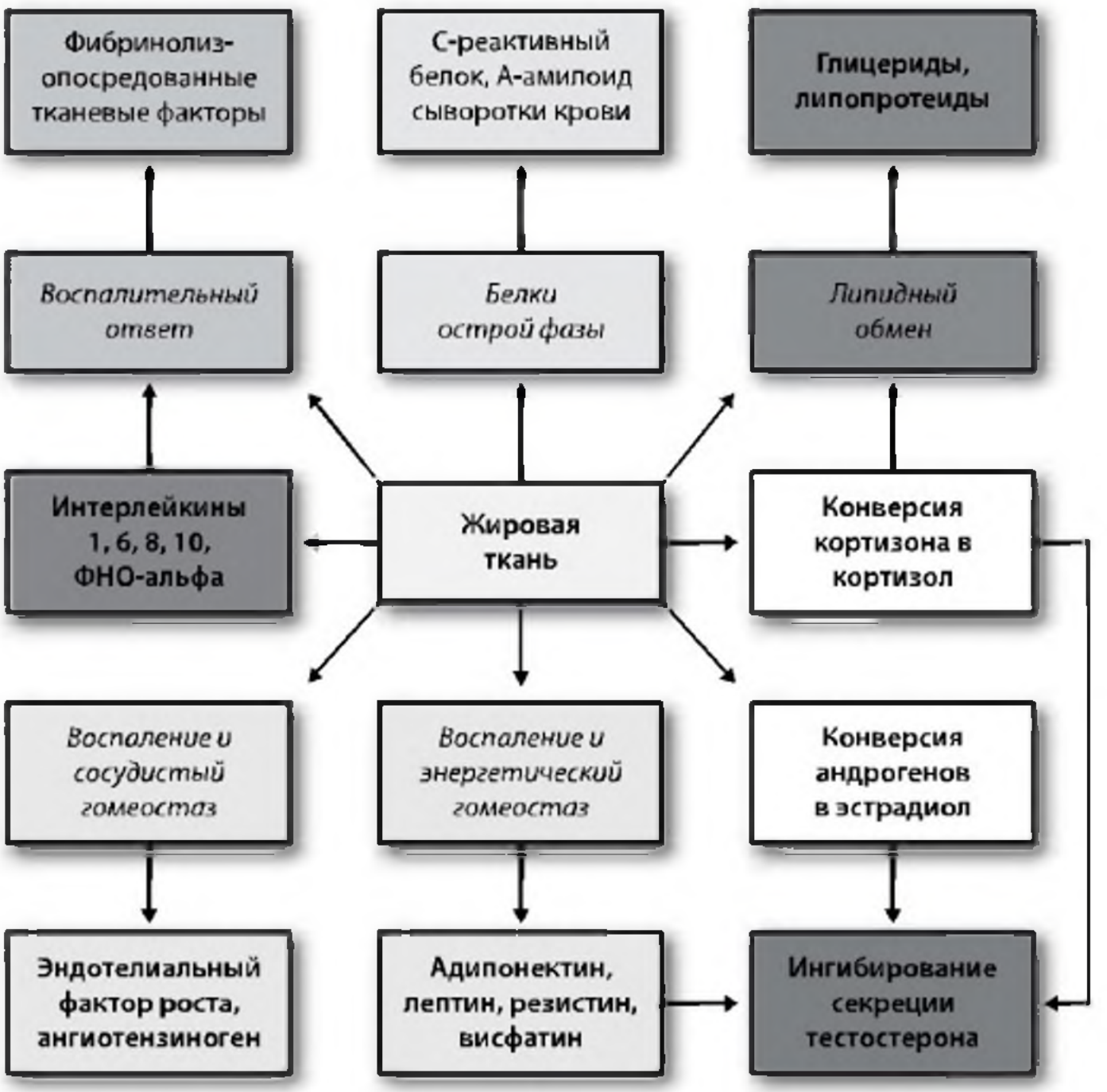


Рис. 16.5. Жировая ткань как орган эндокринной системы. Негативное влияние жировой ткани на секрецию тестостерона. *ФНО* – фактор некроза опухолей

половую функцию без дополнительной «классической» медикаментозной терапии метаболического синдрома (Калинченко С. Ю., 2006).

При ожирении нередко имеются и анатомические проблемы — половой член «утопает» в жировой ткани (рис. 16.6).

Эректильная дисфункция у больных ожирением имеет некоторые особенности и встречается более чем у 50% пациентов с ожирением. При этом в этиологической структуре нарушений половой функции на долю ожирения приходится до 30% (Калинченко С. Ю., 2003).

Наличие андрогенного дефицита у многих тучных мужчин делает лечение эректильной дисфункции довольно сложной задачей, поскольку в условиях нелеченного дефицита половых гормонов эффективность современных средств — ингибиторов ФДЭ-5, крайне низка.

Полноценное и патогенетически обоснованное лечение эректильной дисфункции у мужчин с ожирением невозможно без снижения массы тела,

Рис. 16.6. «Утопленный» половой член у пациента с ожирением

повышения их физической активности, нормализации липидного спектра крови и компенсации андрогенного дефицита.

У больных с эректильной дисфункцией на фоне ожирения часто отмечаются нарушения липидного обмена. При этом имеется определенная корреляция между длительностью и уровнем дислипидемии и степенью нарушения артериального кровотока в пенильных сосудах. Так, у 91 % больных с дислипидемией обнаруживаются патологические изменения артерий полового члена.

Для выявления нарушений липидного спектра крови всем больным с эректильной дисфункцией необходимо определение уровней холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП в крови.

Исследования MHIF продемонстрировали, что эректильная дисфункция может быть первым клиническим признаком гиперхолестеринемии и поражения сердечно-сосудистой системы, так как сосуды полового члена в большей степени чувствительны к атеросклеротическому поражению, чем более крупные по диаметру сосуды сердца.

Врожденные формы гипогонадизма нередко приводят к развитию ожирения у лиц мужского пола. Диагностика этих состояний основана на клинической картине заболевания и данных гормональных исследований. Так, для врожденного гипогонадизма характерно недоразвитие наружных

половых органов, малый половой член, отсутствие или слабое развитие оволосения на лице, туловище, конечностях, евнухоидное телосложение, слабое развитие мышечной массы, нарушения половой функции (гиполибидемия, эректильная дисфункция, бесплодие, нередко необратимое).

Приобретенные формы гипогонадизма развиваются на фоне различных заболеваний, в частности, при ожирении. У мужчин выявлена обратная зависимость между ИМТ и свободным тестостероном, а также между ИФР-I и ИМТ. Уровень свободного тестостерона также находится в обратной зависимости от количества висцерального жира и инсулинорезистентности.

Исследования последних лет показали, что именно возрастное снижение уровня тестостерона предшествует и, возможно, способствует висцеральному ожирению. Это подтверждается данными результатов АЗТ у мужчин с ожирением и ВАД. Коррекция дефицита тестостерона ведет к снижению ИМТ, уменьшению количества висцерального жира, уменьшению инсулинорезистентности и снижению диастолического АД, а также улучшению липидного спектра крови. Кроме того, АЗТ приводит к снижению уровня лептина.

Мы предлагаем дифференцировать в патогенезе ожирения две разные формы гипогонадизма, обусловленные принципиально различными механизмами.

1. Гипогонадизм, связанный с повышением активности ароматазы на фоне алиментароного ожирения, т.е. гипогонадизм, индуцированный ожирением.
2. Гипогонадизм, первично обусловленный возрастным снижением секреции тестостерона в яичках, т.е. ожирение, индуцированное гипогонадизмом.

Значительную помощь в определении формы гипогонадизма при ожирении может оказать гормональное обследование (определение уровня половых гормонов и гонадотропинов) (табл. 16.5).

Отмечено, что физическая активность у мужчин с ожирением всегда меньше, чем у людей с нормальной массой тела. Вероятнее всего, это связано не только с нежеланием тучных людей вести активный образ жизни (гиподинамия), но и со снижением активности вследствие андрогенного дефицита.

Тщательно собранный анамнез и осмотр пациента имеют большое значение в диагностике андрогенного дефицита, но никакие лабораторные показатели без клинической картины адрогенного дефицита не являются основанием для постановки диагноза гипогонадизма (табл. 16.6).

Лечение гипогонадизма у мужчин с ожирением

(табл. 16.7)

В некоторых случаях при ожирении возникает бесплодие, хотя у большинства пациентов нарушений сперматогенеза не наблюдается. В патогенезе бесплодия при ожирении основное значение имеет дефицит тестостерона.

Таблица 16.5

Гормональные различия между формами гипогонадизма у мужчин с ожирением

Форма гипогонадизма	Уровень ЛГ	Уровень ФСГ	Уровень тестостерона	Уровень эстрадиола (E_2)	Уровень СССГ
Гипогонадизм, обусловленный повышением активности ароматазы	Снижен или норма	Снижен или норма	Снижен	Повышен или норма	Норма или снижен
Гипогонадизм, обусловленный возрастным снижением секреции тестостерона в клетках Лейдига	Норма или повышен	Норма или повышен	Снижен	Норма или снижен	Норма или повышен

Таблица 16.6

Диагностика гипогонадизма при ожирении у мужчин

Анамнез	Обычно есть затруднения, связанные с определением конкретного момента начала болезни. Сопутствующие заболевания, протекающие с аналогичными жалобами, отсутствуют
Физикальное обследование	Атрофия кожи, в том числе в области мошонки. Увеличение количества подкожной жировой клетчатки, преимущественно в верхней половине туловища. Снижение тургора кожи. Дряблость мышц. Увеличение молочных желез
Лабораторные исследования	Снижение уровня общего тестостерона < 12 нмоль/л. При нормальной концентрации общего тестостерона и признаках андрогенного дефицита следует определить уровень СССГ и рассчитать по формуле уровень свободного тестостерона. Определение ЛГ в диагностике ВАД не всегда информативно, так как он нередко находится в пределах нормы
Дополнительные методы исследования	Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит). Исследование плотности костной ткани (УЗ или рентгеновская денситометрия)

Таблица 16.7

Варианты лечения гипогонадизма у мужчин с ожирением

Вид терапии	Препараты
Заместительная	• Сустанон-250 (Омнадрен-250). • Небидо. • Андрогель. • Андриол
Стимулирующая	Хорионический гонадотропин
Снижающая периферический метаболизм тестостерона	Местеролон (Провирон) — в настоящее время препарат снят с производства

Одно их характерных свойств человеческого ума в том, что сталкиваясь с противоречием, он не может оставаться пассивным. Ум приходит в движение с целью разрешить противоречие. Всем своим прогрессом человек обязан этому факту.

Эрих Фромм (1900-1980)

XVII Транссексуализм

Первые описания патологического стремления изменить свой пол на противоположный относятся к середине XIX в. (Ellis H., Symonds J.A., 1886). Ellis H. в 1915 г. обозначил эту патологию как превратное ощущение своего пола — «сексуально-эстетическая инверсия». Термин «транссексуализм» предложил H. Benjamin, который в 1953 г. впервые описал это состояние с научной точки зрения и определил его как «...патологическое состояние личности, заключающееся в полярном расхождении биологического и гражданского (паспортного) пола, с одной стороны, с полом психическим, с другой стороны». То есть транссексуализм представляет собой стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное, соответствующее генетическому полу, формирование гонад, урогенитального тракта и вторичных половых признаков (Бухановский А.О., Андреев А.С., 1985).

Транссексуализм официально включен в «Международную классификацию болезней, травм

и причин смерти». Несмотря на это, в нашей стране данное заболевание практически не изучается и в профессиональной литературе представлено крайне мало, хотя в последние пять лет появилось около 10 диссертационных работ, посвященных транссексуализму.

Попытки толкования патогенеза транссексуализма с позиций чисто психиатрических в настоящее время окончательно оставлены. В поисках биологического субстрата, создающего эндогенно-конституциональную предрасположенность к транссексуализму, был выявлен реальный факт существования половой дифференциации мозга (Бухановский А.О., Андреев А.С., 1985). К искажению аутоидентификации (полового самосознания) и ощущению принадлежности к другому полу приводят грубые нарушения дифференцировки структур мозга, ответственных за половое поведение, и в первую очередь гипоталамуса, преоптической области и миндалевидного тела (Бухановский А.О., 1986; Money J., 1978; Helho F.L., 1982; Gooren L.J.C., 1990), происходящие в период внутриутробного развития плода — то есть транссексуализм является врожденным заболеванием.

Выраженность нарушения половой дифференцировки может варьировать в широких пределах, что объясняет многообразие клинических вариантов транссексуализма — от ярких «ядерных» до стертых «краевых» форм.

Распространенность транссексуализма в мире, по данным различных авторов, колеблется от 1:40 000 до 1:100 000 населения (Pauly I.B., 1968; Ross M.W., Wallnder J., Lundstrom B., Thuwe I., 1981; O'Gorman E.G., 1982; Eklund P.L.E., Gooren L.J.C., Beremer P.D., 1988; Tsoi N.F., 1988).

Транссексуализм встречается практически во всех этнических группах, несмотря на значительные культурные различия, что может служить косвенным доказательством наличия биологической основы этой патологии. Данных о распространенности транссексуализма в России нет.

> Транссексуализм — это стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное, соответствующее генетическому полу формирование гонад, урогенитального тракта, вторичных половых признаков; характеризуется стремлением изменить свой пол путем гормонального и хирургического лечения и легализовать в обществе желаемую половую роль (Краснов В.Н., Гуревич И.Я., 1999).

В отечественной литературе выделяют **«ядерную» (яркую)** и **краевую (стертую) формы транссексуализма**. Последняя отличается мягкостью течения и возможностью сексуальной и социальной адаптации без смены пола. Различают **женский транссексуализм** (Ж/М трансформацию), при которой генетическая женщина ощущает себя мужчиной, и **мужской транссексуализм** (М/Ж-трансформация), при котором генетический мужчина ощущает себя женщиной.

Диагностика транссексуализма

Диагноз транссексуализма ставит психиатр. Врач любой другой специальности может только заподозрить его существование и отправить пациента к психиатру для подтверждения или исключения транссексуализма.

Диагноз транссексуализма основывается на следующих критериях:

— стабильное и неизменное чувство принадлежности к противоположному полу, дискомфорт и ощущение несоответствия своему биологическому полу;
— постоянная озабоченность и желание избавиться от первичных и вторичных половых признаков и приобрести противоположные путем хирургического и гормонального лечения;
— завершение полового развития.

Дополнительными диагностическими указаниями являются развитие данных нарушений с раннего детского возраста, отсутствие симптомов другого психического заболевания и врожденных аномалий развития половых органов.

Этиология и патогенез транссексуализма

Сущность транссексуализма до сих пор окончательно неясна. Выяснение его патогенеза представляет собой не только фундаментальный, но и практический интерес, поскольку только при полном понимании этой проблемы станет возможным проведение дифференциальной диагностики с клинически сходными состояниями, а также поиск и разработка методов лечения, социальной реадаптации и реабилитации.

Одни авторы придерживаются биологической концепции (например, генетической), другие придают решающее значение в формировании транссексуализма психосоциальным факторам (R. Stoller, O. Kernberg). Несмотря на полярность взглядов в отношении этиологии транссексуализма, попытки толкования патогенеза транссексуализма с позиций чисто психиатрических в настоящее время окончательно оставлены. Лечение транссексуализма «психиатрическими методами» с использованием больших доз нейролептиков, препаратов лития, конвульсивной и инсулинокоматозной терапии, методами психотерапии оказалось неэффективным (Бухановский А.О., 1986; Money J., 1978).

Выявление истоков транссексуализма в раннем детском возрасте, особенности развития, независимость от воспитания и окружения, ригидность клинической картины, а также резистентность к терапии позволяют, предположительно, оценить транссексуализм как эндогенную (конституциональную) аномалию личности (Бухановский А.О., 1986).

Дифференциальная диагностика транссексуализма

Несмотря на яркость и демонстративность проявлений транссексуализм достаточно трудно поддается дифференциальной диагностике с клинически сходными с ним состояниями.

- Трансвестизм — стремление к переодеванию и ношению одежды противоположного пола. При трансвестизме, в отличие от транссексуализма, нет нарушения половой аутоидентификации (Васильченко Г.С., 1983).
- Гомосексуализм — половое влечение к лицам своего пола. При транссексуализме гомосексуальным считается влечение к лицам с тождественным половым самосознанием, т.е. осознающим свою принадлежность к тому же полу (Socarides C., 1981; Money J., 1988). Встречаются случаи, когда для укрепления связи с партнером гомосексуалисты хотят изменить пол. В этих случаях необ-

ходима тщательная дифференциальная диагностика, так как если в таких случаях проводится операция, в дальнейшем наступает разочарование, поскольку оперированный гомосексуалист перестает интересовать своих половых партнеров.

- Эндогенные психозы (Посвянский П. Б., 1972; Vamik D., Volman M. D., 1989) или органические повреждения мозга (Свядощ А.М., 1974; Калиниченко С. И., 1979).
- Клинические проявления, которые могут наблюдаться при шизофрении (Султанов Г.А., 1972).

Исключить транссексуализм во всех случаях позволяют, в первую очередь, отсутствие нарушений полового самосознания, правильное формирование половой роли (предпочтение в детстве игр со сверстниками своего пола, нормальные сексуальные контакты с противоположным полом).

Наиболее неблагоприятен прогноз, когда транссексуал с активным стремлением сменить пол не находит подобной возможности и дисгармония между паспортным полом и половым самосознанием не разрешается. По данным Васильченко Г.С. (1983), затяжные депрессивные состояния и суицидальные мысли в таких случаях встречаются у 60% мужчин-транссексуалов и 23% женщин-транссексуалов, а суицидальные попытки в 20% и 8% соответственно.

После хирургической смены пола транссексуалы быстро адаптируются к жизни. По нашим данным и данным ряда авторов, многие из них вступают в брак, а мужчины-транссексуалы с удовольствием усыновляют детей.

Основные принципы гормональной терапии пациентов при транссексуализме

Больные с транссексуализмом нуждаются в адаптации организма к противоположному биологическому полу, к которому они себя относят. Гормональная терапия играет в этом важную роль.

До операции можно обойтись без гормональной терапии, хотя лучше начинать лечение как минимум за шесть месяцев, чтобы облегчить протекание послеоперационного периода и исключить развитие тяжелого посткастрационного синдрома. После операции, которая включает, как правило, проведение гонадэктомии, необходимо введение гормонов, потому что помимо поддержания сексуального статуса (либидо, вторичные половые признаки) они выполняют в организме еще целый ряд важных функций (табл. 17.1).

В настоящее время существует международная организация профес-

Таблица 17.1

Основные цели гормональной терапии

До хирургической смены пола	После хирургической смены пола
• Подавление вторичных половых признаков своего пола и развитие вторичных половых признаков противоположного пола	• Профилактика развития посткастрационного синдрома. • Развитие и поддержание вторичных половых признаков выбранного (противоположного) пола. • Профилактика остеопороза. • Поддержание сексуальной функции. • Нормализация функции гипофиза

сиональной помощи транссексуалам — Международная ассоциация гендерных расстройств Гарри Бенджамина. Данной организацией разработаны «Стандарты оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» (The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Assotiation standards of care for gender identity disorders, 6th version). Врачи во всем мире, занимающиеся обследованием и лечением людей с нарушениями половой идентичности, работают в соответствии с этими стандартами, основной целью которых является достижение профессионального консенсуса между психиатрами, терапевтами, эндокринологами и хирургами.

Современные подходы к гормональной терапии у пациентов с М/Ж-ранссексуализмом

Эстрогенотерапия

Пациенты с М/Ж-транссексуализмом нуждаются в эстрогенотерапии. Как правило, пациенты с транссексуализмом, обращающиеся для назначения гормональной терапии, являются молодыми здоровыми людьми, но необходимо помнить, что отягощенный анамнез по раку молочной железы, а также наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза являются абсолютными противопоказаниями для назначения терапии эстрогенами (Gooren L., 2005).

Необходимо четко разъяснить пациентам возможности гормональной терапии и осветить те проблемы, которые нельзя решить с ее помощью. Так, биологические мужчины, которым назначается лечение препаратами эстрогенов, могут рассчитывать на следующие результаты: увеличение размеров молочных желез, некоторое перераспределение жировой ткани и приближение к формам женского тела, ослабление мускулатуры верхней части тела, смягчение кожи, уменьшение роста волос на теле, снижение способности к оплодотворению, уменьшение размеров яичек, снижение частоты и силы эрекций. Большинство из этих изменений обратимы, хотя увеличение молочных желез не исчезает полностью после прекращения лечения (рис. 17.1). В то же время пациентам не стоит рассчитывать на изменение пропорций скелета, уменьшение размера обуви или роста.

Следует иметь в виду, что влияние гормональной терапии на физический облик пациентов может быть не очевидно в течение первых двух лет гормональной терапии.

Необходимо информировать пациентов обо всех побочных эффектах, которые могут возникнуть вследствие проводимой гормональной терапии. Особое внимание следует уделить тому аспекту, что в результате приема гормонов происходит ограничение способности к зачатию, а удаление половых органов приводит к исчезновению репродуктивных способностей. Биологических мужчин, особенно тех, которые на момент начала терапии не являются родителями, необходимо информировать о возможности сохранения спермы и поощрять их желание воспользоваться банком спермы прежде, чем начнется гормональная терапия.

Препараты, используемые в лечении пациентов с М/Ж-транссексуализмом

В настоящее время основными препаратами для заместительной гормональной терапии пациентов с М/Ж-транссексуализмом являются

Рис. 17.1. Пациент с М/Ж-транссексуализмом на терапии эстрогенами

эстрогены. Что касается непосредственно препаратов эстрогенового ряда, то к настоящему времени их спектр существенно расширился в связи с появлением разнообразных форм препаратов, различных по составу, способам введения, фармакокинетике и оказываемым эффектам.

Препараты эстрогенов для перорального применения. Ранее для лечения пациентов с М/Ж-транссексуализмом повсеместно применялся этинилэстрадиол, как наиболее легко доступный и недорогой. Этинилэстрадиол является весьма эффективным препаратом, однако в связи с многочисленными данными относительно его неблагоприятного действия на свертывающую систему крови и случаях венозного тромбоза, которые могут возникать при приеме в дозах, необходимых для лечения пациентов с транссексуализмом (50–100 мкг ежедневно), его применение не рекомендуется, особенно у пациентов старше 40 лет (Moore E. et al., 2003; Levy A. et al., 2003; Toorians A.W. et al., 2003).

При длительном применении гормональной терапии у М/Ж-транссексуалов комбинированными препаратами этинилэстрадиола мы наблюдали хороший эффект, заключающийся в удовлетворительной феминизации организма и отсутствии серьезных побочных эффектов.

Препаратов на основе этинилэстрадиола много, выбор необходимого должен отвечать следующим критериям: эффективность, безопасность, стоимость, доступность.

Приводим коммерческие названия и дозировки препаратов, содержащих этинилэстрадиол.

1. Этинилэстрадиол:
   - Микрофоллин (Gedeon Richter), содержит 0,05 мг этинилэстрадиола.
2. Препараты, содержащие эстроген и прогестаген — контрацептивные препараты (указано количество этинилэстрадиола):
   - Фемоден (Shering) — 0,03 мг;
   - Марвелон (Organon) — 0,03 мг;
   - Минизистон (Jenapharm) — 0,03 мг;
   - Микрогинон (Shering) — 0,03 мг;
   - Овидон (Gedeon Richter) — 0,05 мг;
   - Ригевидон (Gedeon Richter) — 0,03 мг;
   - Нон-Овлон (Jenapharm) — 0,05 мг;
   - Антеовин (Gedeon Richter) — 0,05 мг;
   - Три-Регол (Gedeon Richter) — 0,03–0,04 мг;
   - Тризистон (Jenapharm) — 0,03–0,04 мг;
   - Триквилар (Shering) — 0,03–0,04 мг;
   - Логест (Shering) — 0,02 мг;
   - Регулон (Gedeon Richter) — 0,03 мг;
   - Новинет (Gedeon Richter) — 0,02 мг;
   - Жанин (Jenapharm) — 0,03 мг;
   - Белара (Grunental) — 0,03 мг;
   - Ярина (Shering) — 0,03 мг;
   - Линдинет 20 (Gedeon Richter) — 0,02 мг;
   - Линдинет 30 (Gedeon Richter) — 0,03 мг;
3. Комбинированные препараты, содержащие ципротерона ацетат и эстрогены:
   - Диане-35 (Shering) — 1 драже содержит 2 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола.

Препараты из первой группы (чистые эстрогены) мы не используем, применяем комбинированные, поскольку добавление прогестогена к эстрогену снижает риск развития тромбоэмболии.

Мы отдаем предпочтение монофазным препаратам третьего поколения, а также Диане-35, учитывая его добавочное антиандрогенное действие. Дозировка ципротерона ацетата в нем мала, поэтому в предоперационный период Диане-35 необходимо сочетать с андрокуром. В любом

случае доза препарата должна быть минимально эффективной и подбираться индивидуально.

Следует сказать, что часто пациенты с транссексуализмом самостоятельно превышают дозы препаратов, назначенных лечащим врачом, с целью добиться более быстрого и ощутимого феминизирующего эффекта. Применение чрезмерно высоких доз эстрогенов нецелесообразно, поскольку они увеличивают частоту осложнений эстрогенотерапии и при этом не оказывают большего эффекта по сравнению с умеренными дозами. В исследовании групп, сформированных по принципу случай-контроль, было показано, что этинилэстрадиол в дозе 500 мкг/сут обладает таким же тестостеронсупрессивным эффектом, как и эстрадиол в дозе 100 мкг. Очевидно, механизм данного явления состоит в так называемой «конкуренции за рецептор». Но существуют данные о значительно лучшем росте молочных желез при применении более высоких доз эстрогенов (Meyer W. et al., 1981).

В последнее время широко обсуждается возможность **сублингвального применения** препаратов микронизированного 17β-эстрадиола по причине того, что такой способ приема кажется более эффективным (Price et al., 1996).

Парентеральный путь введения эстрадиола (трансдермальный, вагинальный, сублингвальный) минует начальную стадию печеночного метаболизма и соотношение эстрон/эстрадиол при таком применении составляет 1:1–2 (Stanczyk F.Z. et al., 1998; Chetkowski R.J. et al., 1986).

Таким образом, было показано, что сублингвальный способ применения имеет преимущества, как перед пероральным применением препаратов, так и перед некоторыми парентеральными формами: обеспечивая более высокий уровень активного эстрадиола в крови, он не обладает раздражающим действием на кожные покровы, которое может возникать при применении пластырей и гелей. Обследуемые пациенты не отмечали никаких неудобств при применении эстрадиола сублингвально: таблетки достаточно быстро растворяются (1–2 мин) и не имеют неприятного вкуса (Price et al., 1996).

Целесообразность и безопасность данного пути применения эстрогенов до настоящего времени не исследована. Непонятно также, насколько такое лечение, сопровождающееся постоянными пиковыми концентрациями эстрадиола, безопаснее создания относительно постоянной концентрации этого гормона в организме при применении эстрадиола *per os*.

Трансдермальные препараты эстрадиола — гели и пластыри. Трансдермальное применение препаратов эстрогенов сегодня нашло широкое применение как в гинекологической практике, так и в лечении пациентов с транссексуализмом. Многими авторами эти препараты (например, трансдермальный 17β-эстрадиол в дозе 100 мкг дважды в неделю), предлагаются в качестве препаратов выбора из-за его хорошего феминизирующего эффекта и значительно меньшего побочного тромбогенного действия (Gooren L., 2005; Martinez et al., 2005).

Насколько нам известно, в России нет практики применения пластырей с эстрогенами для заместительной гормональной терапии М/Ж-транссексуалов. На Западе этот способ терапии признан достаточно эффективным, но чрезмерно дорогим. Кроме того, применение данного вида терапии не исключает возможность появления раздражения на коже. К тому же поверхность пластыря неудобна для людей, занимающихся активными

видами деятельности, т.к. часто наблюдается несостоятельность клеящей поверхности.

Интраназальные препараты эстрогенов. Интраназальный путь введения эстрогенов дает новый, уникальный фармакокинетический профиль: «пульсирующий». Он характеризуется быстро достигаемой максимально высокой концентрацией эстрадиола в плазме, которая затем так же быстро возвращается к исходному уровню. Интраназальный путь введения гормонов позволяет избежать эффекта «первичного прохождения» через печень, что приводит к появлению физиологического соотношения в крови между эстрадиолом и эстроном (0,8–1,1), которое к тому же не зависит от принимаемой дозы. Системная экспозиция 300 мкг интраназального эстрадиола эквивалентна 50 мкг трансдермального пластыря или 2 мг орального эстрадиола (Genazzani A., 2001). Как видно, эффект интраназального применения эстрогенов аналогичен сублингвальному.

В России нет зарегистрированных препаратов эстрогенов для интраназального применения.

Инъекционные формы эстрогенов. Многие пациенты с транссексуализмом предпочитают применять инъекционные формы эстрогенов, но применение данных препаратов нежелательно в связи с возможностью создания высокого уровня андрогенов в плазме и повышенным риском передозировки.

Пролонгированные препараты опасны тем, что в случае возникновения экстренной ситуации, которая может потребовать срочной отмены эстрогенотерапии, отменить действие депопрепаратов невозможно.

Подкожные импланты эстрогенов. Данных по применению этих форм препаратов у транссексуалов нет. Нежелательность их применения для лечения пациентов с транссексуализмом обусловлена теми же соображениями, что и при использовании инъекционных форм.

Антиандрогены. Антиандрогены необходимы в терапии М/Ж-транссексуалов, особенно в предоперационном периоде, так как они позволяют уменьшить дозу эстрогенов. В странах Европы и России препаратом выбора является ципротерона ацетат (Андрокур), блокирующий действие андрогенов, в незначительных количествах вырабатываемых также и организмом женщины. Обладает гестагенным и антигонадотропным действием. У мужчин на фоне приема препарата наблюдается ослабление полового влечения и потенции, а также снижение функции яичек. Эти изменения после прекращения лечения исчезают. Препарат уменьшает или полностью устраняет влияние андрогенов на органы-мишени (в том числе на простату). У женщин при приеме ципротерона ацетата уменьшается патологически избыточный рост волос на лице и теле и вызываемое андрогенами выпадение волос на голове. Кроме того, снижается повышенная функция сальных желез и на протяжении периода лечения тормозится функция яичников.

Рекомендуемая доза в терапии М/Ж-транссексуалов 50–100 мг/сут. Превышение данной дозы не рекомендуется из-за развития побочных эффектов (тошнота, развитие лекарственного гепатита, апатия, депрессия).

Прогестагены (прогестины). Сами по себе препараты прогестагенов не обладают феминизирующим

эффектом, но часто присутствуют в комбинированной терапии пациентов с транссексуализмом, в основном в составе комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов. В литературе существуют достаточно противоречивые данные о влиянии прогестагенов на увеличение и развитие молочных желез у пациентов-транссексуалов.

Мы считаем, что целенаправленное назначение препаратов прогестерона нецелесообразно для лечения пациентов с М/Ж-транссексуализмом в связи с отсутствием у них главного органа-мишени для прогестерона – матки, однако присутствие прогестагенов в препаратах комбинированной пероральной терапии допустимо и не дает нежелательных эффектов.

В отдельных случаях при невозможности использования ципротерона ацетата его можно заменить прогестагенным препаратом *медроксипрогестерона ацетатом*, по действию с ним сходным. Рекомендуемая доза для терапии М/Ж-транссексуалов 5–10 мг/сут. Некоторые исследователи относят медроксипрогестерона ацетат к препаратам выбора.

В литературе имеются данные о положительном опыте применения *дидрогестерона* (20 мг/сут) в тех случаях, когда медроксипрогестерона ацетат оказывает вирилизирующий эффект, при этом пациенты отмечали повышение полового влечения и увеличение молочных желез (Levy A. et al., 2003). Мы не располагаем собственным опытом применения прогестагенов у пациентов с трансексуализмом.

Флутамид. Данных о применении флутамида в качестве компонента терапии М/Ж-транссексуалов немного, и большей частью они основаны на единичных наблюдениях. Как правило, данный препарат назначался при наличии побочных эффектов в результате применения ципротерона ацетата.

Флутамид является антиандрогенным препаратом нестероидной структуры. Механизм его действия связан с ингибированием захвата андрогенов и/или ингибированием связывания андрогенов в ядрах клеток тканей-мишеней. Флутамид применяется в основном в комбинации с агонистами ГнРГ при раке простаты в случае неэффективности других методов терапии. Его способность препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне является дополнением к медикаментозной «кастрации», вызываемой агонистами ГнРГ. Органами-мишенями фармакологического действия флутамида являются простата и семенные пузырьки. Флутамид не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, прогестагенной и антигестагенной активностью.

Препарат имеет широкий спектр побочных эффектов, на фоне которых применение его антиандрогенного действия в лечении М/Ж-транссексуалов представляется нецелесообразным.

Спиронолактон. Данный препарат предназначен для применения в качестве антигипертензивного и диуретического средства. Кроме того, спиронолактон обладает слабым антиандрогенным действием, он менее эффективен по сравнению с препаратами ципротерона ацетата. Мы считаем, что применение спиронолактона у М/Ж-транссексуалов может быть обоснованным только в случае наличия гипертензии или задержки жидкости в организме. По данным различных

исследователей, доза спиронолактона, применяемая у транссексуалов, может варьировать от 100 до 400 мг/день.

Побочными эффектами данного препарата являются тошнота, спастические явления в ЖКТ, диарея, гиперкалиемия, повышение в крови концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, головокружение, головная боль, сонливость, атаксия.

Финастерид. Финастерид является препаратом для лечения доброкачественной гиперплазии (аденомы) простаты. Финастерид — синтетическое 4-азастероидное соединение. Является конкурентным ингибитором 5α-редуктазы типа II, внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген — дигидротестостерон. При аденоме простаты ее увеличение зависит от превращения тестостерона в дигидротестостерон в тканях простаты. Финастерид значительно снижает уровень как циркулирующего, так и внутрипростатического дигидротестостерона.

Некоторые исследователи предлагают использовать финастерид в заместительной гормональной терапии М/Ж-транссексуалов. Так, существует опыт лечения дисстрессового облысения у М/Ж-транссексулов с применением финастерида (2,5–5 мг) и раствора миноксидила (20 мг) (Levy A. et al., 2003).

Применение финастерида в комбинации с эстрогенной и антиандрогенной терапией М/Ж-транссексуалов нецелесообразно и не рекомендуется, поскольку совместное действие эстрогенов и антиандрогенов приводит к достаточно сильному снижению уровня тестостерона, и действие финастерида на этом фоне будет практически незаметно.

Агонисты ГнРГ. Данных о применении препаратов ГнРГ в лечении пациентов с транссексуализмом немного (Gooren L., 2005). Синтетические аналоги природного ГнРГ после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывают ингибирующее действие на секрецию гонадотропина с последующим подавлением синтеза женских и мужских половых стероидных гормонов. Данные препараты оказывают непосредственное влияние на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к воздействию гормона, ответственного за высвобождение гонадотропина. При длительном применении возможна деминерализация костей, повышается риск развития остеопороза.

Некоторые авторы рекомендуют добавление агонистов ГнРГ к общей терапии М/Ж-транссексуалов в случае чрезмерного превышения доз эстрогенов при невозможности достижения достаточного феминизирующего эффекта (Moore et al., 2003). Мы считаем, что данная терапия нецелесообразна, так как и высокие, и средние дозы эстрогенов обладают антигонадотропным действием.

Режимы гормональной терапии при М/Ж-транссексуализме

Мы рекомендуем начинать гормональную терапию у М/Ж-транссексуалов как минимум за 6 месяцев до планируемого оперативного вмешательства и прекращать за 3–4 недели до планируемой операции в связи с повышенным риском тромбоэмболии в результате длительной иммобилизации. После полного восстановления двигательной активности в послеоперационном периоде гормональная терапия может быть возобновлена.

Таким образом, гормональная терапия пациентов с М/Ж-транссексуа-

лизмом проводится в два этапа. Первый этап — до хирургической коррекции гениталий — направлен на обратное развитие вторичных половых признаков генетического (мужского) пола и развитие таковых выбранного пола.

В течение длительной практики работы с пациентами с М/Ж-транссексуализмом, мы наблюдали группу пациентов, не принимающих заместительную гормональную терапию до операции (это было связано с тем, что пациенты обращались к нам уже после проведения операции). Практически все больные из этой группы отмечали тяжелое течение послеоперационного периода, сопровождающееся сильной слабостью, сонливостью, апатией, что является проявлением посткастрационного синдрома, поскольку хирургическая смена пола, в данном случае вагинопластика, включает проведение гонадэктомии.

Как уже упоминалось ранее, основными препаратами гормональной терапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом являются эстрогены в сочетании с антиандрогенными препаратами.

У больных до хирургической коррекции пола мы опасаемся передозировки эстрогенов, которая приводит к нежелательным побочным эффектам. Введение их в недостаточной дозе лишь не вызывает необходимой фемминизации. Но после операции неадекватная терапия эстрогенами приводит к ухудшению общего состояния, мышечной слабости, утомляемости, головной боли, аноргазмии, снижению либидо, болям в костях, сонливости, дряблости кожи, ломкости волос и ногтей, ночной потливости.

Основной используемой нами схемой послеоперационной терапии пациентов с М/Ж-транссексуализмом является применение комбинированного препарата Диане-35, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, по 1 драже ежедневно. Но в связи с тем, что возраст многих пациентов, наблюдаемых с 1968–1974 гг., уже приближается к 40–50 годам, мы рассмотрели необходимость создания альтернативных схем послеоперационной терапии, учитывающих возраст, образ жизни и состояние здоровья пациентов (в частности, склонность к тромбозам).

Некоторым пациентам, которых продолжает беспокоить избыточный рост волос на лице и теле даже после проведения операции, можно рекомендовать продолжить прием антиандрогенов (Gooren L., 2005).

Итак, исходя из анализа данных литературы и собственного опыта, мы сформулировали **основные подходы к режимам гормональной терапии** у пациентов с М/Ж-транссексуализмом:

1. Гормональная терапия должна подбираться индивидуально, с учетом особенностей, пожеланий и возможностей каждого пациента, а также быть эффективной и максимально безопасной.
2. **Гормональная терапия до оперативного удаления гонад:**
   - Этинилэстрадиол (перорально) 30–100 мкг/сут — *препарат выбора предоперационной терапии*, или 17β-эстрадиол или эстрадиола валерат 2–6 мг/сут (перорально), или 17β-эстрадиол 1–2 мг/сут (трансдермально, в виде геля — предпочтительнее у пациентов старше 40 лет), или 17β-эстрадиол 100 мкг/сут (трансдермально, в виде пластыря — с учетом особенностей пациентов).
   - Ципротерона ацетат 50–100 мг/сут, или медроксипроге-

стерона ацетат 5–10 мг/сут. (при непереносимости ципротерона ацетата).

3. **Гормональная терапия после оперативного удаления гонад.** После оперативного лечения рекомендуется снижение дозы эстрогенотерапии, проводимой до операции, в $^1/_3$–$^1/_2$ раза и отмена ципротерона ацетата (поскольку удалены яички — место продукции тестостерона). Рекомендуется этинилэстрадиол 25-50 мкг/сут или 17β-эстрадиол или эстрадиола валерат 2-4 мг/сут (перорально) — *предпочтительно у оперированных пациентов старше 40 лет*, или 17β-эстрадиол 0,5-1 мг/сут (трансдермально, в виде геля), или 17β-эстрадиол 50 мкг/сут (трансдермально, в виде пластыря — с учетом особенностей пациентов).
4. Применение таких препаратов, как финастерид, спиронолактон, дидрогестерон мы считаем нецелесообразным. Возможность сублингвального и внутримышечного применения препаратов эстрадиола должна обсуждаться индивидуально с каждым пациентом.

При первом назначении гормональной терапии следует руководствоваться следующими принципами:

- Начинать гормональную терапию следует с минимальных дозировок, аналогичных минимальным эффективным дозам данного препарата для женщин.
- Изменение дозы препаратов должно производиться исключительно специалистом, обладающим знаниями в области контроля за проводимой гормональной терапией.
- На всем протяжении терапии необходимо информировать пациентов о том, что прием эстрогенов и курение — несовместимы, особенно в возрасте старше 35 лет.
- Максимально раннее назначение препаратов. Чем моложе пациент, тем эффективнее эстрогенотерапия и меньше выраженность нежелательных явлений.

Побочные эффекты эстрогенотерапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом

1. Гиперпролактинемия.

Известно, что эстрогены (как экзогенные, так и эндогенные) повышают синтез и высвобождение пролактина (Viclan H. et al., 1979), вызывают пролиферацию гипофизарных лактотрофов (Perez P.L., 1986), а также уменьшают ингибирующее влияние дофамина на лактотрофы (Lamberts S.W.J., 1986). Избыточные дозы эстрогенов не только вызывают гиперпролактинемию, но могут приводить к развитию медикаментозной лактореи и аденомы гипофиза.

2. Венозные тромбозы и тромбоэмболии.

В литературе сообщается о случаях венозного тромбоза у 2-6% М/Ж-транссексуалов, которым проводили терапию этинилэстрадиолом (van Kesteren P. et al., 1997). В исследованиях in vitro доказано, что тромбогенный эффект типичен именно для препаратов перорального этинилэстрадиола, но не для перорального 17β-эстрадиола валерата или трансдермальных форм эстрогенов (Toorians A. W. et al., 2003).

Имеются единичные описания возникновения тромбоэмболии легоч-

ной артерии (Lehrman K. J., 1976), тромбоза сосудов головного мозга (de Marinis K. L. et al. 1978).

3. Влияние эстрогенотерапии на простату.

Как известно, объем простаты под действием эстрогенов уменьшается (Jin B. et al., 1996). В некоторых случаях атрофия простаты в процессе эстрогенотерапии может приводить к подтеканию мочи и болезненным позывам к мочеиспусканию (Gooren L., 2005).

В литературе сообщается о единичных случаях развития рака простаты у М/Ж-транссексуалов, причем во всех случаях возраст пациентов при обнаружении рака был более 50 лет. В эпидемиологических исследованиях доказано, что кастрация в возрасте до 40 лет является фактором, препятствующим развитию рака простаты, и вышеупомянутые случаи не противоречат данному утверждению.

4. Влияние эстрогенотерапии на функцию печени.

В литературе сообщается о транзиторном повышении активности печеночных ферментов под действием эстрогенов (Asscheman H. et al., 1988).

Также упоминается о гепатотоксическом действии эстрогенов (Шамбах Х. и соавт., 1988), хотя до сих пор недостаточно данных для выводов об их влиянии на печень (Подымова С. Д., 1993).

Предполагают, что эстрогены не токсичны для паренхиматозных клеток печени, но изменяют их проницаемость с задержкой связанного билирубина и бромсульфофталеина (Подымова С. Д., 1993).

5. Побочные эффекты лечения ципротерона ацетатом.

В литературе имеются неоднозначные суждения относительно влияния ципротерона ацетата на кору надпочечников. У лабораторных животных он вызывает атрофию коры надпочечников (Neumann F., Steilbeck H., 1974), а в высоких дозах этот препарат подавляет секрецию АКТГ и кортизола у детей с преждевременным половым развитием (Giraid J., Baumann J. B., 1976). Некоторые авторы отмечают такое же их действие и у взрослых (Giraid J., 1978), другие не выявляют снижения АКТГ и кортизона на фоне их приема (Wendt H., Hummelinck R., 1980). В литературе ведутся споры относительно побочных эффектов ципротерона ацетата. Однако в наших исследованиях побочные эффекты отмечались в единичных наблюдениях или не отмечались совсем.

Мониторинг пациентов с М/Ж-транссексуализмом

Показания для проведения мониторинга у пациентов с М/Ж-транссексуализмом, а также параметры оценки функций организма разработаны нами с учетом анализа последних данных литературы, «Стандартов оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» и собственного опыта.

Таким образом, до начала лечения следует выполнить следующие исследования:

- Общий анализ крови.
- Биохимический анализ крови (уровень глюкозы натощак, ферменты печени, липидный спектр).
- Коагулограмму.
- Гормональный анализ крови: уровень тестостерона, пролактина.
- Данные семейного анамнеза по раку молочной железы.
- Измерение АД.

Для своевременной диагностики нежелательных побочных эффектов

всем пациентам, получающим длительную эстрогенотерапию, необходимо контролировать не реже 1 раза в год следующие показатели:

- Общий анализ крови (1 раз в 6 месяцев).
- Биохимический анализ крови (уровень глюкозы натощак, ферменты печени, липидный спектр — 1 раз в 6 месяцев).
- Пальпация печени, при необходимости — УЗИ органов брюшной полости.
- Коагулограмму.
- Гормональный анализ крови: уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина (уровень ЛГ рассматривается как основной показатель адекватности проводимой терапии).
- Контроль АД.
- Контроль состояния молочных желез, обучение методике самоконтроля.
- Контроль состояния костной ткани (также может служить критерием адекватности терапии).
- Измерение роста, веса, окружности груди, талии, бедер (данные параметры мониторинга позволяют оценивать успешность проводимой гормональной терапии и повышают комплаэнтность пациентов).
- У пациентов старше 50 лет необходимо контролировать функцию простаты путем измерения уровня ПСА и проведения УЗИ простаты.

Необходимо помнить, что именно врач-эндокринолог является основным лечащим врачом пациента с транссексуализмом на протяжении всей его жизни, как до, так и после операции.

Современные подходы к гормональной терапии у пациентов с Ж/М-транссексуализмом

Трудностей с гормонотерапией (андрогенотерапией) при Ж/М-транссексуализме, как правило, не возникает. Больные сами приходят к эндокринологу за назначением лечения, поскольку понимают, что источника мужских половых гормонов у них в организме нет. Лечение обычно начинается за несколько лет до проведения хирургической коррекции половых органов, ряд пациентов вообще останавливаются только на данном этапе терапии, не проводя хирургическую коррекцию. Впоследствии пациенты с транссексуализмом тщательно следят за регулярностью инъекций, боясь исчезновения мужского фенотипа, но если это происходит без контроля врача, часто развиваются побочные эффекты, связанные либо с передозировкой (угри, отеки, нарушение липидного обмена) или с недостаточной дозой вводимого препарата (у пациентов с гонадэкто-

Таблица 17.2

Побочные эффекты андрогенотерапии

При недостатке андрогенов	При избытке андрогенов
• Мышечная слабость. • Сонливость. • Ночная потливость. • Тонкая сухая кожа. • Приливы. • Депрессия и раздражительность. • Снижение либидо. • Остеопороз	• Доброкачественные и злокачественные новообразования печени. • Тошнота. • Головокружение. • Холестатическая желтуха. • Задержка натрия и воды. • Акне

мией — ожирение, остеопения и остеопороз) (табл. 17.2).

Несмотря на возможность, хоть и небольшого, выбора андрогенных препаратов (пероральные, накожные и внутримышечные формы), у пациентов с транссексуализмом **единственной эффективной формой являются внутримышечные препараты!**

До последнего времени на российском рынке был представлен только один препарат — Сустанон-250 (Organon) и его лицензионная форма Омнадрен-250 (Polfa).

Этот препарат — смесь эфиров тестостерона с разными фармакокинетическими — является достаточно эффективным, но обладает рядом недостатков:

- повышение уровня тестостерона выше супрафизиологического уровня в первую неделю после введения, что сопровождается резким усилением либидо, появлением угрей, агрессивностью и перепадами настроения, у ряда пациентов повышением гематокрита;
- слишком частая потребность в инъекциях — от 2 до 4 раз в месяц.

С появлением пролонгированного андрогенного препарата НЕБИДО (Shering) большинство пациентов с транссексуализмом предпочитают прием этого лекарственного средства.

Подбирать дозу любого андрогенного препарата (Сустанон-250, Омнадрен-250, Небидо) в каждом случае необходимо индивидуально, под контролем уровня гормонов (ЛГ, тестостерона) в плазме крови. Как показали наши исследования, время выведения препаратов Сустанон-250 и Омнадрен-250 из организма индивидуально и колеблется в широких пределах (от 1 до 5 недель), а назначение неадекватной дозы может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов, указанных в таблице 17.2.

Эффекты андрогенотерапии при Ж/М-транссексуализме

Эффект от введения андрогенов начинает проявляться уже через две-три недели после первой инъекции препарата: значительно усиливается либидо, повышается физическая активность, происходит огрубение голоса, начинает появляться оволосение на верхней губе. Прекращение менструальной функции происходит в сроки от 1 до 6 месяцев (60% — после первой инъекции, 20% — после 5–6 инъекций), хотя при адекватно подобранной дозе менструации должны прекращаться после первой инъекции.

Через год после начала приема андрогенов у всех пациентов с Ж/М-транссексуализмом отмечались хорошие вирилизирующий и маскулинизирующий эффекты: увеличение мышечной массы, рост волос на лице и на теле, увеличение размеров ноги (это связано с анаболическим действием андрогенов на мышечную ткань) (рис. 17.2).

Было отмечено, что нет различий в дозе получаемого препарата до и после реконструктивной операции (что отражается в сохранении индивидуального срока введения препарата), то есть удаление одного или даже обоих яичников не изменяет чувствительности рецепторов к андрогенам, что объясняется тем, что введение андрогенов еще до операции «отключает» функцию яичников.

Мы рекомендуем начинать андрогенотерапию до проведения хирургической реконструктивной операции, включающей овариэктомию, а также проводить удаление только одного

Рис. 17.2. Пациент с Ж/М-транссексуализмом через 1 год терапии андрогенами: уменьшение объема талии на 10 см, исчезновение молочных желез

яичника во избежание развития тяжелого посткастрационного синдрома.

Лечение Ж/М-транссексуализма, как гормональное, так и хирургическое, необходимо начинать как можно раньше.

Влияние андрогенотерапии на эритропоэз

Пациенты с Ж/М-транссексуализмом в рамках лечения основного заболевания получают пожизненную заместительную терапию большими дозами андрогенов. Андрогенотерапия осуществляется с целью приобретения черт (конституциональных, психических), свойственных представителям противоположного пола, а после двусторонней овариэктомии по поводу смены пола предотвращает, в том числе, развитие остеопороза и посткастрационного синдрома (Lips P. et al., 1996; van Kesteren P. et al., 1996; Goh H.H. et al., 1997; Миланов И.О. и др., 1999; Калинченко С.Ю. и др., 2000).

В первые дни после иньекции андрогенных препаратов происходит повышение тестостерона выше супрафизиологического уровня, что может обусловливать ряд побочных эффектов тестостерона: повышение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. За счет прямого воздействия на костный мозг и активации синтеза эритропоэтина в почках тестостерон стимулирует эритропоэз.

Таким образом, контроль данных показателей является обязательным во время проведения андрогенотерапии. Большинство авторов рекомендует снижение дозы препарата при уровне гематокрита 51 % и полную отмену АЗТ при уровне гематокрита более 54% (Drinka P.J., Jochen A.L., Cuisineir M. et al., 1995). Мы надеемся, что с появлением новых безпиковых андрогенных препа-

ратов этот побочный эффект будет нивелирован.

Андрогенотерапия и инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность — это снижение действия инсулина на ткани и органы-мишени. При инсулинорезистентности снижается биологический ответ на физиологическую концентрацию инсулина (Moller D., Flier J., 1991). Инсулинорезистентность развивается под воздействием различных факторов, таких как снижение физической активности, ожирение, инфекции, травмы, стресс, злоупотребление алкоголем, снижение кровоснабжения мышц, повышение уровня контринсулярных гормонов и других внутренних и внешних факторов.

Инсулинорезистентность развивается в скелетной мускулатуре, жировой ткани и печени. Снижение чувствительности к инсулину в различных тканях наблюдается в разной степени. При снижении чувствительности к инсулину клеток печени и поджелудочной железы значительно повышается его уровень в крови, в то время как инсулинорезистентность в мышечной ткани вызывает значительно меньший подъем уровня инсулина. Однако при синдроме поликистозных яичников чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников не меняется, а выработка мужских половых гормонов в ответ на гиперинсулинизм возрастает, что усугубляет клинику гиперандрогении (Чазова И. Е., Мычка В. Б., 2003).

Одни авторы приводят аргументы в пользу первичности гиперандрогении, которая может влиять на передачу инсулинового сигнала на рецептор клеточной мембраны в инсулинозависимых тканях или искажать его эффекты на пострецепторном уровне, в клетке. Другими исследователями были получены не менее убедительные данные о первичной роли инсулинорезистентности в стероид-синтезирующих клетках, которая через механизм гиперинсулинизма и путем локального повышения продукции ИФР усиливает чувствительность надпочечников к АКТГ, а гонад — к ЛГ, запуская тем самым гиперпродукцию андрогенов. Но более убедительной кажется точка зрения, согласно которой ни один из участников ансамбля — синдром гиперандрогении и инсулинорезистентности и гиперинсулинемия — не играет первую скрипку; они способны взаимно утяжелять течение конкурентной патологии, но не обусловливают возникновение и развитие друг друга.

В наших работах (Калинченко С. Ю. и соавт., 2006) мы не выявили негативного влияния андрогенов на инсулинорезистентность и углеводный обмен.

Более того, обследование нами пациентов с Ж/М-транссексуализмом, длительно находящихся на андрогенотерапии, показало отсутствие негативного влияния андрогенов на углеводный обмен и инсулинорезистентность и подтвердило их позитивное действие на жировую ткань — у всех пациентов отмечалось уменьшение абдоминального ожирения.

Наука — самое важное, самое прекрасное и нужное в жизни человека, она всегда была и будет высшим проявлением любви, только ее одною человек победит природу и себя.

Антон Павлович Чехов (1860-1904)

XVIII

Андрологические аспекты патологии почек и мочевых путей у мужчин

В андрологической литературе традиционно вопросам патологии почек и мочевых путей у мужчин уделяется недостаточно внимания. Вместе с тем известно, что нарушения функции почек могут вызывать снижение выработки тестостерона, приводить к метаболическим сдвигам в организме, оказывать негативное влияние на сперматогенез и т. д. И наоборот, андрогенный дефицит может быть причиной развития остеопороза, усугубляющего течение мочекаменной болезни, или утяжелять течение нефропатии при сахарном диабете, а также приводить к нарушению мочеиспускания. С клинической точки зрения эти вопросы представляются весьма важными, но, к сожалению, недостаточно полно изученными.

Нарушения мочеиспускания при возрастном андрогенном дефиците

Нарушения мочеиспускания наиболее характерны для мужчин старших возрастных групп,

у которых отмечается не только возрастное увеличение размеров простаты, но и возрастные изменения кровоснабжения и биоэнергетики детрузора, описанные в литературе как «сенильный детрузор». В работах О.Б. Лорана и Е.Л. Вишневского (1998) было наглядно продемонстрировано, что возрастное снижение кровоснабжения мочевого пузыря вследствие развития атеросклеротического поражения артерий вносит дополнительный вклад в клинику СНМП, традиционно связываемую с ДГП. Скорее всего, нарушения гемодинамики в стенке детрузора выступают как гемодинамический фактор, усугубляющий влияние динамического и статического компонентов ДГП на пузырно-уретральный сегмент. Этот факт может объяснять низкую эффективность терапии α_1-адреноблокаторами у ряда пациентов с ДГП. Воздействие же на пузырный кровоток (например, медикаментозное или гипербарическая оксигенация) улучшает результаты консервативного лечения ДГП.

В последнее время появились данные о влиянии тестостерона на мочеполовую систему.

Распространенность ВАД и ДГП, приводящих к нарушению мочеиспускания, крайне высокая и увеличивается с возрастом (рис. 18.1).

Основным клиническим проявлением ДГП является комплекс нарушений мочеиспускания — симптомы нижних мочевых путей (СНМП). Эти симптомы включают в себя учащенное мочеиспускание (поллакиурию), вялую струю мочи, императивные позывы, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ноктурию. Однако СНМП могут наблюдаться и при отсутствии ДГП и в ряде случаев обусловлены именно ВАД. Нами было продемонстрировано значительное снижение суммы балов по опроснику IPSS у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне андрогенотерапии (Калинченко С.Ю. и соавт. 2007; 2008). При этом некоторые пациенты были резистентны к ранее проводимой терапии α_1-адреноблокаторами.

Одной из ключевых теорий возникновения СНМП является теория ишемической гипоксии, ведущей к снижению резервуарной функции мочевого пузыря (Вишневский Е.Л., 2007). Она заключается в нарушении

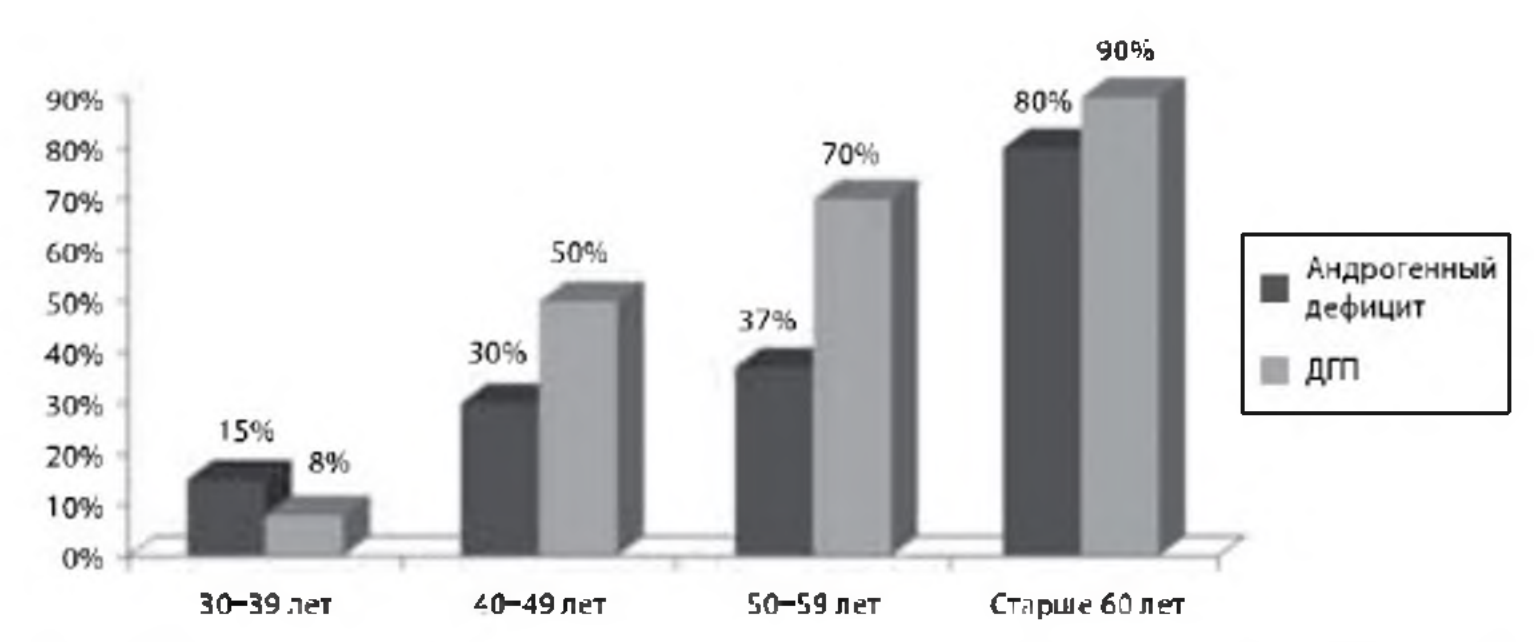


Рис. 18.1. Распространенность возрастного андрогенного дефицита и доброкачественной гиперплазии простаты (при аутопсии) в различных возрастных группах (Frankel et al., J. Clin. Epidemiol., 1998)

автономного контроля за сокращением и расслаблением гладкомышечных волокон простаты и мочевого пузыря.

Тестостерон может влиять на вазодилатацию и вазоконстрикцию эндотелий-зависимым (опосредовано, через увеличение синтеза/выброса NO) и эндотелий-независимым путем. Воздействие экзогенного тестостерона на вазореактивность зависит не только от сопутствующих заболеваний, но и от дозировки тестостерона.

Важную роль в патогенезе СНМП также играет эндотелиальная дисфункция. Снижение уровня тестостерона может приводить к нарушению функционирования эндотелиальной NO-синтазы и дефициту NO (Cho, 2003).

Рецепторы к андрогенам были обнаружены в большом количестве в клетках эпителия мочеиспускательного канала и мочевого пузыря (Rosenzweig, 1995).

Таким образом, дефицит тестостерона приводит к нарушениям мочеиспускания посредством нескольких патогенетических механизмом как у пациентов с ДГП, так и без нее. Это требует не только дальнейших исследований в этой области, но и определения уровня тестостерона у всех мужчин с нарушением мочеиспускания.

Акромегалия и простата

Нарушения мочеиспускания в виде СНМП являются характерным клиническим признаком как хронического простатита, так и ДГП. Увеличение простаты в размерах, выявляемое при пальцевом ректальном исследовании и УЗИ, обусловливает механическое сдавление мочеиспускательного канала и обструктивные симптомы заболевания. В литературе имеются указания на увеличение простаты у мужчин с акромегалией. Однако практически нет данных о влиянии активности основного процесса на клиническую симптоматику, связанную с размерами простаты. По данным наших клинических наблюдений, акромегалия может сопровождаться увеличением размеров простаты и нарушением мочеиспускания. Лечение основного заболевания позволяет добиться положительного эффекта не только в отношении СНМП, но и сопровождается уменьшением размеров простаты у этих больных. Так, в процессе лечения акромегалии в течение года у пациента 50 лет было отмечено уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS с 24 до 8 баллов, улучшение качества жизни, некоторое уменьшение простаты в размерах, а также полная редукция остаточной мочи (Калинченко С. Ю. и соавт., 2005).

Нарушения мочеиспускания при несахарном диабете

Несахарный диабет представляет собой группу заболеваний, для которых характерна гипотоническая полиурия — выделение больших количеств неконцентрированной мочи. Гипотоническая полиурия может быть обусловлена дефицитом АДГ (центральный несахарный диабет), резистентностью почек к АДГ (нефрогенный несахарный диабет), а также чрезмерным потреблением воды (нервная полидипсия и полиурия).

Диагностические критерии несахарного диабета:

- количество мочи более 30 мл/кг/сут;
- осмолярность мочи — менее 300 мосм/кг;
- удельный вес мочи менее 1,010.

Центральный (нейрогенный) несахарный диабет возникает у пациентов без почечного анамнеза вследствие недостаточной секреции АДГ, причинами которой могут быть наследственные (генетические дефекты синтеза препроАДГ в гипоталамусе либо дефекты процессинга и транспорта проАДГ) и приобретенные факторы (черепно-мозговая травма, опухоли, нейроинфекции, гранулематозные заболевания, такие как саркоидоз, гистиоцитоз X, болезнь Вегенера, повреждение мозговых сосудов). При отсутствии явной причины несахарного диабета устанавливается его идиопатическая форма. Как правило, полиурия возникает, когда секреция АДГ, необходимая для обеспечения концентрационной функции почек, снижается более чем на 75 %. Гиперосмолярность плазмы, обусловленная полиурией, компенсируется полидипсией, которая наряду с полиурией является главным симптомом заболевания. Объем мочи у больных колеблется от нескольких литров в сутки при частичном дефиците АДГ до 20 л при полном нарушении секреции гормона. Полиурия возникает обычно внезапно, больные пьют очень много и чаще предпочитают холодные напитки. Если потребление жидкости ограничивают, то осмолярность плазмы быстро возрастает и появляются симптомы поражения ЦНС (раздражительность, заторможенность, атаксия, гипертермия и кома). В ходе дифференциальной диагностики полиурических синдромов следует прежде всего исключить почечную недостаточность (определение креатинина и электролитов крови) и сердечно-сосудистую патологию.

Лечение центрального несахарного диабета заключается во введении экзогенного АДГ (десмопрессин по 5–10 мкг интраназально 1–2 раза в сутки).

Причинами **нефрогенного несахарного диабета** являются врожденные мутации гена рецептора АДГ типа V_2 либо приобретенные заболевания (гиперкальциемия, гипокалиемия, серповидноклеточная анемия, состояние после обструкции мочевых путей, пиелонефрит, амилоидоз почек). Такие препараты как литий, демеклоциклин, метоксифлуран способны индуцировать данную форму заболевания. Клиническая картина сходна с центральным несахарным диабетом. Но характерной особенностью нефрогенного несахарного диабета является отсутствие эффекта от аналогов АДГ и стимуляторов его секреции. Методом лечения нефрогенного несахарного диабета является назначение тиазидных диуретиков и умеренное ограничение потребления соли. Эти препараты блокируют реабсорбцию хлорида в дистальных канальцах почек и тем самым слегка уменьшают содержание натрия в крови, в результате усиливается реабсорбция воды в проксимальных канальцах почек. Ограничение соли усиливает эффект тиазидных диуретиков. В качестве дополнительного лечения можно применять ингибиторы синтеза простагландинов (ибупрофен, индометацин, аспирин), которые уменьшают поступление растворенных веществ в дистальные отделы нефрона, тем самым снижая объем и увеличивая осмолярность мочи.

Патология мочевого пузыря при сахарном диабете

Одним из проявлений диабетической автономной полинейропатии является **нейрогенная дисфункция мочевого пузыря** (диабетическая цистопатия), характеризующаяся нару-

шением двигательной и чувствительной иннервации мочевого пузыря, что приводит к отсутствию позывов к мочеиспусканию, нарушению эвакуаторной функции мочевого пузыря с появлением остаточной мочи и, как следствие, к развитию мочевой инфекции. Частота нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у больных сахарным диабетом длительностью 15–20 лет составляет 40%, а при большей длительности может достигать 80% (Viberty, 1992).

С учетом возрастной категории пациентов с длительно протекающим диабетом нередко начальные проявления цистопатии маскируются клиническими симптомами развивающейся в возрасте 50–70 лет у многих мужчин ДГП. Вероятно, недиагностированная нейрогенная дисфункция мочевого пузыря является одной из причин неэффективности у ряда пациентов препаратов группы α_1-адреноблокаторов, АЗТ, традиционно и широко применяющихся для консервативного лечения СНМП вследствие ДГП.

Наиболее ранний клинический признак нейрогенной дисфункции мочевого пузыря — исчезновение ноктурии у больных диабетом с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена. При этом в дневное время мочеиспускания также становятся редкими, но объемы мочи достаточно большие. Позже присоединяются явления детрузорно-сфинктерной диссинергии, проявляющиеся слабой прерывающейся струей мочи и непроизвольным мочеиспусканием. Клиническим эквивалентом остаточной мочи является ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря или «двухэтапное» мочеиспускание у пациента.

Количество остаточной мочи более 10% от объема мочевого пузыря считается патогномоничным для установления диагноза цистопатии (Friedman, 1990). Объем остаточной мочи легко определяется с помощью трансабдоминального УЗИ мочевого пузыря после мочеиспускания пациента.

Для выявления характера функциональных нарушений детрузора проводится уродинамическое исследование, которое позволяет оценить основные фазы работы мочевого пузыря (накопление, удержание, опорожнение). «Золотым стандартом» исследования уродинамики нижних мочевых путей является комплексное уродинамическое исследование.

Постоянное наличие в полости мочевого пузыря остаточной мочи предрасполагает к развитию хронического воспалительного процесса (цистита), что приводит к усугублению нарушений кровоснабжения слизистой мочевого пузыря и прогрессивной потере сократительной способности детрузора. Создаются условия для развития гнойно-некротических форм цистита, которые встречаются достаточно редко. Тем не менее, потеря адекватной эвакуаторной способности детрузором чревата нарушениями уродинамики верхних мочевых путей (ретенционная уропатия), что делает весьма вероятным развитие инфекционно-воспалительных процессов в почках (пиелонефрит), которые нередко довольно быстро переходят из серозной формы в гнойную (апостематозный пиелонефрит, абсцесс почки, карбункул почки) и требуют оперативного лечения. Длительное нарушение эвакуаторной функции мочевого пузыря и развивающиеся ретенционные изменения верхних мочевых путей неблагоприятно сказываются на функциональном состоянии почек. Постепенно почки теряют способность концентрировать мочу, далее нарушается их азотовыделительная функция и формируются патофизиологические механизмы ХПН (рис. 18.2).

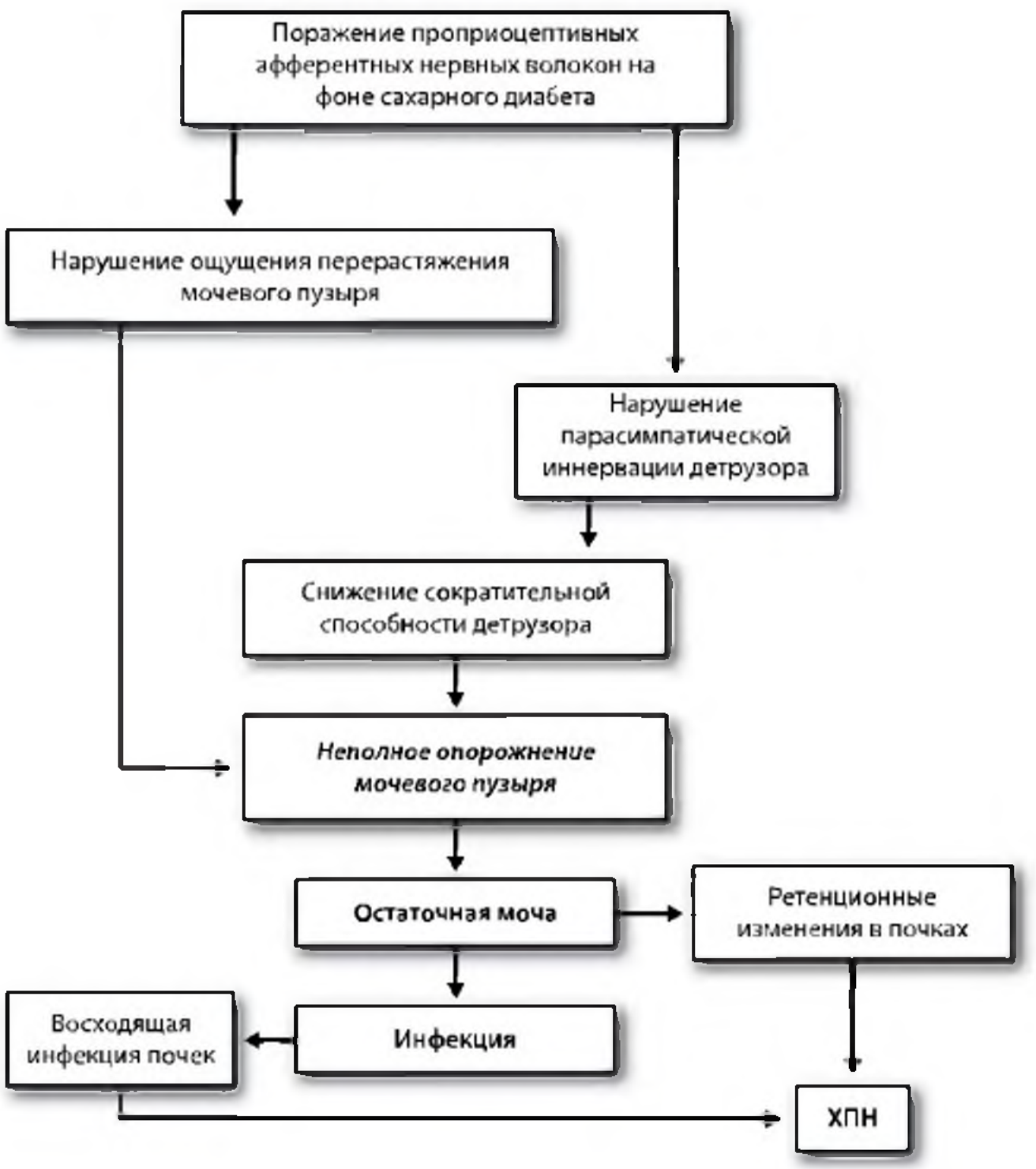


Рис. 18.2. Патогенез диабетической цистопатии и почечных осложнений

При выявлении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря необходимо назначение препаратов липоевой кислоты (Тиоктацид БВ 600 мг, курсами не менее 3 месяцев, по возможности — постоянно).

Как показывает собственный клинический опыт, лечение данной категории больных представляет значительные трудности. В условиях уже развившейся диабетической цистопатии достижение полного опорожнения мочевого пузыря консервативными методами весьма проблематично, несмотря на широкий спектр возможных воздействий на ослабленный детрузор:

- Применение нейропротективной терапии (препараты липоевой кислоты (Тиоктацид БВ), которая, по нашему мнению, в данной ситуации должна носить пожизненный характер во избежание почечных осложнений гипотонии детрузора.
- Применение терапии, направленной на улучшение кровоснабжения и биоэнергетики детрузора.

- Медикаментозная стимуляция детрузора антихолинэстеразными препаратами, которые назначаются в виде инъекций, таблеток или путем электрофореза на область мочевого пузыря.
- При наличии большого количества остаточной мочи у мужчин с ДГП и диабетической цистопатией необходимо постоянное назначение препаратов из группы α_1-адреноблокаторов для уменьшения уретрального сопротивления и профилактики ухудшения функции детрузора.
- Электростимуляция мочевого пузыря.

При неэффективности указанных методов лечения и сохранении у больного значительного количества остаточной мочи рекомендуемым «золотым стандартом» лечения остается интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря 3–4 раза в сутки, которая выполняется медицинским персоналом или самим пациентом, обученным технике самокатетеризации мочевого пузыря в домашних условиях. Прогрессирующая атония детрузора с угрозой инфекционно-воспалительных и почечных осложнений (пиелонефрит, ХПН) является показанием к постоянному дренированию мочевого пузыря путем цистостомии.

Патология почек при сахарном диабете

Нарушения мочеиспускания при сахарном диабете усугубляются поражением почек (табл. 18.1).

Классификация диабетической нефропатии

(табл. 18.2 и 18.3)

Диагностика диабетической нефропатии

Выявлять поражения почек важно на начальных стадиях — на стадии микроальбуминурии.

Таблица 18.1

Варианты поражения почек при сахарном диабете

Вид поражения почек	Клинические варианты поражения почек
Гломерулонефрит	• IgA-нефропатия (болезнь Берже). • Мезангиокапиллярный. • Мембранозный. • Гломерулонефрит с минимальными изменениями
Интерстициальный нефрит	• Лекарственный нефрит. • Подагрическая почка
Ишемическая нефропатия	• Стеноз почечных артерий. • Жировая эмболия почечных артерий
Инфекция мочевых путей	• Пиелонефрит серозный. • Пиелонефрит гнойный (апостематозный, абсцесс или карбункул почки). • Ксантогранулематозный пиелонефрит. • Эмфизематозный пиелонефрит
Папиллярный некроз	• Некроз почечных сосочков
Токсическая нефропатия	• Анальгетическая (салициловая) нефропатия. • ОПН при введении рентгеноконтрастных средств или антибиотиков

Таблица 18.2

Диабетическая нефропатия.
Международная классификация диабетической нефропатии по Могенсену (1983)

Стадия нефропатии	Клинико-лабораторные данные	Специальные методы обследования	Данные биопсии почки
Доклинические стадии			
Стадия гиперфункции почек	АД в норме. Общий анализ мочи в норме	Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 140 мл/мин. Повышение почечного кровотока. Гипертрофия и увеличение размеров почек по УЗИ	Гипертрофия клубочков и канальцев
Стадия начальных структурных изменений	АД в норме. Общий анализ мочи в норме	Повышение СКФ. Повышение почечного кровотока. Гипертрофия почек	Те же, утолщение базальной мембраны клубочков. Увеличение мезангиального матрикса. Умеренная пролиферация мезангия
Клинические стадии			
Стадия начинающейся нефропатии (стадия микроальбуминурии)	Повышение АД на 10–15 %. Ретинопатия у 20–50 % больных. Периферическая полинейропатия у 30–50 % больных. Общий анализ мочи в норме	Повышение СКФ. Повышение почечного кровотока. Гипертрофия почек по УЗИ. Микроальбуминурия (без лечения ее прирост составляет 15 % в год, т.е. через 8–10 лет она переходит в протеинурию)	Те же, увеличение мезангиального матрикса более 20 % клубочка
Стадия выраженной нефропатии (стадия протеинурии)	В общем анализе мочи — протеинурия (белок более 0,1 г/л) у 100 % больных. Ретинопатия и нейропатия у 100 %. Повышение АД у 80–90 % больных. Автономная нейропатия (цистопатия, эректильная дисфункция, энтеропатия и т.д.). Гиперлипидемия у 60–80 % больных. ИБС у 50–70 % больных	СКФ и почечный кровоток — норма или снижены (прогрессирование идет на 1 мл/мин в месяц). Размеры почек возвращаются к норме (УЗИ). Альбуминурия более 300 мг/сут или 200 мкг/мин уже считается макроальбуминурией, или протеинурией. Креатинин, мочевина, калий крови еще в норме	Утолщение базальной мембраны клубочков. Увеличение мезангия более 37 % объема клубочка, склероз 25–50 % клубочков. Артериологиалиноз. Тубулоинтерстициальный фиброз. Очаговый гломерулосклероз Киммельстила—Уилсона

Продолжение таблицы 18.2

Стадия нефропатии	Клинико-лабораторные данные	Специальные методы обследования	Данные биопсии почки
Стадия ХПН			
1) Стадия консервативной ХПН (креатинин крови от 120 до 500 мкмоль/л)	У 100 % больных: протеинурия, ретинопатия, полинейропатия, гипертония, дислипидемия, ИБС. Потеря зрения у 30–40 %	Снижение СКФ и почечного кровотока до уровня менее 15 мл/мин. Размер почек в норме Повышение креатинина и мочевины крови. Альбуминурия более 300 мг/сут или 200 мкг/мин	Склероз более 80 % клубочков. Артериологиалиноз. Тубулоинтерстициальный фиброз. Очаговый гломерулосклероз Киммельстила–Уилсона
2) терминальная стадия (креатинин крови более 500 мкмоль/л и калий более 6,5–7,0 ммоль/л, СКФ менее 10 мл/мин)	Анемия у 100 %, ренальная остеодистрофия (повышен паратгормон – универсальный уремический токсин)	Протеинурия. Гиперкалиемия. Гиперфосфатемия. Гипокальциемия. Вторичный гиперпаратиреоз	

Таблица 18.3

Классификация альбуминурии

Альбуминурия	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина в моче	Соотношение альбумин/креатинин мочи
	утренняя порция	за сутки		
Нормоальбуминурия	< 20 мкг/мин	< 30 мг	< 20 мг/л	< 2,5 мг/ммоль (мужчины), < 3,5 мг/ммоль (женщины)
Микроальбуминурия	20–200 мкг/мин	30–300 мг	20–200 мг/л	2,5–25 мг/ммоль (мужчины), 3,5–25 мг/ммоль (женщины)
Макроальбуминурия (протеинурия)	> 200 мкг/мин	> 300 мг	> 200 мг/л	> 25 мг/ммоль

Правила сбора мочи на микроальбуминурию у больных сахарным диабетом:

- Проводить исследование мочи на фоне компенсации углеводного обмена.
- Исследовать мочу не менее 3 раз в течение месяца.
- Исключить высокобелковую диету в день сбора мочи.
- Избегать тяжелых физических нагрузок в день сбора мочи.
- Не применять мочегонных препаратов в день сбора мочи.
- Исключить ИМП или другие заболевания почек.
- Учитывать уровень диастолического АД.
- Исключать сердечную недостаточность.
- Не исследовать мочу на фоне лихорадки.

Экскреция альбумина у здоровых людей и диабетиков в дневное время на 25% выше, чем ночью, а вариации микроальбуминурии в течение нескольких дней могут составлять в норме до 40%.

Оценка микроальбуминурии по соотношению альбумин/креатинин мочи:

- менее 3,5 — норма;
- 3,6–9,9 — сомнительные результаты (анализ повторить);
- более 10 — микроальбуминурия.

В табл. 18.4 суммированы необходимые исследования у больных диабетической нефропатией в зависимости от ее стадии.

Определение функционального почечного резерва

Функциональный почечный резерв — способность почек отвечать повышением СКФ на воздействие определенного стимула (нагрузка белком, дофамин и т.д.). У здоровых людей прирост СКФ в ответ на нагрузку составляет не менее 5%, максимально — 60% от исходной СКФ. Снижение СКФ или ее повышение менее чем на 5% от исходной после нагрузки свидетельствует об истощении функционального почечного резерва — это эквивалент предельно выраженной внутриклубочковой гипертензии, следовательно, никакая стимуляция не способна уже повысить фильтрационную способность клубочка. Полезно применять в диагностике «доклинических» стадий нефропатии.

Методика. Используется острая пероральная нагрузка белком из расчета 1,5 г (или 5 г отварной говядины) на 1 кг массы больного. Определяется исходный уровень СКФ и через 2 ч после нагрузки.

Ранний маркер дисфункции канальцевого аппарата почек при сахарном диабете — высокая концентрация лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) с мочой, превышающая норму более чем в 4 раза.

Основные принципы лечения диабетической нефропатии

Стадия микроальбуминурии

- **Идеальная (оптимальная) компенсация сахарного диабета** — гликозилированный гемоглобин A1c (HbA1c) менее 7,0%.
- **Применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II** при наличии признаков внутриклубочковой гипертензии (при отсутствии функционального почечного резерва), даже если АД не повышено. При нормальном АД назначают минимальные (субпрессорные) дозы препаратов, а при повышенном

Таблица 18.4

Необходимые исследования у больных диабетической нефропатией

Стадия нефропатии	Мониторинг	Частота исследований
Микроальбуминурия	HbA1c	1 раз в 3 мес.
	Альбуминурия	1 раз в год
	Уровень АД	1 раз в мес.
	Креатинин и мочевина крови	1 раз в год
	Липидный спектр	1 раз в год
	ЭКГ	1 раз в год
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
Протеинурия	HbA1c	1 раз в 3 мес.
	Уровень АД	Ежедневно
	Протеинурия	1 раз в 6 мес.
	Общ. белок / альбумин крови	1 раз в 6 мес.
	Креатинин и мочевина крови	1 раз в 3–6 мес.
	СКФ	1 раз в 6–12 мес.
	Липидный спектр	1 раз в 6 мес.
	ЭКГ, ЭхоКГ	1 раз в 6 мес.
	Глазное дно	1 раз в 3–6 мес.
	Исследование нейропатии	Невропатолог
ХПН	HbA1c	1 раз в 3 мес.
	Уровень АД	Ежедневно
	Протеинурия	1 раз в 1 мес.
	Креатинин и мочевина крови	1 раз в 1 мес.
	Калий крови	1 раз в 1 мес.
	СКФ	1 раз в 1 мес.
	Липидный спектр	1 раз в 3 мес.
	ЭКГ, ЭхоКГ	Кардиолог
	Гемоглобин крови	1 раз в 1 мес.
	Глазное дно	Окулист

АД — среднетерапевтические дозы. Лечение проводят под контролем экскреции альбумина с мочой. Если микроальбуминурия не превышает 100 мг/сут, возможно курсовое лечение (по 2–3 курса в год по 2–3 мес.). Если микроальбуминурия более 100 мг/сут, то лечение ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II должно быть постоянным.

- На этой стадии высокоэффективно **назначение препаратов из группы гликозаминогликанов** – сулодексид (Вессел Дуэ Ф) в виде в/м инъекций (по 1 мл 1 раз в день в течение 20 дней) или перорально по 1–2 капс. 2 раза в день в течение 6–8 недель. Повторные курсы проводят под контролем альбуминурии 2–3 раза в год.
- **Гиполипидемическая терапия** (при выраженном нарушении липидного спектра).
- **Диета** с умеренным ограничением животного белка (не более 1 г на 1 кг массы тела в сутки).
- **Препараты, улучшающие микроциркуляцию в почке** (ангиопротекторы, дезагреганты).
- **Антиоксиданты** (токоферол по 100 мг 3 раза в день перорально,

аскорбиновая кислота, солкосерил) курсами по 1–2 мес., 1–2 курса в год.

Стадия протеинурии

- Коррекция сахароснижающей терапии — рекомендуется **перевод на инсулин**. Некоторые исследователи считают, что на этой стадии развития нефропатии нет связи между уровнем сахара крови и прогрессированием протеинурии, тем не менее, снижение СКФ идет на 1 мл/мин ежемесячно.
- **Почечная диета** с ограничением животного белка (не более 0,8 г/кг массы в сутки, или не более 40 г/сут чистого белка) и поваренной соли при наличии гипертензии.
- **Поддержание целевого АД на уровне 120–130 / 75–85 мм рт. ст.** препаратами группы ингибиторов АПФ (первая линия) или блокаторов рецепторов ангиотензина II. При неэффективности монотерапии добавляют β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, петлевые диуретики (фуросемид). При нарушении азотовыделительной функции почек и в стадии ХПН калийсберегающие (могут вызвать летальную гиперкалиемию) и тиазидные (снижают функцию почек) диуретики противопоказаны. При лечении гипертензии необходим контроль протеинурии каждые 3–6 мес.
- **Курсовая терапия препаратами группы гликозаминогликанов** (их эффективность на этой стадии низкая).
- **Коррекция дислипидемии** (табл. 18.5).

Стадия ХПН

- **Стадия консервативной ХПН** — креатинин крови от 120 до 500 мкмоль/л.
- **Стадия терминальной ХПН** — креатинин крови более 500 мкмоль/л и гиперкалиемия более 6,5–7,0 ммоль/л.

Таблица 18.5

Препараты, нормализующие липидный спектр

Особенности липидного спектра	Препараты выбора
Холестерин повышен, триглицериды в норме	• Ионообменные смолы. • Никотиновая кислота. • Статины
Холестерин в норме, но повышены триглицериды	• Фибраты (производные фиброевой кислоты)
Повышены и холестерин, и триглицериды	• Статины (лучше). • Фибраты

Лечение в стадии консервативной ХПН:

- **Перевод на инсулинотерапию.**
- **Почечная диета** (ограничение белка до 35–40 г/сут, или до 0,6 г/кг массы/сут). На фоне такой диеты у больных с небольшой мышечной массой и пониженным питанием могут возникать проблемы, связанные с усилением катаболизма собственного белка. Для борьбы с этим рекомендуют Кетостерил, который превращается в организме в L-аминокислоты и одновременно расщепляет мочевину крови. При терапии данным препаратом надо контролировать уровень кальция крови, так как нередко развивается гиперкальциемия.
- При выраженной ХПН добавляют **препараты, содержащие незаменимые аминокислоты**, без усугубления функции почек (Кетостерил по 4–8 таб. 3 раза в день).
- **Антиазотемические и противоотечные средства** (хофитол по 2–3 таб. 3 раза в день перед едой курсами по 20 дней ежемесячно; леспефлан, леспенефрил в каплях по 1 ч.л. 3–4 раза в день; содовое

питье, содовые микроклизмы). При необходимости в случае нарушения функции печени и почек (гепаторенальная недостаточность, или синдром Геда) хофитол вводят в/в или в/м (раствор для инъекций по 5 мл, т.е. по 100 мг) по 1–2 инъекции в сутки или более в течение 8–15 дней с переводом на пероральный прием. Длительность терапии индивидуальная. Контроль эффективности — снижение уровня креатинина и мочевины крови, уменьшение симптоматики уремии, нормализация электролитов (прежде всего, калия крови).

- **Сорбенты и энтеросорбенты** для купирования азотемической гастроэнтеропатии (энтеродез, энтеросгель, активированный уголь на ксилите, полифепан) — в промежутках между приемами основных препаратов или через 1,5–2 ч после их приема.
- **При ацидозе** — щелочное (содовое) питье, щелочные микроклизмы, в/в введение бикарбоната натрия (3 мл/кг массы тела в сутки, не более 200 мл/сут), трометамол (Трисамин) или метиленовый синий.

Варианты коррекции ацидоза при ХПН на фоне сахарного диабета:

— Бикарбонат натрия (сода) 4% раствор — до 2000–3000 ммоль/сут. При резко выраженном ацидозе рекомендуется в/в одномоментное введение 45 ммоль соды (45–50 мл 8,5% раствора). Далее в течение первых 3–4 часов надо ввести до 180 ммоль бикарбоната (180–200 мл). Во время инфузии необходимо осуществлять контроль ЭКГ, содержания калия, кальция и газов крови, измерять центральное венозное давление. Противопоказан бикарбонат при сердечно-сосудистой недостаточности или инфаркте миокарда. В этом случае применяют трометамол.

— Трометамол (Трисамин, Триоламин) проникает в клетки быстрее, чем бикарбонат, и быстро снижает концентрацию водородных ионов и повышает щелочной резерв крови. Особенно эффективен при резко выраженном ацидозе, когда pH крови ниже 6,9. Больному с массой тела 60 кг препарат вводят в/в в виде 3,66% раствора из расчета около 500 мл раствора в час (120 капель в минуту). Максимальная доза препарата не должна превышать 1,5 г/кг массы тела в сутки. Быстрое введение трометамола может угнетать дыхательный центр, снижать сахар крови и содержание натрия и калия.

— Метиленовый синий также связывает ионы водорода, снижает образование лактата и способствует его преобразованию в пируват. Вводят в/в в виде 1% раствора из расчета 1–5 мг/кг массы тела. Эффект наступает через 2–6 ч и длится до 14 часов.

Прогноз зависит от степени выраженности ацидоза и концентрации лактата крови. При содержании лактата крови более 4 ммоль/л смертность повышается до 90–98%.

- **Контроль АД** следует проводить, поддерживая его на уровне не более 130/85 мм рт. ст. Применяется комбинированная терапия ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, β-блокаторами, петлевыми диуретиками, препаратами центрального действия.
- **Коррекция гиперлипидемии** (статины).
- **Лечение нефротического синдрома** (тетрада симптомов: протеинурия более 3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отечность тканей вплоть до анасарки).

Основа его развития — гипоальбуминемия. При сахарном диабете очень резистентен к лечению. Основной принцип лечения — устранение гипоальбуминемии. Инфузия альбумина назначается при его концентрации в крови менее 2,5 г/л. Одновременно проводится терапия петлевыми диуретиками (фуросемид до 600–800 и даже 1000 мг/сутки). Калийсберегающие диуретики (спиронолактон) противопоказаны при ХПН, так как уже имеется гиперкалиемия, которая является наиболее грозным электролитным нарушением при ХПН (может привести к остановке сердца). Тиазидные диуретики также противопоказаны при ХПН — снижают функцию почек. Следует продолжать малобелковую диету, несмотря на потерю белка с мочой (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки). Только такая диета может затормозить снижение функции почек. Сопутствующую гиперлипидемию лечат статинами.

- **Коррекция почечной анемии** эффективна только препаратами эритропоэтинов (рекомбинантные) и только по согласованию с нефрологом, имеющим опыт подобного лечения. Одновременно назначают препараты железа, так как на фоне терапии эритропоэтинами усиливается дефицит железа крови.
- **Коррекция гиперкалиемии** (более 5,3 ммоль/л). Необходимо исключить продукты, богатые калием (бананы, изюм, курага, картофель, цитрусовые).

  Варианты коррекции гиперкалиемии:
  - Антагонист калия — соли кальция (глюконат кальция 10% раствор в/в), особенно при гиперкалиемии более 7 ммоль/л и угрозе остановки сердца.
  - Глюкозо-инсулиновая смесь (глюкоза 10–12% с добавлением инсулина из расчета 1 единица инсулина на 4 г сухой глюкозы).
  - Коррекция ацидоза бикарбонатами вызывает миграцию калия обратно в клетку из плазмы крови.
  - Форсированный диурез (петлевые диуретики).
  - Ионнообменные смолы по 40–80 мг/сут в/в, что снижает уровень калия крови на 0,5–1,0 ммоль/л.
- **Коррекция гиперфосфатемии.** Необходимо ограничить продукты, богатые фосфором (рыба, мясо, твердые и плавленые сыры, гречка). Вводят препараты, связывающие фосфор в кишечнике (карбонат кальция по 3–5 г в день под контролем уровня кальция крови или ацетат кальция).
- **Коррекция гипокальциемии:** препараты кальция, метаболиты витамина Д.

Лечение в стадии терминальной ХПН. При развитии у больного диабетической нефропатией терминальной стадии ХПН консервативная терапия неэффективна. Приоритетными методами лечения данной стадии заболевания являются перитонеальный диализ, гемодиализ и трансплантация почки.

Показания к гемодиализу при сахарном диабете:

- СКФ менее 15 мл/мин,
- креатинин крови более 600 мкмоль/л.

Показания к трансплантации почки при сахарном диабете:

- креатинин крови более 500–600 мкмоль/л;
- СКФ менее 10 мл/мин;
- возраст до 60 лет;
- отсутствие ИБС;
- отсутствие тяжелого атеросклероза магистральных сосудов;
- отсутствие нагноительных процессов;
- наличие донора.

Я знаю в жизни только два действительных несчастья — угрызения совести и болезнь.
Лев Толстой (1828-1910)

На основании Рекомендаций EAU по диагностике и лечению недержания мочи у мужчин, 2007

XIX Недержание мочи у мужчин

Недержание мочи — непроизвольное выделение мочи.

Проблема недержания мочи более актуальна для женщин, чем для мужчин. Ее распространенность прогрессирует с увеличением возраста пациентов.

В практических целях необходимо разграничивать состояние недержания мочи в различных подгруппах пациентов (женщины, мужчины, дети, пациенты с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, пожилые пациенты). В данной главе будут рассмотрены преимущественно вопросы недержания мочи (инконтиненции) у мужчин.

Классификация недержания мочи

- *Стрессовое* (во время физической нагрузки, кашля, смеха, чихания, когда повышается внутрибрюшное давление) — нет позыва. Причина — анатомические изменения, ведущие к гипермобильности мочеиспускательного канала и слабости сфинктеров.

- *Ургентное* (без связи с нагрузкой) — наличие непреодолимого (императивного) позыва (часть симптомокомплекса гиперактивного мочевого пузыря [ГАМП]). Причина — патологические сокращения детрузора.
- *Смешанное* — сочетание признаков ургентного и стрессового недержания.

Этиология недержания мочи у мужчин

Наиболее частые причины:

- Особенности образа жизни.
- Функциональные расстройства мочевого пузыря (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у спинальных больных, спинная сухотка, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона).
- Нарушение кровообращения и биоэнергетики детрузора с возрастом («сенильный» детрузор) или у больных сахарным диабетом (диабетическая цистопатия).
- Механические повреждения сфинктера мочевого пузыря (инконтиненция после простатэктомии).
- Посттравматические повреждения сфинктера мочевого пузыря при отрыве его от мочеиспускательного канала, неправильной катетеризации, травмах тазового кольца.
- Симптомокомплекс ГАМП.
- Инфекция мочевых путей.
- Кристаллурические синдромы.
- Инфравезикальная обструкция различной этиологии.
- Опухолевое поражение мочевого пузыря.
- Воспалительные заболевания простаты.
- Детрузорно-сфинктерная нейрогенная диссинергия.
- Сочетанные причины.

Диагностика недержания мочи

При обследовании пациента с недержанием мочи необходимо строго придерживаться определенного алгоритма обследования, который включает в себя:

1. оценку анамнеза и симптомов;
2. клиническую оценку симптомов и нарушений;
3. определение основной патофизиологической причины недержания мочи.

При оценке клинических симптомов большую помощь оказывает заполнение пациентом дневника мочеиспусканий, который ведется им в течение не менее 3 дней. По результатам заполнения дневника мочеиспусканий можно оценить частоту произвольных мочеиспусканий в сутки, характер ночного мочеиспускания, резервуарную способность мочевого пузыря, количество и выраженность эпизодов недержания мочи.

У мужчин для оценки СНМП традиционно используется Шкала оценки заболеваний простаты IPSS-QOL, которая может быть применена и при оценке симптомов недержания мочи. Однако при наличии клинических симптомов инконтиненции целесообразно результаты анкетирования по IPSS-QOL дополнять результатами Опросника Международного совета по недержанию (ICIQ), который для практического применения удобен в короткой форме (ICIQ-SF). Ниже приводится именно эта форма опросника (табл. 19.1).

Опросник предназначен для скрининг-опроса (его заполнение занимает всего несколько минут), может использоваться и у мужчин, и у женщин любых возрастных групп. Он содержит 6 пунктов, в баллах оцениваются ответы лишь на 3 вопроса. Суммарный балл

Таблица 19.1

Короткая версия Опросника Международного совета по недержанию (ICIQ-SF)

Ф.И.О. _____

1. Дата рождения _____
2. Пол Женский/Мужской (подчеркнуть)
3. Как часто у Вас происходит непроизвольное выделение мочи? (Отметьте галочкой только один вариант ответа)

❑ Никогда	0 баллов
❑ Примерно раз в неделю или реже	1 балл
❑ Два или три раза в неделю	2 балла
❑ Примерно раз в сутки	3 балла
❑ Несколько раз в сутки	4 балла
❑ Все время	5 баллов

4. Какой объем мочи, по Вашему мнению, у Вас выделяется непроизвольно (независимо от того, носите ли Вы гигиенический пакет или используете другие средства гигиены)? (Отметьте галочкой только один вариант ответа)

❑ Моча не выделяется	0 баллов
❑ Небольшой объем	2 балла
❑ Умеренный объем	4 балла
❑ Значительный объем	6 баллов

5. В целом, насколько сильно непроизвольное выделение мочи мешает Вашей повседневной жизни? Пожалуйста, обведите кружком одну цифру от 0 (совсем не мешает) до 10 (мешает очень сильно)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Совсем не мешает — Мешает очень сильно

Баллы ICIQ: суммируйте баллы в вопросах 3 + 4 + 5

6. Когда именно происходит непроизвольное выделение мочи? (Пожалуйста, отметьте галочкой все варианты, относящиеся к Вам)

- ❑ Никогда не происходит непроизвольного выделения мочи
- ❑ Раньше, чем Вы можете дойти до туалета
- ❑ Когда Вы кашляете или чихаете
- ❑ Когда Вы спите
- ❑ Когда Вы физически активны и/или занимаетесь спортом
- ❑ После того, как Вы прекратили мочеиспускание и уже оделись
- ❑ Выделение происходит без явной причины
- ❑ Все время

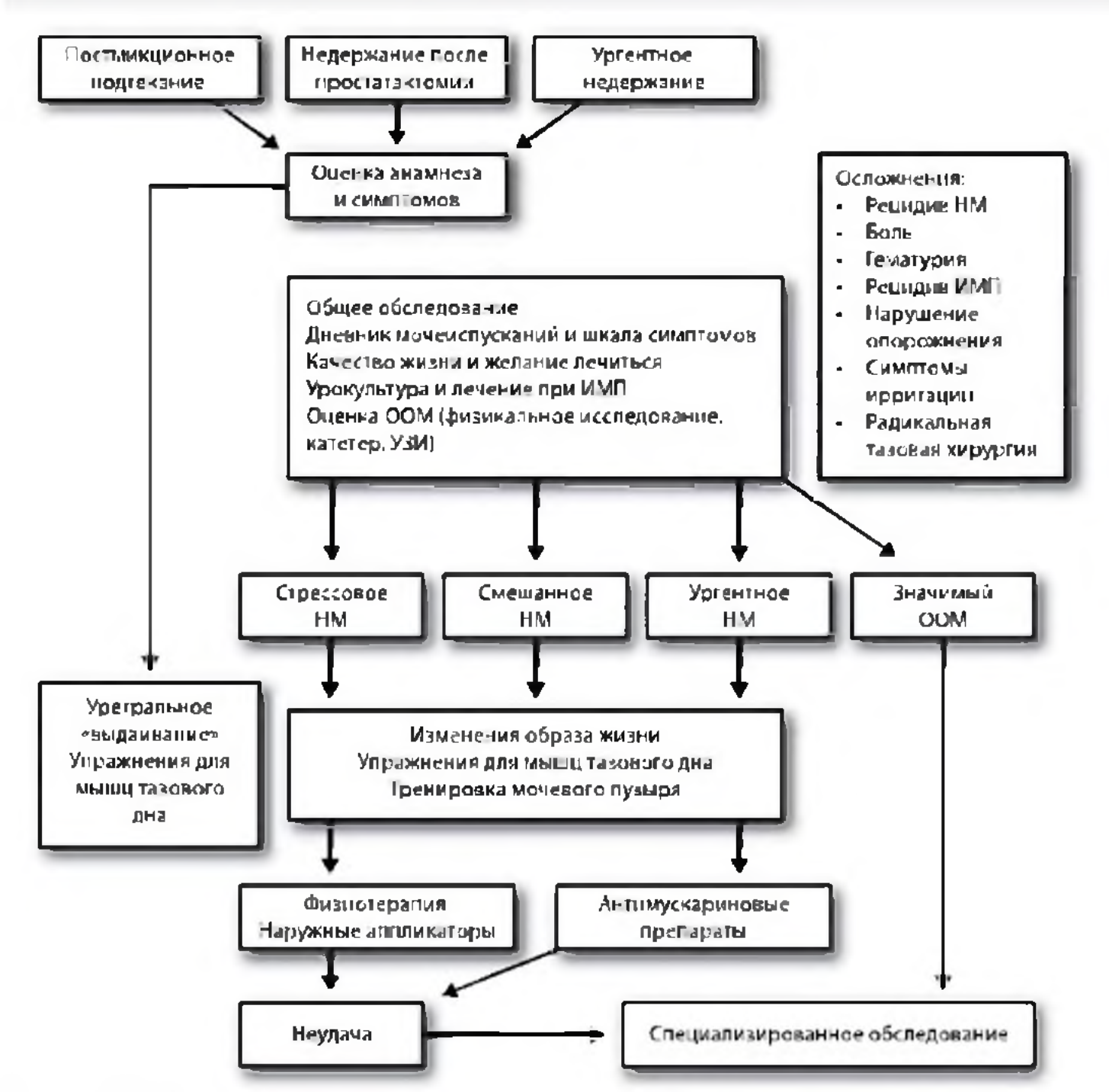


Рис. 19.1. Обследование при недержании мочи (НМ) у мужчин (начальное обследование) (EAU, 2007); ООМ – объем остаточной мочи

может варьировать от 0 (норма) до 21 (крайняя степень недержания мочи). Проведены исследования психометрических характеристик опросника, в ходе которых доказана его надежность и валидность.

Недержание мочи у мужчин — наиболее трудная проблема современной урологии.

На рис. 19.1 и 19.2 представлены схемы начального и специализированного обследования мужчин при недержании мочи.

Лечение недержания мочи у мужчин

Методы лечения недержания мочи у мужчин подразделяются на консервативные и хирургические.

Консервативные методы лечения недержания мочи у мужчин

- Поддержание нормальной массы тела имеет меньшее значение в профилактике и лечении недержания мочи у мужчин, в отличие

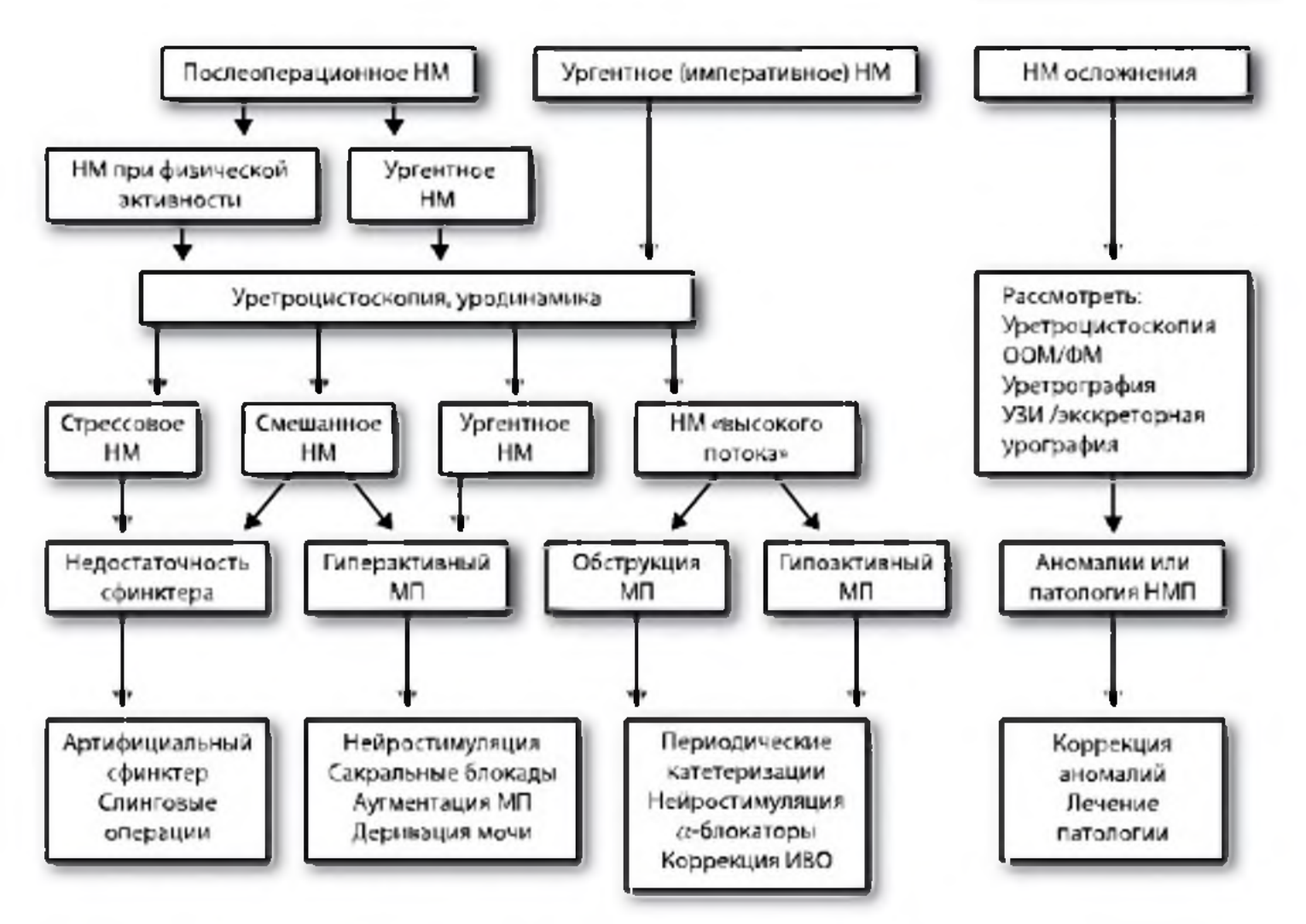


Рис. 19.2. Специализированное обследование при недержании мочи (НМ) у мужчин (EAU, 2007). ООМ – объем остаточной мочи; МП – мочевой пузырь; ФМ – флоуметрия; НМП – нижние мочевые пути; ИВО – инфравезикальная обструкция

от женщин, в силу особенностей анатомии мужского мочеиспускательного канала и его сфинктеров.

- Отказ от курения может уменьшить проявления СНМП в 1,5 раза.
- Ограничение объема потребляемой жидкости, равно как отказ от алкоголя и кофе, существенного вклада в выраженность инконтиненции не вносят.

Лечение ночного недержания мочи (энуреза)

Первичный энурез отмечается на протяжении всей жизни у 0,3–0,6% мужчин и связан, чаще всего, с ГАМП. В лечении ГАМП применяют:

- ночные пробуждения для мочеиспускания,
- прием десмопрессина на ночь,
- М-холинолитики — оксибутинин, толтеродин (Детрузитол), троспия хлорид (Спазмекс), солифенацин (Везикар), дарифенацин (Энаблекс).

Вторичный энурез может быть проявлением патологии, лечение которой в некоторых случаях приводит к улучшению мочеиспускания.

- Диабетическая цистопатия (лечение сахарного диабета, М-холинолитики, препараты α-липоевой кислоты).
- Инфравезикальная обструкция (устранение ее причины).
- Ночное недержание мочи при тиреотоксикозе (лечение тиреотоксикоза).
- Синдром ночных апноэ (устранение причины заболевания, синдром ночного апное часто сочетается с метаболическим синдром).

Лечение недержания мочи после операций на простате

Минимальный период консервативной терапии данного вида недержания мочи составляет от 6 месяцев до 1 года.

Программа профилактики, лечения и реабилитации:

- Отбор пациентов на оперативное лечение ДГП (ГАМП является одной из основных причин недержания мочи в послеоперационном периоде у мужчин после простатэктомии, поэтому пациентам с подобной симптоматикой или отсутствием эффекта от α-адреноблокаторов рекомендуется проведение дооперационных уродинамических исследований). Показано, что у 34 % пациентов с недержанием мочи после ТУРП или простатэктомии имеется недостаточность сфинктеров, у 26 % — ГАМП, а у 33 % наблюдаются смешанные формы недержания мочи.
- Усовершенствование хирургической техники простатэктомии и ТУРП.
- Тренировка мышц тазового дна. Показано, что такая тренировка в сочетании с электростимуляцией, выполнением упражнений биологической обратной связи или чрескожной электростимуляцией ведет к более быстрому устранению инконтиненции в послеоперационный период.
- Фармакотерапия ГАМП (М-холинолитики) может приводить к уменьшению или устранению симптомов ургентного недержания мочи.

Лечение подтекания мочи после мочеиспускания

Данный вид недержания мочи характерен для мужчин со стриктурой мочеиспускательного канала или другой причиной, вызывающей его обструкцию, реже выявляются дивертикулы мочеиспускательного канала. Патология характеризуется задержкой мочи в луковичном отделе мочеиспускательного канала с ее выделением при движении или под воздействием силы тяжести. Эти симптомы имеются у 17 % здоровых мужчин и у 67 % пациентов с СНМП. Проблема весьма негативно отражается на качестве жизни мужчин. Медикаментозное лечение малоэффективно. Решению проблемы может как-то помочь тщательное «сдаивание» мочеиспускательного канала после мочеиспускания или выполнение ритмичных движений тазом перед тем, как надеть трусы. В ряде случаев полезны упражнения для мышц тазового дна.

Оперативные методы лечения недержания мочи у мужчин

Хирургическая коррекция может потребоваться при патологических состояниях, сопровождающихся недержанием мочи у мужчин и отсутствием эффекта от комплексной консервативной терапии в течение 6 месяцев и более.

- При нарушениях сфинктерного аппарата мочевого пузыря (после операций на простате, лучевой терапии по поводу рака простаты, после цистэктомии с илеоцистопластикой по поводу рака мочевого пузыря).
- После травм (после реконструкции заднего отдела мочеиспускательного канала, травмы таза).
- Врожденные (экстрофия, эписпадия).
- Патология мочевого пузыря (тяжелая степень ГАМП без эффекта консервативной терапии, сморщенный мочевой пузырь).
- Свищи (уретроректальные, уретрокожные).

Варианты хирургической коррекции сфинктерной недостаточности у мужчин:

- *Имплантация артифициального сфинктера мочевого пузыря* (успешна у 75–80% пациентов с инконтиненцией после операций на простате).
- *Инъекционная терапия* (главный недостаток — временный эффект в силу миграции и рассасывания вводимого коллагена).
- *Слинговые операции* (позадилонный и промежностный доступы с фиксацией синтетической сетки к костям лонного сочленения). Эффект наблюдается у 55–76% оперированных больных.

Гиперактивный мочевой пузырь у мужчин

Гиперактивный мочевой пузырь, проявляющийся ургентным и учащенным мочеиспусканием, часто встречается в клинической практике. Вопросы этиологии и патогенеза ГАМП до сих пор остаются окончательно неизвестными, в связи с чем данная проблема является крайне актуальной.

Клинический симптомокомплекс ГАМП

Гиперактивный мочевой пузырь — набор симптомов (по отдельности или в сочетании[1]).

- Ургентность с ургентным недержанием или без него, обычно сочетающаяся с частым мочеиспусканием (*поллакиурией*) (>8 микций/24 часа) и частым ночным мочеиспусканием (*ноктурией*).
- Ноктурия (ночное мочеиспускание) — необходимость пробуждения ночью один или более раз для мочеиспускания (ICS, 2002) (≥ 1 (2) микций/ночь).

Эпидемиологические исследования чаще используют определение: «мочеиспускание минимум дважды за ночь».

Частота встречаемости симптомов при ГАМП:

- частое мочеиспускание (поллакиурия) — 85%;
- ургентность мочеиспускания — 54%;
- ургентное недержание мочи — 36%.

В настоящее время ГАМП — симптоматический диагноз, подразумевающий эмпирическое лечение. Во многих странах в процесс диагностики и лечения ГАМП вовлечены не только узкопрофильные специалисты (урологи и гинекологи), но и врачи общей практики, для которых, в большей степени, и был внедрен данный термин. Он облегчает неспециалистам диагностику и эмпирическое лечение, поскольку при разной этиологии ГАМП лечение практически одно и то же.

Эпидемиология ГАМП

Общая распространенность ГАМП — 16,6–16,9%.

- Мужчины — 16,2%.
- «Сухой» ГАМП (без недержания мочи) — 13,6%.
- «Мокрый» ГАМП (с ургентным недержанием мочи) — 2,6%.

ГАМП распространен шире, чем бронхиальная астма, сахарный диабет и остеопороз. В США ГАМП находится среди 10 самых распространенных хронических состояний.

Зависимость симптомов ГАМП от возраста:

- Частота ГАМП увеличивается с возрастом, однако 43% пациентов находятся в возрасте от 40 до 65 лет.

[1] В отсутствие метаболических (например, сахарный диабет) или локальных патологических факторов (например, инфекция мочевых путей, интерстициальный цистит, конкременты).

- Около 30% населения в возрасте старше 60 лет и 40% старше 75 лет имеют признаки ГАМП.

Классификация ГАМП

1. *Нейрогенная гиперактивность:*
   — наличие неврологической патологии (ранее — *гиперрефлексия детрузора*).
2. *Идиопатическая гиперактивность:*
   — причина не установлена (ранее — *нестабильность детрузора*).

Важно отметить, что детрузорная гиперактивность (непроизвольные сокращения детрузора во время наполнения мочевого пузыря) не синонимична ГАМП. Только 82% мужчин и 52% женщин с ГАМП по данным Abrams P. имеют гиперактивность детрузора.

Этиология, факторы риска, влияние на качество жизни

Причины ГАМП:

Не нейрогенные:

- инфравезикальная обструкция (например, ДГП);
- возраст;
- миогенные нарушения;
- сенсорные нарушения;
- нарушения положения мочеиспускательного канала, мочевого пузыря.

Нейрогенные (супрасакральные поражения):

- травмы головного и спинного мозга;
- рассеянный склероз;
- болезнь Паркинсона;
- инсульты.

Выделяют нейрогенную и миогенную теорию развития ГАМП. Нейрогенная теория предполагает нарушение иннервации мочевого пузыря. Миогенная теория — характерные возрастные изменения детрузора, обусловленные его гипоксией. Мы считаем, что определенный вклад в гипоксию детрузора может вносить и ВАД, поэтому необходимо оределение уровня тестостерона и его коррекция у мужчин с ГАМП.

В последние годы получены новые данные о роли уротелия в регуляции функции мочевого пузыря. Возрастное снижение выделения ацетилхолина из нервных окончаний приводит к увеличению его продукции уротелием.

Факторы риска развития ГАМП для мужчин:

- возраст;
- операции на простате;
- неврологические заболевания;
- СНМП;
- когнитивные нарушения и ограничения функциональности.

Влияние ГАМП на качество жизни мужчин (рис. 19.3):

- Снижение социальной активности.
- Ограничение или прекращение физической активности.
- Прокладки, темная одежда, семейные проблемы.
- Снижение продуктивности или полный отказ от работы.
- Вынужденное ограничение сексуальных контактов.
- Чувство вины/депрессия, потеря чувства собственного достоинства, апатия/замкнутость из-за потери контроля над мочевым пузырем, пятен на одежде и запаха мочи.

Диагностика ГАМП

В большинстве случаев для диагноза достаточно:

- истории болезни;
- дневника мочеиспускания;
- физикального осмотра;
- общего анализа мочи.

Консультация в специализированном центре и проведение уродинамиче-

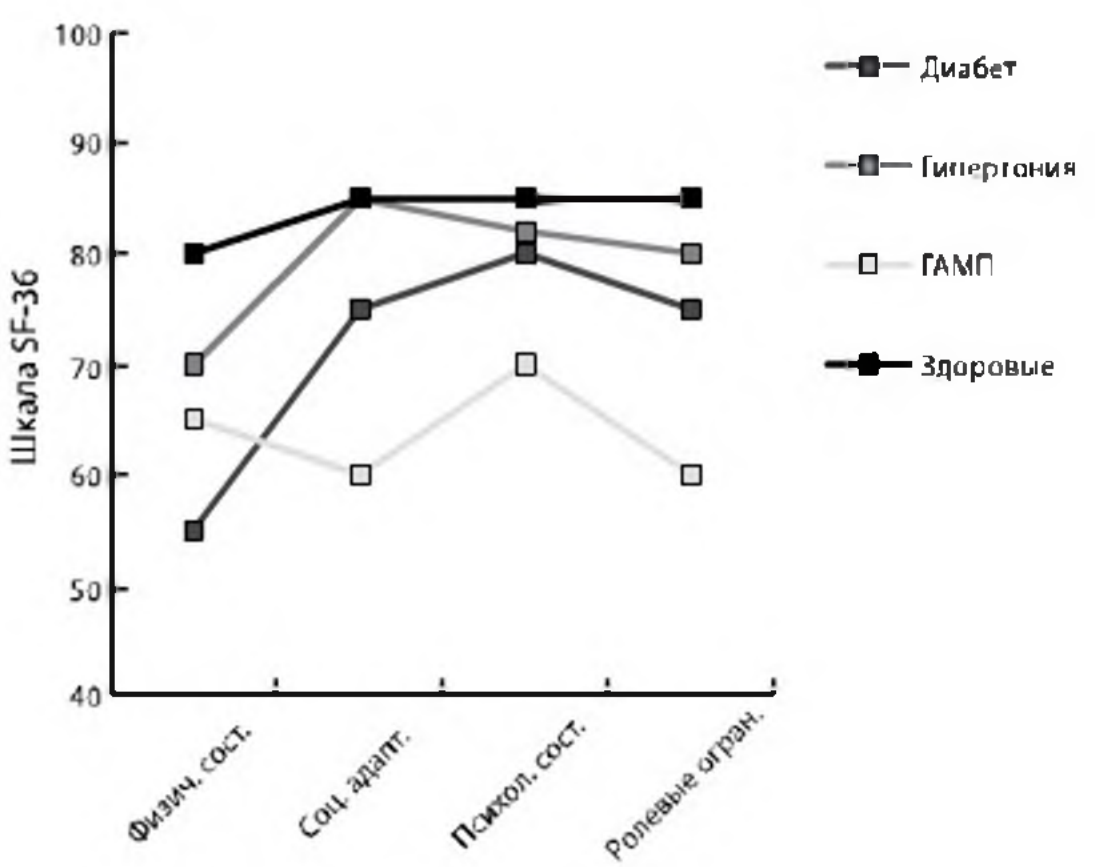


Рис. 19.3. Влияние симптомов ГАМП на качество жизни пациентов

ских исследований нужны в следующих случаях:

- затруднения при опорожнении мочевого пузыря;
- рецидивы инфекции мочевого тракта;
- гематурия;
- боли;
- сопутствующее неврологическое заболевание;
- предшествующие операции на органах таза;
- безуспешное эмпирическое лечение.

Уродинамическое исследование при симптомах ГАМП показано при:

- перспективе хирургического лечения;
- отсутствии положительной динамики СНМП после 3 месяцев лечения;
- неясном диагнозе;
- признаках затрудненного мочеиспускания;
- признаках неврологического расстройства или нарушений метаболизма (например, сахарный диабет).

Методы лечения ГАМП

Немедикаментозное лечение

Поведенческая терапия:

- Постепенное удлинение интервалов между мочеиспусканиями. Отказ от мочеиспусканий без выраженных позывов, «на всякий случай».
- Тренировка мочевого пузыря (мочеиспускание по расписанию).
- Упражнения для мышц таза (миофасциальный массаж по Тилю).
- Усиление контроля над работой мышц тазового дна.
- Биологическая обратная связь — объективизация контроля над мышцами таза.
- Нейромодуляция.

Хирургическое вмешательство (используется очень редко, в тяжелых случаях):

- Денервация мочевого пузыря. Хирургическая перерезка нервов — открытая или эндоскопическая — цистолизис.
- Гидробужирование.
- Введение фенола.

- Введение ботулотоксина.
- Пластика мочевого пузыря.
- Энтероцистопластика (аугментация).
- Миэктомия детрузора (аутоаугментация).

Минимальные вмешательства:

- Ботулинический токсин (инъекции ботокса).

Медикаментозная терапия ГАМП

Фармакотерапия — основа лечения.

Первой линией фармакотерапии ГАМП были и остаются на сегодняшний день антихолинергические препараты (М-холинолитики) (2nd International Consultation on Incontinence, 2002).

Антихолинергические препараты остаются первой линией фармакологической терапии при ГАМП. Это единственное лечение с не вызывающей сомнения эффективностью (K-E. Andersson. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. THE LANCET Neurology I, 2004).

Показания для антихолинергических препаратов — ГАМП, а не недержание мочи!

- Недержание мочи может быть стрессовым, при котором антихолинергические препараты малоэффективны.
- Недержание при моносимптоматическом ночном энурезе плохо отвечает на монотерапию холинолитиками.
- При ГАМП может не быть недержания (и довольно часто!) — в этих случаях холинолитики должны применяться.

Побочные эффекты М-холинолитиков:

- сухость во рту (снижение секреции слюны слюнными железами);
- тахикардия;
- когнитивные нарушения (снижение памяти);
- нарушения зрения (действие на цилиарную мышцу);
- запор.

Одни и те же рецепторы расположены в разных органах (например, М3 — детрузор и слюнные железы, кишечник, цилиарная мышца), поэтому избежать побочных эффектов М-холинолитиков практически невозможно.

Основными современным препаратами для коррекции СНМП на фоне ГАМП являются:

- Оксибутинин (Дриптан), который назначается по 5 мг 2–3 раза в сутки в зависимости от выраженности симптомов (допускается титрация дозы). Препарат разрешен для применения у детей старше 5 лет.
- Толтеродин (Детрузитол), который назначается в стандартной дозе по 2 мг 2 раза в сутки.
- Троспия хлорид (Спазмекс), который выпускается в дозировке 5 мг (для пожилых пациентов и детей старше 12 лет) и 15 мг (для молодых пациентов). Назначается 3 раза в сутки.
- Солифенацин (Везикар) по 5 мг однократно в сутки, при необходимости доза может быть повышена до 10 мг.

Лечение М-холинолитиками должно носить длительный характер и продолжаться в идеале чем дольше, тем лучше. По крайней мере первый курс терапии должен быть не менее 3–4 мес. Механизм действия всех этих препаратов — прямое спазмолитическое действие на детрузор в сочетании с блокадой М-холинорецепторов детрузора. Лече-

ние ГАМП М-холинолитиками носит симптоматический характер, т.е. СНМП будут корректироваться до тех пор, пока пациент принимает препарат. После отмены препарата, которая должна осуществляться постепенно, эффект сохраняется в среднем 6–8 мес. По истечении этого срока в большинстве случаев возникает необходимость повторного курса терапии.

Чрезвычайно важно в начале лечения объяснить пациенту механизм действия препарата, а также информировать о необходимости формирования нового стереотипа мочеиспускания на фоне его приема. Эта методика получила название «мочеиспускание по расписанию». Во многих случаях проблема ГАМП сводится к невозможности контролировать мочеиспускание при императивном позыве. На фоне приема М-холинолитиков за счет улучшения функции наполнения мочевого пузыря императивность мочеиспускания уменьшается, что позволяет пациенту осуществлять мочеиспускание не сразу, а спустя некоторое время. Поэтому пациенту рекомендуют в процессе лечения сознательно увеличивать интервалы между позывом и мочеиспусканием, что позволяет за 3–4 месяца терапии создать новый рефлекс на удержание мочи. Такой прием позволяет после отмены препарата надеяться на адекватный собственный ритм спонтанных суточных мочеиспусканий, что уменьшает частоту и выраженность эпизодов ургентного недержания мочи и повышает качество жизни пациента.

Во многих случаях после основного курса непрерывной терапии больным рекомендуется профилактический прием М-холинолитиков постоянно либо в меньших дозах и кратности приема, либо «по требованию», ситуационно, в зависимости от планируемого вида активности (например, перед походом в кино или на рынок, в долгую поездку и т.д.). Такой подход, по нашему мнению, обеспечивает более высокий уровень качества жизни пациента и повышает его социальную, сексуальную и бытовую адаптацию.

Противопоказания для М-холинолитиков:

- закрытоугольная глаукома,
- тяжелый язвенный колит,
- беременность,
- лактация,
- миастения,
- тяжелые нарушения функции почек и печени,
- мегаколон,
- привычные запоры,
- инфравезикальная обструкция средней и значительной степени выраженности (например, при ДГП).

Определенные трудности в лечении представляет ГАМП у больных с ДГП. У ряда мужчин с СНМП на фоне ДГП в клинической картине заболевания превалируют ирритативные симптомы (симптомы раздражения), которые заключаются в учащении дневного и ночного мочеиспускания, императивных позывах к мочеиспусканию, недержании мочи, связанным с императивным позывом (императивное недержание). Отсутствие клинического эффекта от α_1-адреноблокаторов у больных ДГП может косвенно свидетельствовать о наличии у них ГАМП. В этом случае следует попробовать терапию М-холинолитиками, но под строгим контролем остаточной мочи. Мы считаем, что при наличии остаточной мочи не более 50 мл у больного с ирритативной симптоматикой на фоне ДГП и МОСМ при проведении урофлоуметрии не менее 10 мл/с (слабо выраженные признаки инфравезикальной обструкции) следует проводить комбинированную терапию СНМП с применением α_1-адреноблокаторов

и М-холинолитиков («медикаментозное моделирование мочеиспускания»). Такая терапия во многих случаях оказывается эффективной и не усугубляет явления инфравезикальной обструкции. Лишь при увеличении объема остаточной мочи более 100 мл следует отказаться от дальнейшего лечения М-холинолитиками, решать вопрос об оперативном лечении ДГП, а в послеоперационном периоде возобновлять терапию в индивидуальных дозах и режимах.

По статистике, признаки вторичного ГАМП на фоне инфравезикальной обструкции у больных ДГП наблюдаются в 30–40% случаев. Вот почему очень важно помнить о том, что ирритативные симптомы у этой категории пациентов могут быть обусловлены не только гиперактивностью α_1-адренорецепторов шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры, но и повышением чувствительности миоцитов детрузора к ацетилхолину, что возникает при длительной инфравезикальной обструкции по причине гипертрофии последнего, ведущей к ишемии стенки мочевого пузыря и практически к ее денервации. Единственным методом выявления вторичного ГАМП у этой категории пациентов является комплексное уродинамическое исследование, в идеале проводимое в диапазоне «амбулаторного мониторинга», т.е. в привычной для пациента обстановке повседневной жизни. К сожалению, на практике это исследование в большинстве случаев недоступно по причине экономической ситуации в стране и дороговизны подобного уродинамического оборудования для большинства ЛПУ России.

Непростая в клиническом смысле ситуация может возникнуть при наличии смешанных ирритативных симптомов у пациента с ДГП средних (30–60 см³ по УЗИ) или больших (более 60 см³ по УЗИ) размеров, когда монотерапия α_1-адреноблокаторами не приносит ожидаемых результатов. Пациентам, имеющим риск прогрессирования ДГП (симптомы средней и тяжелой степени, объем простаты ≥ 30 см³, ПСА ≥ 1,5 нг/мл), необходимо назначение ингибиторов 5α-редуктазы с целью профилактики осложнений ДГП и предотвращения прогрессирования заболевания. При отказе пациента от оперативной ликвидации инфравезикальной обструкции или наличии противопоказаний к операции мы считаем оправданным решать вопрос о комбинированной медикаментозной терапии, в состав которой следует включать не только α_1-адреноблокаторы и М-холинолитики, но обязательно и препараты из группы ингибиторов 5α-редуктазы. Их эффективность доказана в многочисленных четырехлетних рандомизированных исследованиях именно при средних и особенно больших размерах ДГП (Винаров А.З. и соавт., 2004; Лопаткин Н.А. и соавт., 2007). Только они способны оказывать патогенетическое действие на гиперплазированную простату. Важным условием реализации подобной медикаментозной комбинации является безопасность простаты с точки зрения онкологии, так как эти препараты снижают уровень сывороточного ПСА (в течение 6 мес. лечения уровень ПСА снижается на 50%). Поэтому при интерпретации результатов исследования сывороточного ПСА у мужчин, получающих терапию ингибиторами 5α-редуктазы, полученный результат уровня ПСА следует умножать на два и лишь затем сравнивать его с нормативами мужчин, не получающих подобной терапии. Учитывая данные последних исследований можно говорить о том, прием 5α-редуктазы не затрудняет своевременную диагно-

стику рака простаты. Более того, в этой ситуации повышается эффективность определения уровня ПСА для диагностики рака простаты, в том числе высокой градации.

Еще одним непременным условием терапии данной группой препаратов является длительность терапии, которая должна продолжаться не менее 6–12 месяцев, а в идеале — пожизненно. Очень перспективен сегодня двойной ингибитор 5α-редуктазы типов I и II дутастерид (Аводарт), который назначается однократно в дозе 0,5 мг/сут перорально. Данный препарат приводит к уменьшению объема простаты уже после первого месяца лечения, а при длительном приеме этот показатель понижается на 27 % и более по сравнению с исходным. При этом снижается риск развития острой задержки мочи на 57 % и необходимость в оперативном лечении на 48% по сравнению с плацебо через 2 года лечения (Лопаткин Н.А. и соавт., 2007). Сегодня Аводарт является ведущим препаратом из группы ингибиторов 5α-редуктазы, который при соблюдении показаний к назначению демонстрирует высокую эффективность и превосходный комплаенс терапии у большинства пациентов.

Жизнь коротка, путь искусства долог, удобный случай скоропреходящ, опыт обманчив, суждение трудно. Поэтому не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности.

Гиппократ
(460-377 гг. до н.э.)

На основе материалов Европейской ассоциации урологов (EAU), 2006

XX Инфекции мочевых путей и половых органов

Инфекции мочевыводящих путей представляют серьезную проблему здоровья вследствие своей большой распространенности. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инфицирование мочевой системы чаще всего происходит по восходящему пути проникновения микроорганизмов по мочеиспускательному каналу, особенно это касается кишечной флоры (кишечная палочка и другие энтеробактерии). Это объясняет факт более частого развития ИМП у женщин по сравнению с мужчинами, а также повышенный риск развития инфекции вследствие катетеризации или инструментальных методов исследования.

Классификация инфекций мочевых путей и мужской половой системы

Для практических клинических целей инфекции мочевыводящих путей и мужской

половой системы классифицируются в соответствии с превалирующими клиническими симптомами.

- Неосложненные инфекции нижних мочевых путей (цистит).
- Неосложненный пиелонефрит.
- Осложненные ИМП с пиелонефритом или без него.
- Уросепсис.
- Уретрит.
- Простатит, эпидидимит, орхит.

Разделение ИМП на *осложненные* и *неосложненные* имеет принципиальное тактическое значение. Обычно осложненными ИМП считаются инфекции, развивающиеся у больных при обструктивных изменениях в верхних и нижних мочевых путях после операций на органах мочеполовой системы или инвазивных методов исследования; а также при соматической патологии, существенно влияющей на течение ИМП (сахарный диабет, серповидноклеточная анемия, тяжелые нарушения функции печени и почек, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния).

Классификация простатитов в соответствии с NIH (Национальный институт здоровья США):

I. Острый бактериальный простатит (ОБП).
II. Хронический бактериальный простатит (ХБП).
III. Синдром хронической тазовой боли.
   А. Воспалительный синдром хронической тазовой боли (лейкоциты в секрете простаты/пузырной пробе мочи /сперме).
   Б. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли (нет лейкоцитов в секрете простаты).
IV. Асимптоматический воспалительный простатит (гистологический простатит).

Диагностика инфекций мочевых путей

Анамнез, физикальное обследование и анализы мочи методом полосок, включающим определение лейкоцитов, эритроцитов, а также нитритный тест, являются рекомендованными рутинными методами диагностики ИМП.

В случае подозрения на **пиелонефрит** необходимо исследование верхних мочевых путей для исключения обструкции верхних мочевых путей или мочекаменной болезни (УЗИ и/или лучевые методы диагностики).

У пациентов с подозрением на **простатит** следует проводить дифференциальную диагностику между бактериальным простатитом и синдромом хронической тазовой боли при помощи четырехстаканной пробы мочи по Мирзу—Стейми (Meares—Stamey), если исключены острая ИМП и венерические заболевания.

Бактериурия у мужчин определяется как значимая при наличии в образце средней порции мочи более 10^4 КОЕ/мл патогенных микроорганизмов.

В образце мочи, полученной при надлобковой пункции мочевого пузыря, любой уровень бактериурии является значимым.

Асимптоматическая бактериурия у мужчин диагностируется при выявлении одного и того же вида уропатогенов в титре более 10^5 КОЕ/мл при двукратном заборе мочи, взятой с интервалом более 24 часов при условии отсутствия каких-либо симптомов ИМП (табл. 20.1).

Пиурия у мужчин определяется при наличии более 10 лейкоцитов в поле зрения при исследовании центрифугата осадка мочи при 400-кратном увеличении микроскопа. Для рутинных исследований может быть применен метод погружения полосок для теста

Таблица 20.1

Бактериологические критерии диагноза инфекций мочевыводящих путей (МВП) (EAU, 2006)

Диагноз	Количество бактерий, КОЕ/мл	
	раньше	2006 г.
Острый цистит	≥ 10^5	≥ 10^3
Острый неосложненный пиелонефрит у женщин	≥ 10^4	≥ 10^4
Осложненная инфекция МВП		
женщины	≥ 10^4	≥ 10^5
мужчины	≥ 10^3	≥ 10^4
из катетера	≥ 10^5	≥ 10^4
Бессимптомная бактериурия	≥ 10^5	≥ 10^5

определения лейкоцитарной эстеразы, гемоглобина и, возможно, нитритной реакции.

Уретрит характеризуется болезненным мочеиспусканием и гнойными выделениями.

Лечение инфекций мочевых путей

Лечение ИМП зависит от этиологического фактора, а также от ее клинического варианта (осложненная или неосложненная).

Если диагноз неосложненной ИМП может предполагать проведение эмпирической антимикробной терапии, то при осложненных ИМП ввиду непредсказуемости микробного пейзажа мочи такое лечение неэффективно, оно планируется с учетом результатов бактериологического исследования мочи в динамике. Особенно это касается ИМП у больных сахарным диабетом, при внутрибольничных ИМП, у больных с иммунодефицитами. При катетер-ассоциированной ИМП у стомированных урологических больных проведение антимикробной терапии не только безуспешно, но и нецелесообразно с учетом особенностей и высокой антибиотикорезистентности возбудителей в формирующихся на поверхности катетеров и стом «микрофильмов» (биопленок), что не позволяет современным антибиотикам проникать в очаг фиксации уропатогена (Рекомендации EAU, 2006). Как правило, в большинстве случаев при удалении дренажей из мочевых путей ИМП разрешается самостоятельно без какого-либо дополнительного лечения. Следует помнить, что при катетер-ассоциированных ИМП большой удельный вес в структуре возбудителей занимают грибы рода *Candida*. С учетом этого условия необходимо планировать и проведение антимикробной терапии, включая в комплексную антибактериальную терапию противогрибковые препараты.

Тем не менее, известно, что острые ИМП чаще всего вызываются одним возбудителем, среди которых преобладает *Escherichia coli* (до 80%), *Staphylococcus saprophyticus* (15–20%), реже встречаются другие представители семейства энтеробактерий. Однако в последние годы в Европе и России в этиологической структуре ИМП увеличивается удельный вес *Enterococcus faecalis*, на долю которого приходится до 15% случаев ИМП (Яковлев С.В. и соавт., 2005; Сидоренко С.В., 2006). Превалирующее еще 5–10 лет назад значение кишечной палочки как основного возбудителя ИМП в настоящее

время несколько уменьшилось. При хронических ИМП терапия должна базироваться исключительно на данных бактериологического мониторинга мочи. Эмпирическая терапия хронических ИМП не имеет права на существование.

Наиболее частые возбудители, антимикробные препараты и длительность лечения представлены в табл. 20.2. Пациентам с рецидивирующими ИМП может быть рекомендовано профилактическое лечение.

Актуальной проблемой современной антимикробной химиотерапии ИМП является формирование резистентности уропатогенов к применяемым лекарственным препаратам. Это оказывает влияние на программы антимикробной терапии в каждом конкретном регионе, где чувствительность и резистентность микроорганизмов, вызывающих ИМП, отличается от показателей соседнего. Поэтому при планировании антимикробной терапии необходимо учитывать местные региональные данные о характере основных уропатогенов. Общеевропейские и российские особенности антибиотикорезистентности уропатогенов представлены ниже (табл. 20.3, рис. 20.1).

Особые ситуации:

- *Острая неосложненная ИМП у молодых мужчин.* Лечение длится не менее 7 дней.
- *ИМП при сахарном диабете и почечной недостаточности.* После основного лечения может быть рекомендован профилактический режим.
- *Осложненные ИМП вследствие урологических нарушений.* При наличии микробных агентов лечение должно осуществляться по результатам исследования уринокультуры, если это возможно.
- *Септический синдром в урологии (уросепсис).* У пациентов с ИМП может развиваться уросепсис. Ранние признаки системного воспалительного ответа (лихорадка или гипертермия, тахикардия, тахипноэ, гипотензия, олигурия, лейкопения) должны быть распознаны

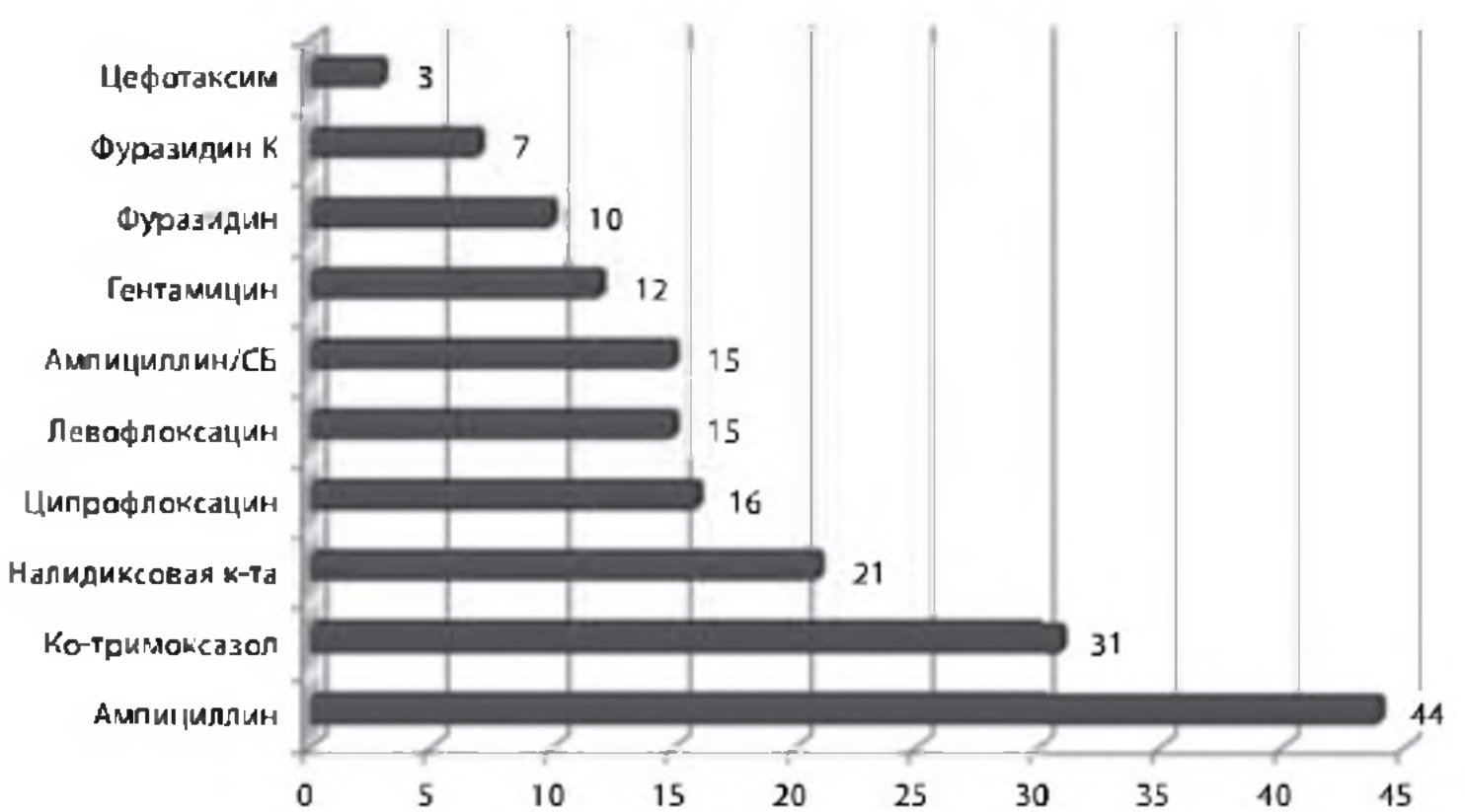


Рис. 20.1. Антибиотикорезистентность *E. coli* в России (Сидоренко С. В., Иванов Д. В., 2005)

Таблица 20.2

Рекомендации по антимикробной терапии в урологии

Диагноз	Наиболее часто встречающиеся патогены	Начальная эмпирическая антибактериальная терапия	Длительность терапии
Цистит острый, неосложненный	*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*	Триметоприм/сульфаметоксазол	3 дня
		Фторхинолоны	3 дня
		Альтернатива:	
		Фосфомицина трометамол	Однократно
		Пивмециллинам	7 дней
		Нитрофурантоин	7 дней
Пиелонефрит острый, неосложненный	*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Другие энтеробактерии. *Staphylococcus spp.*	Фторхинолоны. Цефалоспорины II–IIIa поколения	7–10 дней
		Альтернатива:	
		Ингибитор-защищенные аминопенициллины. Аминогликозиды	7–10 дней
Осложненные ИМП. Нозокомиальные ИМП. Пиелонефрит острый, осложненный	*E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* Другие энтеробактерии. *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*	Фторхинолоны. Ингибитор-защищенные аминопенициллины. Цефалоспорины II–IIIa поколения. Аминогликозиды. В случае неудачи начальной терапии в течение 1–3 дней или клинически тяжелых случаях: Антисинегнойные препараты – фторхинолоны, если они прежде не использовались. Ациламинопенициллин, цефалоспорины IIIb поколения. Карбапенем + аминогликозид. При кандидозной инфекции: Флуконазол, Амфотерицин В	Весь период лихорадки и еще 3–5 дней после улучшения

Продолжение таблицы 20.2

Диагноз	Наиболее часто встречающиеся патогены	Начальная эмпирическая антибактериальная терапия	Длительность терапии
Простатит острый, хронический. Эпидидимит острый	*E. coli*. Другие энтеробактерии. *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*	Фторхинолоны. **Альтернатива при остром бактериальном простатите:** цефалоспорины II–IIIa/b поколения. При инфекции, вызванной хламидиями и уреаплазмами: доксициклин, макролиды	Острый процесс – 2 недели. Хронический процесс – 4–6 недель и дольше
Уросепсис	*E. coli*. Другие энтеробактерии. Мультирезистентные патогены: *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*	Цефалоспорины II–IIIa/b поколения. Фторхинолоны. Антисинегнойные препараты: ациламинопенициллин, карбапенемы, аминогликозиды	Весь период лихорадки и еще 3–5 дней после улучшения

Таблица 20.3

Особенности современной антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов *E. coli* в Европе

(Kahlmeter G. JAC 2003;51:69–76; Gupta K., e.a. Ann Intern Med 2001;135:41–50)

Уровень устойчивости	Антибиотики
Высокий уровень устойчивости	Ампициллин (> 30 %) Ко-тримоксазол (20–30 %) Нефторированные хинолоны (5–27 %)
Увеличение устойчивости в некоторых странах	Фторхинолоны (до 15 %) Амоксициллин/клавуланат (до 9 %)
Минимальный уровень устойчивости (2–5 %)	Цефалоспорины III поколения Гентамицин Нитрофураны Фосфомицин

как первые признаки возможной полиорганной недостаточности. В дополнение к антимикробной терапии необходима терапия по поддержанию жизненных функций организма и участие в лечении специалистов по интенсивной терапии. Любая обструкция мочевых путей должна быть дренирована.

Уретрит

Симптоматически уретрит характеризуется альгурией и гнойными выделениями (рис. 20.2).

Диагностика

Проводится окрашивание по Граму отделяемого из мочеиспускательного канала. Нахождение в образце более 5 лейкоцитов в поле зрения в высококонтрастном поле (× 1000), а также гонококков (грамотрицательные диплококки) определяется как гнойный уретрит. Диагностически значимым является положительный тест на лейкоцитарную эстеразу или более 10 лейкоцитов при увеличении 1 × 400 в первой порции образца мочи.

Рис. 20.2. Гнойные выделения из мочеиспускательного канала при остром уретрите

Простатит

Лечение

- Острый бактериальный простатит может быть серьезной инфекцией и потребовать назначения высоких доз антибактериальных средств, таких, как аминогликозиды и дериваты пенициллина или цефалоспорины III поколения вплоть до нормализации состояния пациента. В менее тяжелых случаях можно назначить фторхинолоны перорально на срок не менее 10 дней.
- При хронических бактериальных простатитах и воспалительном синдроме хронической тазовой боли в течение 2 недель после постановки диагноза перорально назначаются фторхинолоны или триметоприм. После переоценки данных терапии антибактериальное лечение продолжается только в том случае, если было доказано наличие микробного агента в культуре или отмечается положительный клинический эффект от лечения. Общая длительность курса антибактериальной терапии может достигать 4–6 недель.

Комбинация антибиотиков и α-адреноблокаторов

Уродинамические исследования продемонстрировали повышение уретрального давления закрытия у больных хроническим простатитом. Сообщается о более эффективном лечении случаев синдрома хронической тазовой боли при одновременном назначении α-адреноблокаторов и антибиотиков. Такого мнения придерживаются многие урологи.

Хирургическое лечение

В целом, хирургическое лечение простатитов применимо лишь к пациентам, требующим дренирования простаты при ее абсцессе.

Эпидидимит, орхит

Большинство случаев эпидидимитов вызвано уропатогенами. Обструкция выходного отверстия мочевого пузыря и урогенитальные нарушения являются факторами риска данного вида инфекции (рис. 20.3 и 20.4).

Рис. 20.3. Эхографическая картина орхита (неоднородность структуры яичка, утолщение белочной оболочки)

Рис. 20.4. Эхографическая картина эпидидимита (неоднородность и утолщение головки придатка)

Лечение

Перед началом антибактериальной терапии необходимо провести микробиологические исследования мазка из мочеиспускательного канала или первой порции мочи. Первой линией терапии должны быть фторхинолоны (например, офлоксацин, левофлоксацин), которые активны в отношении хламидий и хорошо проникают в ткани мочеполового тракта. В случае доказанной в ходе исследования этиологической роли *Chlamydia trachomatis* лечение можно продолжить назначением доксициклина 200 мг/сут на срок не менее 2 недель.

Макролиды могут быть альтернативными препаратами. В случае хламидийной инфекции необходимо одновременное лечение полового партнера.

Любые знания со временем устаревают, но есть две области, где это происходит с ошеломляющей быстротой, — это биология и медицина. Ни один человек не может прочесть и усвоить все то, что ежегодно пишется по этим темам. Нужно научиться выделять тот относительно небольшой объем сведений, которые действительно заслуживают внимания...

Общая врачебная практика по Джону Нобелю

XXI

Опухоли мочеполовой системы у мужчин

Рекомендации по диагностике и лечению рака почки

Рак почки характеризуется постоянным ростом заболеваемости у лиц старше 50 лет, превалированием в структуре заболеваемости мужчин по сравнению с женщинами и наивысшим пиком заболеваемости между 6-й и 7-й декадами жизни. На сегодняшний день точно не известны общие факторы риска развития рака почки, но в эпидемиологических исследованиях подчеркивается роль курения, ожирения или контакта с тяжелыми металлами (кадмий) как возможных факторов развития рака почки.

Диагностика

Клинические признаки и симптомы рака почки:

- Гематурия.
- Боли в пояснице.
- Наличие объемного образования в животе.
- Усталость.
- Потеря веса.
- Лихорадка, не связанная с инфекцией.
- Отеки ног.

Часто диагноз устанавливается на основании абдоминального УЗИ, предпринятого по другому поводу.

Стандартные лучевые методики:

- КТ брюшной полости с контрастным усилением или без него (обеспечивает документированность рака почки и дает информацию о функции и строении контралатеральной почки) (рис. 21.1).

Дополнительные диагностические процедуры:

- МРТ.
- Ангиография и тонкоигольчатая биопсия имеют небольшое значение, но могут применяться в некоторых случаях.

В случаях гематурии должна быть исключена опухоль мочеполовой системы.

Наиболее распространенные **лабораторные параметры:**

- Гемоглобин и скорость оседания эритроцитов: прогноз.
- Креатинин: суммарная функция почек.
- Щелочная фосфатаза: метастазы в печень, кости.
- В предоперационное обследование часто включают исследование уровня кальция, поскольку он ассоциируется с паранеопластическими процессами, которые клинически могут не проявляться.

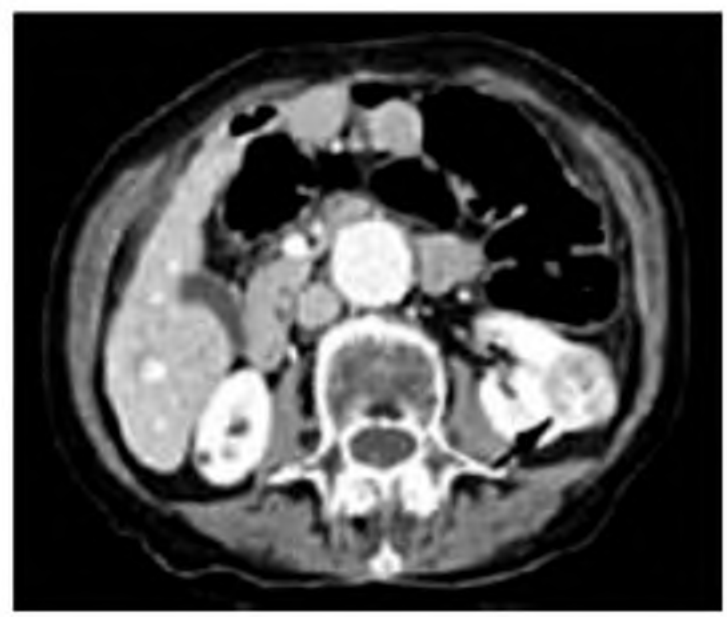


Рис. 21.1. Опухоль левой почки (компьютерная томограмма, опухолевый узел указан стрелкой)

Классификация рака почки

Классификация рака почки по системе TNM представлена в табл. 21.1.

Классификация по Робсону (1969) широко используется, и соотношения между ней и классификацией TNM следующие:

- Стадия I по Робсону = T1–2.
- Стадия II по Робсону = T3a.
- Стадия IIIa по Робсону = T3b–c.
- Стадия IVa по Робсону = T4.
- Стадия IIIb по Робсону = N1–2.
- Стадия IVb по Робсону = M1.

Традиционно рак почки классифицируется в соответствии с ядерной или клеточной морфологией. Новые морфологические, цитогенетические и молекулярные исследования позволили определить 5 типов опухоли:

- светлоклеточные опухоли — 60–85 %;
- хромофильные опухоли — 7–14 %;
- хромофобные опухоли — 4–10 %;
- онкоцитарные опухоли — 2–5 %;
- рак из собирательных трубочек — 1–2 %.

Лечение

Хирургическое лечение является главным методом лечения рака почки, дающее реальный шанс излечения заболевания. Шансы радикальности хирургического лечения зависят от стадии (прежде всего) и дифференцировки (во вторую очередь). Стандартной хирургической методикой является радикальная нефрэктомия, включая фасцию Герота. Нет никакой возможности для оценки определенного хирургического подхода.

В избранных случаях малого (менее 4 см) опухолевого поражения может

Таблица 21.1

Классификация рака почки по системе TNM

Первичная опухоль (T)	
Tx	Размеры опухоли оценить невозможно
T0	Первичной опухоли нет
T1a	Опухоль диаметром до 4 см, ограниченная капсулой почки
T1b	Опухоль диаметром от 4 до 7 см, ограниченная капсулой почки
T2	Опухоль диаметром более 7 см, ограниченная капсулой почки
T3a	Опухоль прорастает в надпочечник или околопочечные ткани, но ограничена фасцией Герота
T3b	Опухоль прорастает в почечную вену или нижнюю полую вену под диафрагмой
T3c	Опухоль прорастает в нижнюю полую вену над диафрагмой
T4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота
Регионарные лимфоузлы (N)	
Nx	Состояние лимфоузлов оценить невозможно
N0	Метастазов в регионарные лимфоузлы нет
N1	Метастазы в одном регионарном лимфоузле
N2	Метастазы более чем в одном регионарном лимфоузле
Отдаленные метастазы (M)	
Mx	Невозможно выявить отдаленные метастазы
M0	Отдаленные метастазы не определяются
M1	Отдаленные метастазы выявлены

Систематизация по стадиям

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
	T3c	N0	M0
	T3c	N1	M0
IV	T4	N0	M0
	Любой вариант T	N2	M0
	Любой вариант T	Любой вариант N	M1

быть применена органосохраняющая хирургическая тактика.

- Химиотерапия: за исключением опухоли Вильмса у детей, рак почки является очень резистентным к химиотерапии.
- Лучевая терапия (в случаях метастазов в кости или головной мозг).
- Иммунотерапия — в стадии изучения, но результаты обнадеживающие.
- Экспериментальная терапия.

Наблюдение

Все стадии T.

- Первый визит через 4–6 нед. после операции. Обследование: физикальное, креатинин, гемоглобин. Необязательно: щелочная фосфатаза. Цель: исключить осложнения хирургического лечения. Установить функцию почки. Проверить степень восстановления после операционной кровопотери.

Стадии T1, T2.

- Визиты каждые 6 мес. в течение трех лет. Обследование физикальное. Необязательно: щелочная фосфатаза. Цель: исключить местный рецидив в лимфоузлы.
- Далее каждый год в течение 3–5 лет. Обследование: рентгенограмма грудной клетки. Необязательно: визуализация почки. Цель: исключить легочные метастазы и местный рецидив после органосохраняющей операции.

Стадии T3, T4:

- Каждые 6 мес. в течение первых трех лет. Обследование физикальное. Цель: исключить осложнения и рецидивы в зоне операции и лимфоузлах.
- Далее каждый год в сроки от 3 до 10 лет. Обследование: рентгенограмма легких, ретроперитонеальная визуализация. Цель: выявление местного рецидива, контралатеральных метастазов или опухолевого роста.

Рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии простаты (EAU, 2005)

Доброкачественная гиперплазия простаты — наиболее частая доброкачественная опухоль у мужчин. ДГП является медицинской проблемой, четко связанной с возрастом. Она не представляет угрозы для жизни, но характерные для нее СНМП снижают качество жизни пациентов. Доставляющие беспокойство СНМП наблюдаются у 30% мужчин в возрасте старше 65 лет.

Эпидемиологическая распространенность клинически значимой ДГП является сложной задачей для изучения и остается неизвестной. Вместе с тем, известно, что первые симптомы ДГП в виде ноктурии отмечаются примерно у 10% мужчин уже после 40 лет. С возрастом частота гистологической и клинически значимой ДГП увеличивается.

По данным статистики, средняя частота обращаемости мужчин к урологу по поводу ДГП составляет 137 человек на 100 000 мужского населения. Таким образом, ДГП представляет собой наиболее часто встречающуюся возрастную патологию мочеполовой системы, которая существенно влияет на качество жизни мужчины.

Этиология ДГП мультифакториальная. Важными факторами в оценке развития заболевания являются возраст, уровень ПСА и объем простаты. На основании многочисленных данных эпидемиологических и долгосрочных клинических рандомизированных исследований ДГП рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание. Доказанными факторами риска прогрессирования ДГП являются возраст, уровень ПСА ≥ 1,5 нг/мл, объем простаты ≥ 30 см3 и симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей средней и тяжелой степени. Вместе с тем, на основе этих факторов может быть определена группа пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания, которым можно рекомендовать раннее профилактическое лечение.

В настоящее время активно дискутируется вопрос о целесообразности профилактической терапии ДГП. Есть работы, показывающие эффективность такого подхода.

Тем не менее, необходимость хирургического лечения ДГП увеличивается с возрастом и с увеличением степени выраженности симптомов. Прогностическими факторами, вероятно, являются ноктурия и изменения потока струи мочи (урофлоуметрия).

Диагностика ДГП

Точная и ранняя диагностика ДГП позволяет получить лучшие результаты лечения и предопределяет выбор метода лечения.

В рекомендациях по диагностике ДГП (Европейская ассоциация урологов, 2007) все методы принято делить на рекомендуемые, факультативные и нерекомендуемые.

Рекомендуемые методы исследования ДГП (проводятся во всех случаях диагностики ДГП):

1. **Сбор анамнеза.** При сборе анамнеза следует уточнить длительность имеющихся СНМП, их эволюцию, проводилось или проводится ли в настоящее время какое-либо лечение, оценивается ли его переносимость, комплаентность, эффективность. Необходимо выяснить другие возможные причины СНМП (патология позвоночника, головного и спинного мозга, сахарный диабет, несахарный диабет, почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность и т.д.). Оценивается также общесоматический статус пациента.
2. **Сбор жалоб и оценка симптоматики** проводится с использованием специальных анкет-опросников, позволяющих систематизировать имеющиеся СНМП. Среди всех различных систем оценки выраженности симптомов рекомендуется применение опросника IPSS-QOL как наиболее широко применяемого метода оценки симптомов при заболеваниях простаты (см. гл. 2 «Алгоритмы обследования мужчины»). На основании суммарного балла симптомов пациент может быть отнесен к одной из трех групп: с мягкой симптоматикой (0–7 баллов, чаще всего требуется динамическое наблюдение), с умеренной симптоматикой (8–19 баллов, чаще всего требуется консервативное лечение) и с выраженной симптоматикой (20–35 баллов, как правило, это кандидаты на оперативное лечение при неэффективности медикаментозного).
3. **Пальцевое ректальное исследование простаты и семенных пузырьков** остается, несмотря на современные методы визуализации простаты, важным элементом обязательного обследования больного с СНМП на фоне ДГП. Он прост, доступен и позволяет опытному клиницисту провести первичную дифференциальную диагностику между ДГП, раком простаты и простатитом, что предопределяет дальнейшую схему обследования.
4. **Общий анализ мочи** выполняется всем пациентам для выявления признаков мочевой инфекции.
5. При обследовании пациентов с СНМП минимальным и обязательным требованием является также **изучение функции верхних мочевых путей** путем определения уровня креатинина крови.
6. **Анализ крови на ПСА** позволяет проводить дифференциальную диагностику между ДГП и раком простаты.
7. **Урофлоуметрия** — неинвазивный скрининг-метод оценки суммарной функции опорожнения мочевого пузыря. Метод прост, физиологичен, выполняется в условиях естественного наполнения мочевого пузыря. Для повышения достоверности результатов урофлоуметрии рекомендуется выполнение ее не менее 2 раз при эффективном объеме мочеиспу-

скания на менее 150–200 мл, что не всегда возможно, например, при наличии у пациента выраженных императивных симптомов. Наиболее информативным является показатель МОСМ, в норме составляющий у мужчин более 15 мл/с. При явлениях инфравезикальной обструкции этот показатель закономерно снижается. Умеренным снижением МОСМ считается показатель 10–15 мл/с, а при МОСМ менее 10 мл/с диагностируются значительные нарушения опорожнения. В норме урофлоуметрограмма имеет вид перевернутого колокола, причем фаза подъема МОСМ составляет не более $^1/_3$ от всего времени мочеиспускания. При инфравезикальной обструкции на фоне ДГП на графиках удлиняется фаза достижения МОСМ, удлиняется время мочеиспускания, кривая потока мочи становится пологой. При стриктуре мочеиспускательного канала МОСМ не достигает своего нормального значения, а кривая потока струи мочи имеет вид линии, почти параллельной оси времени мочеиспускания, «плато» (рис. 21.2).

В то же время по урофлоуметрии невозможно раздельно оценить функцию детрузора и степень внутриуретрального сопротивления, иными словами, при снижении МОСМ только по результатам урофлоуметрии нельзя определить за счет каких механизмов развивается это снижение: уменьшения силы сокращения детрузора (гипотония, атония) или большого внутриуретрального сопротивления на выходе за счет инфравезикальной обструкции.

Факультативные методы исследования (не требуются на начальном этапе обследования, но могут оказаться полезными при планировании тактики ведения больного).

1. **Исследование «давление-поток»** имеет особое значение при наличии СНМП у больных с патологией нервной системы и увеличенной простатой. Оно позволяет определить вклад имеющихся нейрогенных расстройств в симптоматику ДГП. Это исследование — единственный способ отделить мужчин с низкой МОСМ вследствие нарушения функции детрузора от пациентов

Рис. 21.2. Кривые потока мочи в норме и при инфравезикальной обструкции различного генеза:
1 – нормальный вид кривой потока мочи;
2 – кривая потока мочи при ДГП;
3 – кривая потока мочи при стриктуре мочеиспускательного канала

с истинной инфравезикальной обструкцией на фоне ДГП.

Исследование «давление-поток» должно проводиться у пациентов, которым впервые предложено хирургическое лечение, в следующих подгруппах:

a. Молодые пациенты (младше 50 лет).
b. Пожилые пациенты (старше 80 лет).
c. Объем остаточной мочи более 300 мл.
d. Максимальная скорость потока мочи более 15 мл/с.
e. Подозрение на нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря.
f. После радикальной тазовой хирургии.
g. После неуспешного инвазивного лечения ДГП

2. **Эндоскопия.** Рекомендуется проводить уретроцистоскопию для оценки размеров и формы простаты. Уретроцистоскопия показана пациентам с гематурией или подозрением на сопутствующие опухоли мочевого пузыря (по данным УЗИ или экскреторной урографии). Эндоскопические исследования рекомендованы во время проведения хирургического вмешательства для выявления другой патологии и оценки формы и размеров простаты, которые могут иметь влияние на выбор модальности лечения.
3. **Ультразвуковое определение остаточной мочи** является простым и надежным способом, дающим возможность выявить признаки нарушения функции детрузора. Наличие остаточной мочи является важным прогностическим фактором стратегии и тактики ведения больного с ДГП. Увеличение объема остаточной мочи на фоне специфического лечения указывает на его неэффективность, а при объеме остаточной мочи более 100 мл обсуждаются вопросы оперативной коррекции СНМП. В норме после мочеиспускания остается не более 10 мл мочи. Наличие остаточной мочи отражается значком R (мл) в формулировке диагноза ДГП по системе S L V R, где S — суммарный балл по шкале IPSS-QOL (0–35), L — индекс качества жизни по этой же шкале (0–6), V — объем простаты по УЗИ (см^3), R — объем остаточной мочи (мл).
4. **Диагностическая визуализация мочевых путей.** Визуализация простаты путем трансабдоминального УЗИ позволяет уточнить ее размеры, особенности роста ДГП, структуру простаты, выявить подозрительные очаги. Четкой зависимости между размером аденомы и характером и частотой дизурических явлений нет, однако размер железы имеет важное значение при выборе метода оперативного лечения. Визуализация простаты посредством ТРУЗИ позволяет проводить дифференциальную диагностику с раком простаты, склерозом простаты, выявлять среднюю долю, резистентную к медикаментозной терапии. Размер простаты необходимо оценивать при планировании открытой простатэктомии или ТУРП, а также при лечении финастеридом, что определяет тактику дальнейшего ведения больного.
5. **Заполнение дневника мочеиспусканий** в течение не менее 3 дней является полезной методикой общей оценки ритма суточных спонтанных мочеиспусканий и эпизодов императивного недержания мочи, равно как

и наличия и степени выраженности дневной и ночной полла-киурии.

Нерекомендуемые методы исследования (нет данных, подкрепляющих необходимость проведения следующих процедур):

1. Визуализация верхних мочевых путей посредством **экскреторной урографии**. Достигнут консенсус, что для визуализации почек и верхних мочевых путей достаточную информацию дает УЗИ. Экскреторная урография раньше широко применялась в диагностике ДГП для уточнения анатомо-функциональных изменений верхних мочевых путей. Но в настоящее время она не является рутинным методом исследования при ДГП и проводится лишь у отдельных категорий больных:
   - ИМП в анамнезе или наличие в настоящее время;
   - макро- и микрогематурия;
   - мочекаменная болезнь в анамнезе или наличие в настоящее время;
   - в анамнезе хирургические вмешательства на мочевых путях;
   - в анамнезе уротелиальные опухоли;
   - задержка мочи;
   - ретенционные изменения верхних мочевых путей на фоне ДГП (по результатам УЗИ).
2. **Цистометрия наполнения.**
3. **Ретроградная уретрография.**
4. **КТ** или **МРТ** не являются методами выбора при рутинном обследовании верхних мочевых путей у пожилых пациентов с СНМП.

Лечение ДГП

Цель лечения — облегчение СНМП, улучшение качества жизни пациентов, а также предотвращение осложнений, связанных с ДГП.

Основные методы лечения:

1. Выжидательная тактика, или динамическое наблюдение.
2. Медикаментозная терапия.
3. Хирургическое лечение.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение может быть рекомендовано пациентам с мягкими или умеренно-тяжелыми симптомами, которые не влияют или минимально влияют на качество жизни (0–7 баллов по шкале IPSS-QOL). Динамическое наблюдение подразумевает разъяснение пациенту сущности имеющихся у него симптомов, предупреждение его о необходимости внесения некоторых изменений в свою жизнь, обучение режиму мочеиспускания. Кроме того, проводится периодический мониторинг простаты с целью своевременного выявления необходимости начала специфической терапии.

Медикаментозная терапия

Этот метод лечения в связи с революционным прорывом в области фармакологии является сегодня наиболее популярным (до 70% пациентов с СНМП на фоне ДГП сегодня лечатся консервативно). Консервативная терапия ДГП прошла большую эволюцию, многие препараты (в частности, эстрогены) в настоящее время исключены из реестра терапии ДГП как устаревшие. Консервативная терапия назначается пациентам, не имеющим показаний к оперативному лечению, а также пациентам с противопоказаниями к оперативному лечению или нежеланием оперироваться. Она позволяет поддерживать достаточный уровень качества жизни, а также может уменьшить риск развития осложнений ДПГ: острой задержки мочи и оперативного вмешательства. Основными группами препаратов для лечения ДГП являются:

- α_1-адреноблокаторы,
- ингибиторы 5α-редуктазы,
- препараты растительного происхождения.

Прочие группы препаратов, ранее применявшихся для консервативной терапии ДГП, представленные леворином и мепартрицином, а также женскими половыми гормонами, в настоящее время представляют лишь исторический интерес. Комбинация препаратов из перечисленных выше основных трех групп повышает эффективность терапии ДГП.

Терапия **α_1-адреноблокаторами** является методом выбора для пациентов с умеренными и тяжелыми СНМП. Все α_1-адреноблокаторы (альфузозин, доксасозин, тамсулозин, теразозин) обладают схожей клинической эффективностью только при использовании в адекватных дозировках, при этом они несопоставимы в плане развития нежелательных реакций.

По механизму действия все α_1-адреноблокаторы обеспечивают снижение внутриуретрального сопротивления за счет блокады α_{1A}- и α_{1D}-адренорецепторов шейки мочевого пузыря и проксимальной части мочеиспускательного канала. Кроме того, доказано прямое влияние этих препаратов (в частности, для доксазозина) на мочепузырное кровообращение. Таким образом, эти препараты улучшают мочеиспускание не только за счет снижения статического компонента инфравезикальной обструкции, но и за счет улучшения кровоснабжения и биоэнергетики детрузора (Лоран О. Б. и соавт., 1998).

Следует отметить, что по воздействию на рецепторы мочеполового тракта все α_1-адреноблокаторы практически идентичны. Принимают эти препараты один раз в сутки. Отличия заключаются в воздействии на рецепторы сосудистой стенки, в результате чего при приеме так называемых «вазоактивных» препаратов чаще отмечается некоторое снижение уровня АД, которое может привести к ортостатическим реакциям гипотонического типа. Поэтому такие препараты (доксазозин, теразозин) требуют постепенной титрации дозы и принимаются на ночь. «Вазонеактивные» α_1-адреноблокаторы (тамсулозин, альфузозин) оказывают менее выраженное воздействие на сосудистый тонус, поэтому применяются утром и не требуют титрации дозы. Очень удобны в применении препараты последних поколений с медленным высвобождением действующего вещества. Например, такие лекарственные формы разработаны для тамсулозина. Окас (компания «Астеллас Фарма») является наиболее назначаемым α_1-адреноблокатором в мире.

Данная группа препаратов является сегодня «золотым стандартом» консервативной терапии ДГП и рекомендована к широкому применению. Эффективность терапии α_1-адреноблокаторами может быть оценена не ранее, чем через 2–4 недели с момента начала лечения.

В настоящее время эти препараты широко применяются как при плановой терапии ДГП, так и при острой задержке мочи на фоне кратковременной (3 суток) катетеризации мочевого пузыря. По имеющимся многочисленным данным последних лет, эффективность α_1-адреноблокаторов в лечении острой задержки мочи на фоне ДГП достигает 45–50% (Перепанова Т.С., Камалов А.А., 2003).

Основные противопоказания к назначению α_1-адреноблокаторов: тенденция к гипотонии, тяжелые нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы, нарушения ритма сердца, последствия ОНМК.

Ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид (Проскар), назначаемый

по 5 мг в сутки перорально, и **дутастерид** (Аводарт), назначаемый в дозе 0,5 мг в сутки перорально) применяются у пациентов, имеющих факторы риска прогрессирования заболевания: уровень ПСА > 1,5 нг/мл, объем простаты > 30 см3, СНМП средней и тяжелой степени.

Оба препарата уменьшают объем простаты и способны уменьшать риск прогрессирования ДГП. Двойной ингибитор 5α-редуктазы дутастерид, в отличие от финастерида, селективного ингибитора 5α-редуктазы типа II, обладает более мощным супрессивным и продолжительным воздействием на синтез дигидротестостерона. При назначении подобной терапии с пациентом следует обсудить ее длительность (не менее одного года), побочные эффекты, стоимость, особенности, связанные с диагностикой рака простаты.

Характерной особенностью терапии данными препаратами является ее достаточная длительность и систематичность, поэтому первые результаты лечения этими препаратами следует оценивать не ранее, чем через 4–6 месяцев с момента начала терапии.

Из числа обычно применяемых препаратов для консервативного лечения мужчин, страдающих ДГП, лишь 5α-редуктаза способна влиять на патологию, лежащую в основе заболевания.

Важным условием при использовании ингибиторов 5α-редуктазы является безопасность простаты с точки зрения онкологии, так как эти препараты снижают уровень сывороточного ПСА (в течение 6 мес. лечения уровень ПСА снижается на 50%). Поэтому при интерпретации результатов исследования сывороточного ПСА у мужчин, получающих терапию ингибиторами 5α-редуктазы, уровень ПСА следует умножать на два и только затем сравнивать его с нормативами мужчин, не получающих подобную терапии. Учитывая данные последних исследований можно говорить о том, что прием ингибиторов 5α-редуктазы не затрудняет своевременную диагностику рака простаты. Более того, в этой ситуации повышается эффективность теста ПСА для диагностики рака простаты, в том числе, высокой градации.

Очень перспективен сегодня двойной ингибитор 5α-редуктазы и типов I и II дутастерид (Аводарт), который назначается однократно в дозе 0,5 мг/сут перорально. Данный препарат приводит к уменьшению объема простаты уже после первого месяца лечения, а при длительном приеме этот показатель понижается на 27% и более по сравнению с исходным. При этом снижается риск развития острой задержки мочи на 57% и необходимость в оперативном лечении на 48% по сравнению с плацебо через 2 года лечения (Лопаткин Н.А. и соавт., 2007). Сегодня Аводарт является ведущим препаратом из группы ингибиторов 5α-редуктазы, который при соблюдении показаний к назначению демонстрирует высокую эффективность и превосходный комплаенс терапии у большинства пациентов.

Результаты недавно завершившегося исследования REDUCE продемонстрировали способность Аводарта снижать на 23% риск развития подтвержденного биопсией рака простаты у мужчин с повышенным риском развития заболевания без увеличения количества опухолей высокой градации.

Комбинированное лечение α_1-адреноблокаторами и ингибиторами 5α-редуктазы представляется более эффективным и дающим более стойкие результаты, чем монотерапия. Эти выводы следуют из результатов исследований MTOPS, в ходе которого

финастерид назначался в комбинации с доксазозином, а также COMBAT, где исследовалась комбинация дутастерида и тамсулозина.

Международное мультицентровое исследование COMBAT, исследующее долгосрочную эффективность комбинированной терапии дутастеридом (Аводартом) и тамсулозином у пациентов, имеющих риск прогрессирования заболевания, со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами и увеличенной простатой, впервые продемонстрировало значительное преимущество в улучшении симптомов при использовании комбинированной терапии по сравнению с монотерапией каждым препаратом в течение первых 12 месяцев лечения. Через 4 года применения комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином отмечено снижение риска развития острых задержек мочи или оперативного лечения на 65,8% по сравнению с монотерапией тамсулозином. Преимущество данной комбинации в отношении симптомов и скорости потока мочи также сохраняется на протяжении 4 лет лечения.

Различные и комплементарные механизмы действия ингибиторов 5α-редуктазы и α-адреноблокаторов — мощное, рациональное обоснование для комбинированной терапии. Вместе с тем, собственная клиническая практика показывает более высокую эффективность комбинированной терапии при лечении ДГП. По нашему мнению, она должна быть достаточно продолжительной, а с учетом длительности развития эффекта ингибиторов 5α-редуктазы ее следует проводить по крайней мере не менее 6–12 месяцев.

Растительные препараты не могут быть пока рекомендованы для лечения пациентов с СНМП на фоне ДГП, поскольку механизмы их действия остаются малоизученными. Тем не менее, для ряда растительных экстрактов, применяемых сегодня, декларируется угнетение пролиферации фибробластов, стимулированной фактором β-FGF, а также противовоспалительное и противоотечное действие. Пока что только для Таденана проведены рандомизированные исследования эффективности, показавшие возможность его назначения пациентам с мягкой симптоматикой ДГП, а также есть работы по возможности его длительного применения в качестве профилактического средства, тормозящего развитие ДГП. Назначается он по 50 мг 2 раза в день или по 100 мг однократно в сутки курсами не менее 3–4 месяцев, желательно непрерывно или с перерывами между курсами не более 1 месяца (иначе теряется клинический эффект).

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является радикальным методом лечения ДГП. Методиками первой линии («золотым стандартом») хирургического лечения ДГП являются **трансуретральная инцизия простаты** (ТУИП) при объеме простаты менее 30 мл и без удаления средней доли, **трансуретральная резекция простаты** (ТУРП) при объеме железы 30–80 мл и **открытая простатэктомия** при объеме железы более 80 мл. Хирургическое лечение показано пациентам:

- при неэффективности консервативной терапии;
- отказывающимся от консервативной терапии и требующим активной тактики;
- с абсолютными показаниями к оперативному лечению (острая задержка мочи; ИМП, обусловленная ДГП; гематурия, обусловленная ДГП; почечная недостаточность, обусловленная ДГП; камни мочевого пузыря;

большой дивертикул мочевого пузыря).

Таким образом, хирургическое лечение (ТУРП, ТУИП, открытая простатэктомия) рекомендовано как лечение первой линии пациентам с осложненной ДГП (абсолютные показания к лечению) на фоне СНМП.

Трансуретральная электровапоризация простаты (ТУВП) — альтернатива ТУРП, особенно у пациентов большого риска с малой аденомой.

Различные виды лазерной хирургии обычно назначают пациентам высокого риска. Существенная послеоперационная смертность, неутешительные результаты и высокая стоимость в своей совокупности являются причиной недостаточно широкого применения в клинике лазеров. Они не рекомендуются как лечение первой линии пациентам с СНМП, но могут применяться в лечении пациентов в подгруппах высокого риска.

Гольмий-лазерная резекция простаты является обещающей новой технологией с результатами, сопоставимыми с таковыми при ТУРП и открытой простатэктомией.

Трансуретральная микроволновая термотерапия (ТУМТ) является приемлемой альтернативой ТУРП, особенно для желающих избежать хирургического лечения или тех, кто больше не отвечает на медикаментозное лечение. ТУМТ также подходит для пациентов группы высокого риска, имеющих рецидивирующие задержки мочи.

Трансуретральная игольная аблация простаты (ТУНА) назначается пациентам высокого риска, не подходящим для хирургического лечения.

Простатические стенты показаны лишь в качестве альтернативы катетеризации пациентам высокого риска, с рецидивирующей задержкой мочи, а также пациентам, которым не подходят другие виды хирургического вмешательства. Часто наблюдаются осложнения в виде солевой инкрустации, инфекции мочевой системы и болевого синдрома.

Новые методы (используются пока только в клинических испытаниях):

- Трансректальная HIFU-терапия (высокоинтенсивный фокусированный ультразвук).
- Химиоабляция простаты.
- Водоиндуцированная термотерапия (WIT — water-induced thermotherapy).
- Плазменная энергия в солевом растворе (Плазмакинетик).

Устаревшие методы:

- Баллонная дилатация мочеиспускательного канала.
- Трансректальная/трансуретральная гипертермия.

Наблюдение

Все пациенты, получающие лечение по поводу ДГП, нуждаются в наблюдении. Мероприятия по наблюдению зависят от назначенного и проводимого вида лечения (табл. 21.2).

Чрезвычайно важны повторные посещения пациента для оценки эффекта лечения и побочных эффектов терапии. Для выбора времени наблюдения можно использовать следующую схему (табл. 21.3).

Рекомендации по диагностике и лечению рака простаты

В настоящее время признано, что рак простаты является одной из главных медицинских проблем мужской популяции. По распространенности рак простаты занимает 2-е место после рака легких. Среди причин смерти у мужчин рак простаты составляет до 9 %.

Таблица 21.2

Рекомендованное наблюдение после лечения ДГП

Характер лечения	IPSS	Урофлоуметрия	Остаточная моча	Урокультура	Гистология
Динамическое наблюдение	+	+	+	–	–
Ингибиторы 5α-редуктазы	+	+	+	–	–
α_1-адреноблокаторы	+	+	+	–	–
Хирургическое лечение	+	+	+	+	+
Нехирургические методы	+	+	+	+	+

Таблица 21.3

Рекомендованные временные интервалы для наблюдения после лечения ДГП

Характер лечения	6 недель	12 недель	6 месяцев	Далее ежегодно
Динамическое наблюдение	–	–	+	+
Ингибиторы 5α-редуктазы	–	+	+	+
α_1-адреноблокаторы	+	–	+	+
Хирургическое лечение	+	+	+	+
Нехирургические методы	+	+	+	+

С увеличением продолжительности жизни мужчин наблюдается повышение частоты выявления и смертности от рака простаты. При этом в последние годы отмечается повышение выявляемости рака простаты.

Не считая возраста, первичными факторами риска являются наследственность, кроме того, клинические данные показывают, что экзогенные факторы могут оказывать большое влияние на риск развития рака простаты (раса, диета с высоким содержанием животных жиров, воздействие тяжелых металлов и т.д.).

Введение в практику метода определения ПСА сделало возможным диагностировать рак простаты на ранних стадиях, когда пациенты могут быть подвергнуты радикальному лечению. Однако если эффективные диагностические процедуры используются неселективно у пожилых мужчин с короткой продолжительностью жизни, то могут возникать проблемы гипердиагностики и избыточного лечения. Таким образом, одна и та же стадия рака простаты может требовать различных стратегий лечения, основанных на продолжительности жизни пациентов. Эти и еще многие другие проблемы, имеющие отношение к болезни, рассматриваются в «Руководстве EAU по раку простаты».

Система оценки по Глиссону

Наиболее применяемой системой оценки рака простаты является система Глиссона. Система описывает степени гистологической деффиренцировки опухоли (степени 1–5). Степень 1 соответствует образцам с наименее агрессивным ростом (высокодифференцированный рак), а степень 5 — с наиболее агрессивным (низкодифференцированный рак). Две наиболее

часто встречающиеся степени гистологической дифференцировки (т.е. занимающие наибольшие площади образца) складываются между собой в баллы (от 2 до 10). Наиболее часто встречающийся вариант роста опухоли пишется первым, например, Глиссон 3 + 4 = 7. Дополнительные участки строения меньших площадей и участки, занимающие менее 5% общей площади опухоли, не учитываются. Система оценки по Глиссону требует использования биопсийного материала (образцы ткани после хирургического лечения). Цитологические образцы клеток простаты не могут использоваться для оценки по шкале Глиссона.

Диагностика и распределение по стадиям

- Патологические данные пальцевого ректального исследования простаты или повышение уровня ПСА сыворотки крови могут указывать на рак простаты.
- Диагноз рака простаты опирается на патогистологическое (или цитологическое) заключение. Но биопсия и дальнейшие уточняющие стадию исследования проводятся, только если они могут повлиять на лечение пациента.
- Оценка местного распространения рака простаты (стадия Т) базируется на находках при пальцевом ректальном исследовании и визуализирующих методах исследования. Число участков биопсии простаты, в которых выявлены неопластические изменения, степень дифференцировки опухоли и уровень ПСА сыворотки крови предоставляют дополнительную информацию (рис. 21.3).

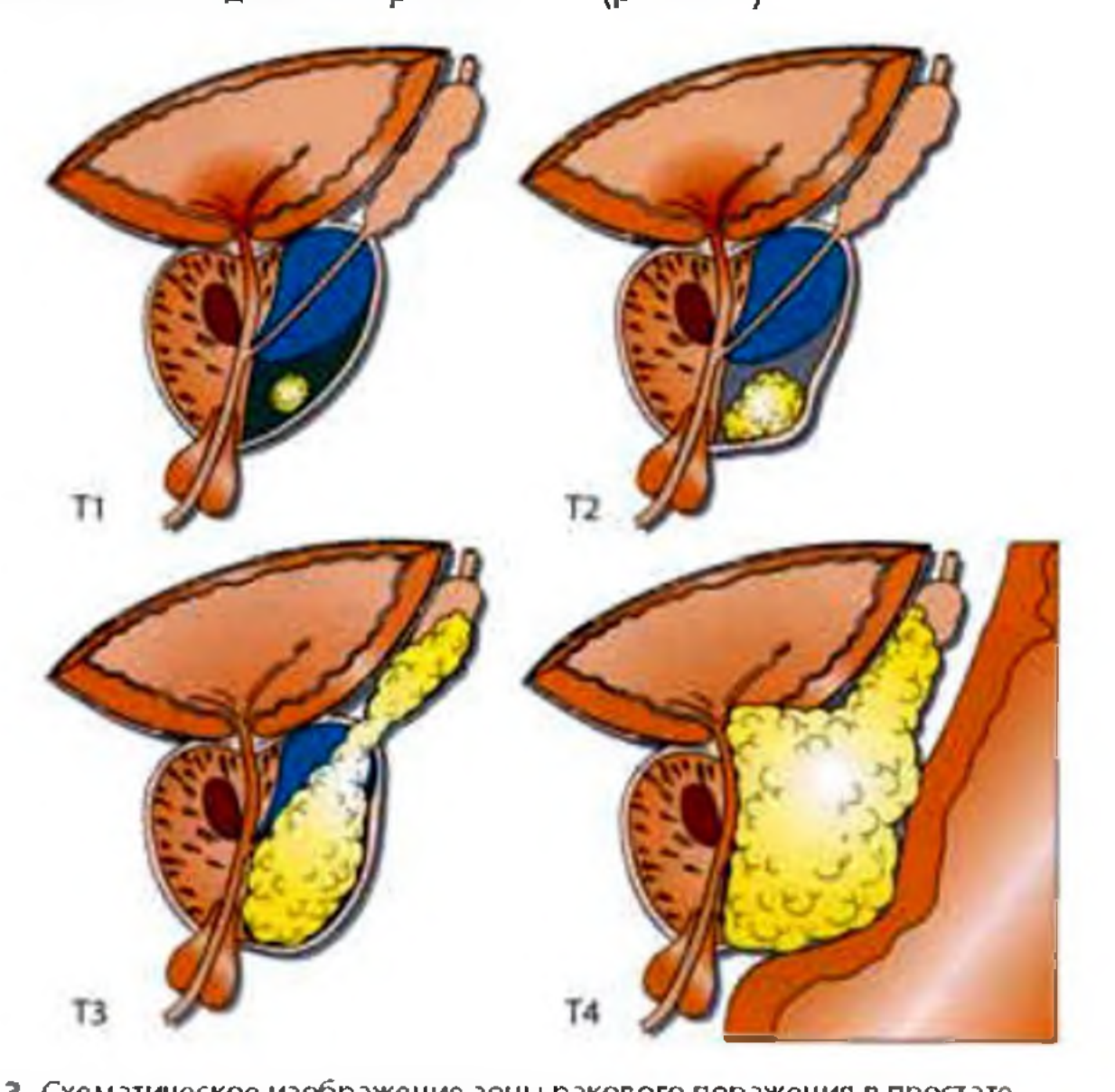


Рис. 21.3. Схематическое изображение зоны ракового поражения в простате

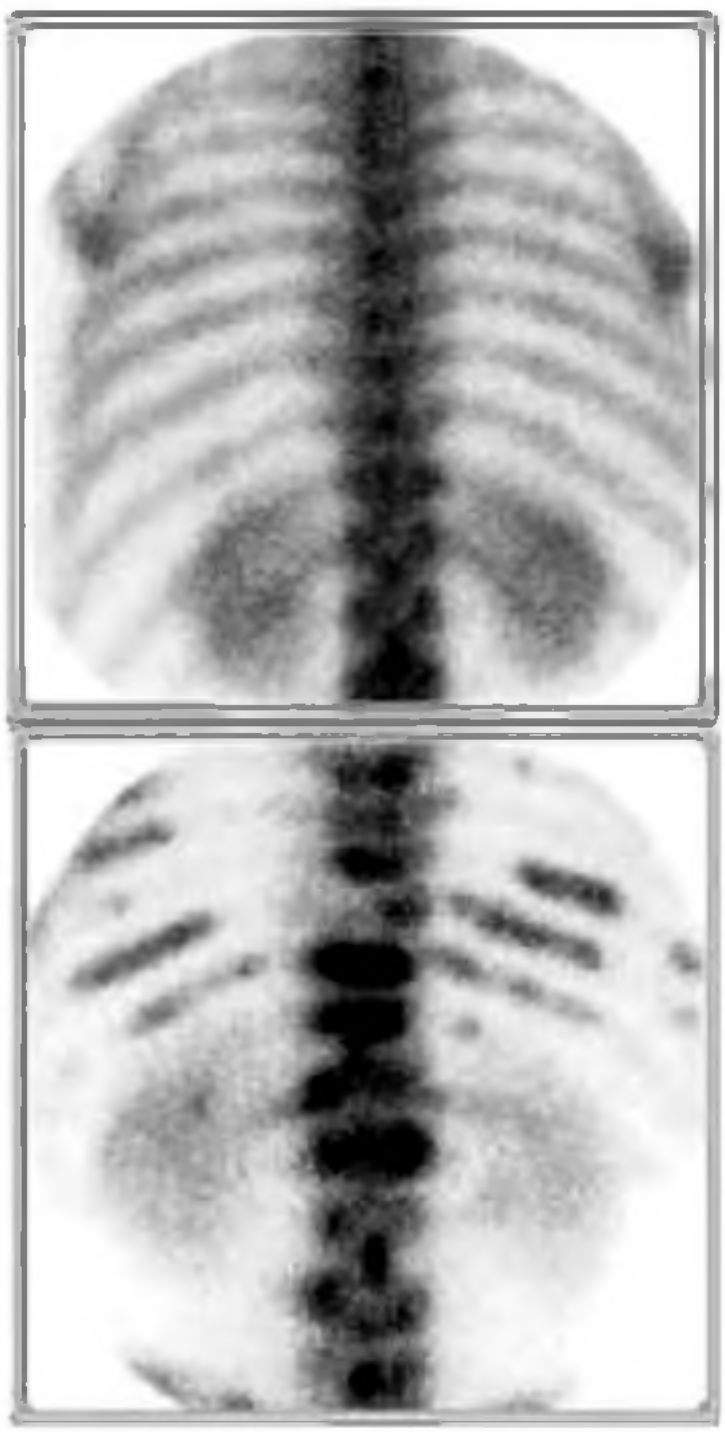


Рис. 21.4. Сцинтиграмма грудной клетки в норме (вверху) и при поражении метастазами рака простаты (внизу)

- Состояние лимфатических узлов (стадия N) важно только тогда, когда пациенту планируется провести радикальное лечение. У пациентов со стадией T2 или менее, уровнем ПСА ниже 20 нг/мл и суммой оценки образцов по шкале Глиссона 6 баллов или менее вероятность наличия метастазов в регионарных лимфоузлах составляет меньше 10%, и на обследовании у них регионарных лимфоузлов можно не настаивать. Точно оценить стадию N можно только после билатеральной тазовой лимфаденэктомии; возможности КТ/МРТ ограничены в силу низкой чувствительности методов.
- Костные метастазы (стадия M) лучше всего выявляются методом сцинтиграфии (рис. 21.4). Их можно не выявлять при отсутствии у пациентов симптомов поражения костей, если уровень ПСА сыворотки ниже 20 нг/мл при наличии высоко- или умереннодифференцированных опухолей.

Классификация рака простаты по системе TNM представлена в табл. 21.4.

Лечение рака простаты

Методы лечения в зависимости от стадии рака простаты суммированы в табл. 21.5

Динамическое наблюдение (отсроченное лечение)

Это экспериментальная методика, которая предполагает отказ от немедленного лечения больного при выявлении рака простаты. Гормональную терапию назначают при признаках прогрессирования заболевания. При этом необходимо учитывать желание пациента и информировать его о том, что немедленное начало гормональной терапии рака простаты приводит к более продолжительной опухолеспецифической выживаемости, чем при отсроченном начале лечения.

Показания к проведению динамического наблюдения:

- Локализованный рак простаты (T1a–1bN0M0).
- Ожидаемая продолжительность жизни больного менее 10 лет.
- Высокодифференцированная опухоль.
- Тяжелые сопутствующие заболевания.

Хирургическое лечение

Радикальная простатэктомия — наиболее радикальный метод лечения, явля-

Таблица 21.4

Классификация рака простаты по системе TNM (2002)

T	Первичная опухоль
Tx	Первичная опухоль не может быть выявлена
T0	Нет данных о первичной опухоли
T1	Не определяемая клинически, не пальпируемая и не определяемая методами визуализации опухоль
T1a	Опухоль составляет 5 % или менее от объема резецированной ткани простаты
T1b	Опухоль составляет более 5 % от объема резецированной ткани простаты
T1c	Опухоль, выявленная при пункционной биопсии простаты (например, при повышенном уровне ПСА)
T2	Опухоль в пределах простаты (1)
T2a	Опухоль занимает половину доли или менее
T2b	Опухоль занимает более половины доли, но не обе доли
T2c	Опухоль занимает обе доли
T3	Опухоль распространяется за пределы капсулы простаты (2)
T3a	Экстракапсулярное распространение (одно- или двустороннее)
T3b	Опухоль вовлекает в процесс семенные пузырьки (пузырек)
T4	Опухоль распространяется и фиксируется в смежные структуры, кроме семенных пузырьков: шейка мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямая кишка, мышца, поднимающая задний проход, или стенка таза
N	Регионарные лимфатические узлы (3)
Nx	Состояние регионарных лимфатических узлов нельзя оценить
N0	Метастазов в регионарные лимфоузлы нет
N1	Имеются метастазы в регионарные лимфоузлы
M	Отдаленные метастазы (4)
Mx	Отдаленные метастазы нельзя оценить
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы
M1a	Метастазы в нерегионарные лимфоузлы (узел)
M1b	Метастазы в кости
M1c	Метастазы другой локализации

(1) — Опухоль, обнаруженная в одной из долей простаты при пункционной биопсии, но не пальпируемая и не определяемая методами визуализации, классифицируется как T1c.
(2) — Инвазия в верхушку простаты (но не вне) или капсулу простаты, классифицируется не как T3, а как T2.
(3) — Регионарные лимфоузлы — это лимфоузлы таза, которые по существу являются тазовыми узлами ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не имеет значения.
(4) — Когда имеется более одной локализации отдаленных метастазов, должна использоваться более продвинутая категория.

Таблица 21.5

Лечение рака простаты

Стадия	Метод лечения	Комментарии
T1a	Динамическое наблюдение	Стандарт для больных с умеренно- и высокодифференцированным раком и ожидаемым сроком жизни менее 10 лет
	Радикальная простатэктомия	Предпочтительна для молодых больных с длительным периодом жизни, особенно при низкодифференцированном раке
	Лучевая терапия	Предпочтительна для молодых больных с длительным периодом жизни, особенно при низкодифференцированном раке. Более высокий риск осложнений после ТУРП, особенно с интерстициальным облучением

Продолжение таблицы 21.5

Стадия	Метод лечения	Комментарии
	Гормональная терапия	Не рекомендуется
	Комбинированное лечение	Не рекомендуется
T1b–2b	Динамическое наблюдение	У лиц без симптомов с умеренно- и высокодифференцированным раком и ожидаемым сроком жизни менее 10 лет или отказ больного от лечения
	Радикальная простатэктомия	Стандарт для пациентов с ожидаемым периодом жизни более 10 лет, информированных об осложнениях
	Лучевая терапия	Показана пациентам с ожидаемым периодом жизни более 10 лет, выбравшим лучевую терапию. Больные с противопоказаниями к операции. Нежелательна для больных с ожидаемым периодом жизни 5–10 лет и низкодифференцированным раком (в этом случае рекомендуется комбинированная терапия)
	Гормональная терапия	Больные с симптомами, не подходящими для радикального лечения (имеются противопоказания)
	Комбинированное лечение	Неоадъювантная гормональная терапия + радикальная простатэктомия (преимуществ нет). Неоадъювантная гормональная терапия + лучевая терапия (лучше местный контроль, но улучшение выживаемости не доказано). Гормональная терапия 3 года + лучевая терапия (лучше, чем только лучевая терапия у больных с низкодифференцированным раком)
T3–4	Динамическое наблюдение	У лиц без симптомов с умеренно- и высокодифференцированным раком в стадии T3 и сроком жизни менее 10 лет
	Радикальная простатэктомия	Рекомендуется специально отобранным больным с небольшим объемом опухоли T3, ПСА < 20 нг/мл, Глиссоном менее 8 и сроком жизни более 10 лет
	Лучевая терапия	T3 (N0) и ожидаемый период жизни более 5–10 лет. Предпочтительна эскалация дозы более 70 Гр. При невозможности такого лечения рекомендуется комбинация с гормональной терапией
	Гормональная терапия	Стадия T3–4 с симптомами, опухолью большой распространенности и ПСА более 25 нг/мл
	Комбинированное лечение	Лучевая терапия в сочетании с гормональной терапией имеет преимущества только перед лучевой терапией. Неоадъювантная гормональная терапия + радикальная простатэктомия (преимущества не доказаны)
N+, M0	Динамическое наблюдение	Пациенты без симптомов. Информированный выбор больного
	Радикальная простатэктомия	Не является стандартным методом лечения
	Лучевая терапия	Не является стандартным методом лечения
	Гормональная терапия	Стандартный метод лечения
	Комбинированное лечение	Не является стандартным методом лечения. Информированный выбор больного
M+	Динамическое наблюдение	Не является стандартом
	Радикальная простатэктомия	Не рекомендуется
	Лучевая терапия	Не рекомендуется (только с паллиативной целью)
	Гормональная терапия	Стандарт лечения. Больным с симптомами не должно быть отказано в лечении
	Комбинированное лечение	Не рекомендуется

ется методом выбора при локализованных формах рака простаты. Цель операции — полное излечение больного.

Варианты выполнения радикальной простатэктомии:
- позадилонная,
- промежностная,
- лапароскопическая,
- с использованием робота-хирурга (Da Vinci System).

Преимущества радикальной простатэктомии перед консервативными методами лечения:
- полное удаление интракапсулярной опухоли;
- точное стадирование опухолевого процесса;
- излечение сопутствующей аденомы простаты, имеющей клинические проявления;
- легкий и удобный мониторинг в послеоперационном периоде;
- психологический комфорт для пациента (меньшее беспокойство по поводу заболевания).

Относительные недостатки радикальной простатэктомии:
- большой объем операции;
- небольшая (менее 1 %), но имеющая место послеоперационная летальность;
- возможные осложнения.

Позадилонная радикальная простатэктомия — наиболее распространенный вариант операции при локализованном раке простаты по сравнению с промежностной простатэктомией реже встречается наличие опухолевого роста по краю резекции.

Осложнения радикальной простатэктомии:
- травма прямой кишки (0,6–2,9 %);
- ранение мочеточника (0,2 %);
- тромбоз вен нижних конечностей (1,1–1,4 %);
- тромбоэмболия легочной артерии (0,6–1,4 %);
- полное недержание мочи (0,8–3 %);
- острый инфаркт миокарда (0,4–0,7 %);
- недержание мочи (5–19 %);
- стриктура анастомоза (8,6–8,7 %);
- массивное лимфоцеле (0,2 %);
- смертность после радикальной простатэктомии составляет 0–1,2 %.

Для сохранения эректильной функции разработана техника операции, при которой сохраняют кавернозные нервно-сосудистые пучки.

Показания к нервосберегающей операции.
- Нормальная эректильная функция до операции.
- Отсутствие опухоли в области верхушки и заднебоковых отделах простаты (по данным биопсии).
- Уровень ПСА менее 10 нг/мл.

В табл. 21.6 приведена сводная статистика результатов радикальной простатэктомии при раке простаты.

Лучевая терапия

Относится к радикальным методам лечения локализованного рака простаты. Цель — максимально точное достижение терапевтической дозы ионизирующего излучения в ткани простаты при минимальном воздействии на окружающие органы и ткани.

Варианты лучевой терапии:
- дистанционная лучевая терапия (фотонная, корпускулярная, внутритканевая постоянная и временная, брахитерапия);
- сочетанная лучевая терапия.

Показания к проведению тех или иных методик лучевой терапии, а также результаты лечения приведены в соответствующих специализированных монографиях и Рекомендациях EAU и в данной главе рассматриваться не будут.

Таблица 21.6

Результаты радикальной простатэктомии при раке простаты (сводная статистика)

Автор	Количество больных	Средний срок наблюдения, мес.	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	10-летняя безрецидивная выживаемость, %
A. Partin et al., 1993	894	53	87	77
W. Catalona et al., 1994	925	28	78	65
M. Ohori et al., 1994	500	36	76	73
J. Trapasso et al., 1994	601	34	69	47
H. Zincke et al., 1994	3170	60	70	52

Гормональная терапия

Гормональная терапия является терапией выбора для больных с местнораспространенным и метастатическим раком простаты. Гормональная терапия применяется как самостоятельный метод паллиативной терапии рака простаты, а также возможно ее сочетание с оперативными или лучевыми методиками в рамках комбинированной терапии.

Методы гормональной терапии рака простаты:

- Двусторонняя орхиэктомия.
- Терапия агонистами ГнРГ.
- Терапия антагонистами ГнРГ.
- Эстрогенотерапия.
- Максимальная (комбинированная) андрогенная блокада.
- Монотерапия антиандрогенами.

Двусторонняя орхиэктомия (хирургическая кастрация) — «золотой стандарт» гормональной терапии рака простаты. Она позволяет быстро в течение 3–12 ч после выполнения снизить на 95% концентрацию тестостерона крови, является относительно несложной с технической точки зрения операцией с низкой стоимостью лечения. Она эффективна у 80–85% больных с первично выявленным гормоночувствительным раком простаты.

Основные побочные эффекты операции связаны с дефицитом тестостерона и сводятся к нарушениям половой функции, приливам, мышечной дистрофии, гинекомастии, нарушениям липидного спектра, остеопорозу, нервно-психическим расстройствам. Безусловно, это значительно ухудшает качество жизни больных после орхиэктомии.

Показаниями к проведению двусторонней орхиэктомии являются:

- локализованный рак простаты (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикальной операции на простате;
- местнораспространенный рак простаты (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический рак простаты (T1–4N1M0 или N1–4N0M1).

Агонисты ГнРГ — синтетические аналоги гипоталамического ГнРГ, при

введении которых отмечается кратковременное повышение концентрации тестостерона крови (на 3–5-й день) (синдром вспышки) с последующим снижением ее до посткастрационного уровня на 21–28-й день. Для профилактики синдрома вспышки перед введением агонистов ГнРГ и в течение 1-й недели лечения больным назначают антиандрогены. Побочные действия этой группы препаратов схожи с таковыми для двусторонней орхиэктомии.

Показания для назначения агонистов ГнРГ:

- локализованный рак простаты (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикальной операции или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным оперативным или лучевым лечением;
- местнораспространенный рак простаты (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;
- метастатический рак простаты (T1–4N1M0 или N1–4N0M1).

В настоящее время применяются следующие препараты из этой группы:

- Гозерелин по 3,6 мг 1 раз в 28 дней или по 10,8 мг 1 раз в 84 дня под кожу передней брюшной стенки (шприц-тюбик);
- Триптерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней (суспензия);
- Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней (суспензия).
- Лейпрорелин 3,75 или 7,5 мг в/м 1 раз в 28 дней (раствор для инъекций готовят *ex tempore*).

Лечение агонистами ГнРГ проводится непрерывно и пожизненно. Обычно лечение пересматривается при развитии гормонорезистентности опухоли. Некоторые авторы рекомендуют назначение этих препаратов в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, но эффективность такого варианта лечения не доказана.

Эстрогены исторически были первыми препаратами для лечения рака простаты, однако в настоящее время они практически не применяются ввиду выраженных побочных эффектов, среди которых:

- тромбоэмболические;
- сердечно-сосудистые;
- отеки;
- эректильная дисфункция;
- снижение либидо;
- гинекомастия и болезненность молочных желез;
- желудочно-кишечные расстройства (боли, тошнота, рвота);
- нарушение функции печени.

В настоящее время эстрогены не являются препаратами первой линии лечения рака простаты, но их назначают:

- при метастатическом раке простаты;
- как препараты второй линии гормональной терапии после прогрессирования опухолевого процесса на фоне хирургической кастрации, лечения агонистами ГнРГ или антиандрогенами.

Наиболее эффективным препаратом эстрогенов сегодня является диэтилстильбэстрол, который назначается по 1 или 3 мг ежедневно в/м постоянно. Назначение таблетированных форм препарата по 5 мг/сутки приводит к более высокой сердечно-сосудистой токсичности.

Результаты сравнения эффективности двусторонней орхиэктомии, терапии агонистами ГнРГ и эстрогенами в различных рандомизированных исследованиях продемонстрировали

одинаковые показатели выживаемости и длительности ремиссии (доказательство категории А).

Антиандрогены являются конкурентными ингибиторами андрогеновых рецепторов, представлены двумя подгруппами препаратов: стероидные антиандрогены (ципротерон, мегестрол, хлормадинон) и нестероидные антиандрогены (флутамид, нилутамид, бикалутамид).

Общие показания для назначения антиандрогенов:

- Локализованный рак простаты (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения.
- Местнораспространенный рак простаты (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения.
- Метастатический рак простаты (T1–4N1M0 или N1–4N0M1).

Побочные эффекты стероидных антиандрогенов более выражены, чем у нестероидных и сводятся к сердечно-сосудистым осложнениям, снижению потенции и либидо, гинекомастии, желудочно-кишечным расстройствам.

Ципротерон назначают в комбинации с хирургической кастрацией или агонистами ГнРГ в дозе 100–150 мг перорально ежедневно, в виде монотерапии — 250–300 мг внутрь ежедневно. В исследованиях доказана равная эффективность ципротерона в режиме монотерапии, диэтилстильбэстрола и флутамида (доказательство категории В).

Флутамид назначают по 250 мг 3 раза в день перорально. Препарат применяется в режиме максимальной андрогенной блокады, реже в режиме монотерапии. Из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, гинекомастию, нарушение функции печени и снижение либидо.

Нилутамид назначают по 150 мг 2 раза в день в течение 4 недель, а в дальнейшем — по 150 мг/сутки. Он применяется в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией. Побочные эффекты схожи с таковыми для флутамида, но могут возникать новые осложнения (нарушение аккомодации, интерстициальный легочный синдром, анемия).

Бикалутамид в режиме максимальной андрогенной блокады назначается по 50 мг в сутки перорально. В режиме монотерапии дозы увеличиваются до 150 мг/сут. Побочные эффекты схожи с флутамидом.

Препараты других классов (блокаторы надпочечниковых андрогенов)

Кетоконазол — противогрибковый препарат, угнетающий синтез андрогенов надпочечников. Это вторая линия гормонотерапии метастатического рака простаты на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогенной блокады. Назначается перорально по 400 мг 3 раза в сутки. Лечение необходимо проводить под контролем печеночных проб и в сочетании с гидрокортизоном для профилактики надпочечниковой недостаточности (рекомендация В).

Аминоглутетимид (Цитадрен) является препаратом, который блокирует продукцию андрогенов надпочечниками, угнетая цитохром P450. Назначается при рефрактерности к основным гормональным препаратам.

Гормональная терапия эффективна у 80–90% пациентов и позволяет добиться ремиссии или стабилизации опухолевого процесса в течение 18–24 месяцев.

Лечение гормонорезистентного рака простаты

Гормонорезистентным считается рак простаты на стадии, когда на фоне посткастрационного уровня тестостерона происходит прогрессирование опухолевого процесса (два последовательных повышения уровня ПСА на 50% выше минимального значения). Средняя продолжительность жизни больных раком простаты на этом этапе развития болезни не превышает 6–12 месяцев.

Варианты лечения гормонорезистентного рака простаты:

- Отмена или замена антиандрогенов.
- Назначение блокаторов надпочечниковых андрогенов.
- Назначение больших доз антиандрогенов (бикалутамид 150 мг/сут).
- Назначение ингибиторов факторов роста и протеинкиназы.
- Моно- и полихимиотерапия в различных режимах (винбластин, этопозид, паклитаксел, доцетаксел, цисплатин, доксорубицин, митоксантрон).
- Применение эстрогенов, в частности, эстрамустина. Начинают обычно с внутривенных вливаний в дозе 300–450 мг/сут, затем перорально в дозе 560–840 мг/сут. Побочные эффекты: тошнота, рвота, сердечно-сосудистые осложнения, нарушение функции печени, гинекомастия, миелодисплазия.

Поддержание качества жизни должно быть главной целью терапии гормонорезистентного рака. Рекомендуется прекратить антиандрогенную терапию, как только подтвердится прогрессия ПСА. Мы считаем, что таким пациентам, особенно после проведенной орхиэктомии, следует назначать терапию эстрогенами, поскольку дефицит половых гормонов негативно влияет на все органы и системы и снижает качество жизни.

Для диагностики гормонорезистентного рака простаты необходимо документально подтвердить два последующих повышения уровня ПСА на фоне стандартного лечения выше средних референтных значений. Как правило, уровень ПСА должен превышать 5 нг/мл для правильной оценки терапевтической эффективности. Потенциальные возможности цитотоксической терапии и возможные осложнения следует обсуждать с каждым пациентом. Показано, что применение доцетаксела в дозе 75 мг каждые 3 недели позволяет значительно увеличить выживаемость (рекомендация А).

У пациентов с симптоматическими костными метастазами вследствие гормонорезистентного рака простаты **доцетаксел** или **митоксантрон** с **преднизолоном** либо **гидрокортизоном** являются приемлемыми вариантами терапии (рекомендация А).

Для лечения костных метастазов рака простаты широко применяются бифосфонаты. Наиболее исследованным препаратом является золедроновая кислота, которая назначается по 4 мг в/в 1 раз в 3–4 недели до получения клинического эффекта. Полезны также препараты кальция для восполнения остеодеструкции. Паллиативные виды терапии костных метастазов, такие как внутривенное введение радионуклидов (стронций), наружная лучевая терапия и адекватное использование анальгетиков должны рассматриваться уже на раннем этапе при лечении симптоматических (болевых) костных метастазов рака простаты (рекомендация В).

В целом, лечение гормонорезистентного рака простаты является на сегодняшний день довольно сложной задачей. Существующие методы лечения нельзя рассматривать как очень эффективные, поэтому идет интенсивный поиск новых цитотоксических

препаратов, позволяющих преодолеть гормонорезистентность рака простаты. Современные исследования сконцентрировались на молекулярных технологиях, позволяющих синтезировать так называемые таргетные агенты — вещества, действующие на молекулярном уровне и точечно поражающие требуемые клеточные цели. Уже проходят клинические испытания ряд таргетных агентов, которые могут быть использованы в лечении рака простаты.

Наблюдение после радикального лечения рака простаты и интерпретация данных

- У пациентов без симптомов уровень ПСА крови и пальцевое ректальное исследование простаты являются рекомендованными рутинными методами наблюдения. Они проводятся через 3, 6, 12 месяцев после лечения, затем каждые 6 месяцев в течение 3 лет, далее ежегодно.
- После радикальной простатэктомии уровень ПСА более 0,2 нг/мл чаще всего ассоциируется с нерадикальностью лечения (остаточной опухолью) или рецидивом заболевания.
- После лучевой терапии подъем уровня ПСА выше специфического оценочного порога является признаком персистенции или рецидива заболевания.
- Как пальпируемые узлы, так и подъем уровня ПСА могут быть признаками местного рецидива заболевания.
- Выявление местного рецидива методом ТРУЗИ и с помощью биопсии рекомендуется лишь тогда, когда это значительно влияет на планирование лечения. Во многих случаях в этом необходимости нет.
- Метастазы могут быть выявлены методом КТ/МРТ таза или сцинтиграфии скелета. У больных без клинических проявлений эти обследования могут не проводиться, если уровень ПСА менее 20 нг/мл, но данные относительно этого положения немногочисленны.
- Рутинные исследования скелета и другие методы визуализации не рекомендуются у больных без клинических проявлений. Если у пациента имеются боли в костях, должна быть выполнена сцинтиграфия скелета независимо от уровня ПСА сыворотки крови.

Наблюдение после начала гормональной терапии

- Пациенты должны обследоваться через 3 и 6 месяцев после начала терапии. Обследование включает в себя определение уровня ПСА крови, пальцевое ректальное исследование простаты и тщательную оценку симптомов, обусловленных возможными побочными эффектами терапии.
- Наблюдение должно осуществляться в индивидуальном порядке на основе симптомов, прогностических факторов и проводимой терапии.
- У пациентов в стадии М0 с хорошим ответом на проводимую терапию оценка проводится каждые 6 мес. и должна включать оценку истории болезни, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА.
- У пациентов в стадии М1 с хорошим ответом на проводимую терапию, обследование проводится каждые 3–6 мес. Оно включает оценку истории болезни, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА сыворотки. Часто определяется уровень гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы.
- В случае прогрессирования болезни или отсутствия ответа на проводимую терапию наблюдение должно быть индивидуальным.

- Рутинные методы визуализации у стабильных больных не рекомендуются.

Химиопрофилактика рака простаты

В настоящее время доказано, что пролиферативные процессы в простате находятся под влиянием андрогенов и, в частности, ДГТ. Тестостерон переходит в ДГТ под воздействием фермента 5α-редуктазы типов I и II. Блокировка 5α-редуктазы приводит к снижению андрогенного влияния на простату, приостановке пролиферативных процессов, снижению темпов роста и у большинства пациентов к уменьшению объема простаты.

В США в 2009 году приняты новые рекомендации по профилактике рака простаты. Проанализировав данные 15 рандомизированных исследований, специалисты ASCO (Американская ассоциация клинических онкологов) и AUA (Американская урологическая ассоциация) пришли к выводу, что регулярное применение препаратов-ингибиторов 5α-редуктазы может снизить риск развития рака простаты. Рекомендации составлены для мужчин с уровнем ПСА ниже 3,0 нг/мл, проходящих регулярный скрининг на рак простаты.

В апреле 2009 года в рамках конгресса Американской урологической ассоциации были впервые обнародованы результаты исследования REDUCE, в ходе которого пациенты, имеющие повышенный риск развития рака простаты, перенесшие ранее биопсию простаты, в течение 4 лет наблюдались урологом и получали дутастерид (Аводарт) в стандартной дозировке или плацебо. За время наблюдения все пациенты дважды (на 2-м и 4-м годах) были подвергнуты мультифокальной биопсии простаты из 10 точек. Основной задачей исследования было подтверждение того факта, что ежедневный прием дутастерида приводит к снижению риска развития рака простаты. Результаты исследования продемонстрировали 23% объективное статистически значимое уменьшение выявляемости рака простаты среди пациентов, получавших дутастерид. При этом не было отмечено увеличения удельного веса опухолей с высоким уровнем злокачественности (повышение балла по шкале Глиссона) — фактора, длительное время сдерживающего популярность ингибиторов 5α-редуктазы в качестве средств профилактики рака простаты.

Рекомендации по диагностике и лечению рака полового члена

Рак полового члена представляет собой редкое злокачественное заболевание с частотой встречаемости от 0,1 до 7,9 случаев на 100 000 мужчин (рис. 21.5). В Европе частота заболевания составляет 0,1–0,9, а в США — 0,7–0,9 случаев на 100 000 мужчин. В некоторых районах Азии, Африки и

Рис. 21.5. Рак головки полового члена

Южной Америки частота повышается до 19 на 100 000 мужчин (рак полового члена составляет здесь 10–20% от злокачественных новообразований у мужчин в целом).

Представляется, что социальные и культурные обычаи могут быть важными факторами развития рака полового члена, что основано на факте, что 44–90% больных раком полового члена имеют фимоз, а также на том, что документирована связь между вирусом папилломы человека и раком полового члена.

Сообщается о 5-летней выживаемости больных раком полового члена, в целом составляющей 52%. Она составляет 66% у пациентов без метастазов в паховые лимфоузлы, 27% с метастазами в паховые лимфоузлы и от 0 до 38,4% у пациентов с вовлечением в процесс тазовых лимфоузлов.

Классификация

Гистологическая классификация

Плоскоклеточный рак является наиболее часто встречающейся формой заболевания, составляя более 95% случаев.

Предраковые состояния:

- Поражения, спорадически ассоциированные с плоскоклеточным раком полового члена: кожный рог полового члена и бувеноидный папуллез.
- Поражения высокого (низкого) риска развития плоскоклеточного рака: пенильная интраэпителиальная неоплазия (эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна, ксеротический облитерирующий баланит).

Пенильная неоплазия (плоскоклеточный рак пениса):

- Типы: классический, базальноклеточный, веррукозный и варианты (бородавчатый веррукозный рак, папиллярный рак, смешанный веррукозный рак), саркоматоидный, железисто-плоскоклеточный рак.
- Характер роста: поверхностное распространение, узловой или вертикальный рост.
- Степень дифференцировки: система шкал Бродерс и Майнц (наиболее подходящие).

Мезенхимальные опухоли (менее 3%). Саркома Капоши, ангиосаркома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома и т.д.

Метастатическая болезнь (редко). Простата и прямая кишка, по сообщениям, могут быть первичными источниками метастазов в половой член.

Классификация TNM (2002)

T — первичная опухоль

Tx — оценка первичной опухоли невозможна.

T0 — нет данных о первичной опухоли.

T Is — рак *in situ*.

T a — неинвазивный веррукозный рак.

T1 — опухоль вовлекает подэпителиальную соединительную ткань.

T2 — опухоль прорастает в пещеристые или губчатое тела.

T3 — опухоль прорастает в мочеиспускательный канал и простату.

T4 — опухоль прорастает в другие соседние структуры.

N — регионарные лимфатические узлы

Nx — состояние регионарных лимфоузлов оценить невозможно.

N0 — нет метастазов в регионарные лимфоузлы.

N1 — метастаз в один поверхностный паховый лимфоузел.

N2 — метастазы в конгломерат лимфоузлов или билатеральные мета-

стазы в поверхностные паховые лимфоузлы.

N3 — метастазы в глубокие паховые или тазовые лимфоузлы (лимфоузел), односторонние или двусторонние.

M — отдаленные метастазы

Mx — наличие отдаленных метастазов оценить невозможно.

M0 — отдаленных метастазов нет.

M1 — отдаленные метастазы имеются.

Диагностика

Для того чтобы установить правильный диагноз рака полового члена, необходимо в целом оценить первичное поражение, состояние регионарных лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов как в начале лечения, так и в процессе последующего наблюдения. Пациенты с подозрением на раковое поражение полового члена должны подвергаться детальному физикальному обследованию по выявлению первичной опухоли, а также оценке паховых областей для выявления наличия или отсутствия пальпируемых лимфоузлов.

Цитологическое или гистологическое исследование абсолютно необходимо перед планированием радикальной терапии.

Диагностическая визуализация (УЗИ или МРТ) может помочь в уточнении глубины раковой инвазии, особенно по отношению к пещеристым телам. До сих пор результаты УЗИ полового члена иногда трудно интерпретировать, когда имеется микроскопическая инфильтрация. В этом случае УЗИ — ненадежный метод визуализации (табл. 21.7).

Лечение

При раке полового члена успех терапии зависит от состояния лимфоузлов и предпринятого лечения. Лимфаденэктомия показала себя эффективным методом лечения больных с метастазами в лимфоузлы, но эта операция сопровождается высокой летальностью, достигающей 30–50% даже при использовании новейших технических достижений.

Для рационального применения лимфаденэктомии необходимо тщательно взвесить все «за» и «против» с учетом прогностических факторов поражения лимфоузлов. У пациентов с непальпируемыми лимфоузлами можно выделить 3 группы риска

Таблица 21.7

Диагностический поиск при раке полового члена

Уровень поражения	Обязательные исследования	Рекомендуемые процедуры	Необязательные исследования
Первичная опухоль	Физикальное исследование. Цитологическое или гистологическое исследование	УЗИ (при подозрении на инвазию в пещеристые тела)	МРТ (при неинформативности УЗИ)
Регионарные лимфоузлы: пальпируемые, непальпируемые	Физикальное исследование или гистологическое подтверждение диагноза	Динамическая биопсия лимфоузла	–
Отдаленные метастазы	–	КТ таза и брюшной полости. Рентгенография грудной клетки	Сцинтиграфия скелета (при наличии симптомов)

на основании патоморфологических особенностей первичной опухоли:

- низкий риск — включает пациентов с категориями pTis, pTaG1–2 или pT1G1;
- средний риск — включает категорию pT1G2;
- высокий риск — категории pT2 или G3pT1G2.

В соответствии с этими группами риска наблюдение рекомендуется в группе низкого риска, лимфаденэктомия — в группе высокого риска. В группе среднего риска решение следует принимать, основываясь на наличии инвазии в сосуды или лимфоузлы и роста опухоли. В этой группе риска, как показано в недавних сообщениях, высокую надежность имеет биопсия лимфоузла, что может заменить применявшиеся ранее факторы прогноза в отношении модифицированой лимфаденэктомии.

Комбинированная терапия

При наличии первичной опухоли и метастазов в лимфоузлы обе проблемы необходимо решать одновременно. В случае впервые выявленных метастазов в тазовые лимфоузлы применяется неоадъювантная химиотерапия, после которой в зависимости от ответа опухоли на лечение выполняется радикальная или паллиативная операция или проводится лучевая терапия.

Химиотерапия

Применение химиотерапии обсуждается. Однако следующие положения можно принять в качестве рекомендаций:

- Неоадъювантная химиотерапия: 3 или 4 курса цисплатина и 5-фторурацила с сокращением дозы и частоты введения.
- Адъювантная химиотерапия: как правило, достаточно 2 курсов цисплатина и 5-фторурацила; амбулаторному больному можно назначить 12-недельный курс винкристина, метотрексата и блеомицина.

Качество жизни

Принимая решение об объеме лечебных мероприятий, следует учитывать возраст пациента, его общее состояние, социально-экономический статус, сексуальную функцию, заинтересованность в лечении и болезненность различных процедур.

Наблюдение

Консервативная терапия первичной опухоли: 1–2-й годы обследование каждые 2 мес., 3-й год — 1 раз в 3 мес., 4–5-й годы — 1 раз в 6 мес.

Обязательное обследование: физикальное, самообследование, оценка качества жизни.

После парциальной/тотальной пенэктомии: 1–2-й годы — 1 раз в 4 мес., 3-й год — 1 раз в 6 мес., 4–5 годы — ежегодно.

Обязательное обследование: физикальное, самообследование, оценка качества жизни.

Ведение пахового лимфатического статуса:

При наблюдении: 1–2-й годы обследование каждые 2 мес., 3-й год — 1 раз в 3 мес., 4–5-й годы — 1 раз в 6 мес.

Обязательное обследование: физикальное, самообследование, оценка качества жизни.

Желательное обследование: цитология или биопсия при неясных клинических находках.

После лимфаденэктомии (при отсутствии метастазов в лимфоузлы): 1–2-й годы — 1 раз в 4 мес., 3-й год — 1 раз в 6 мес., 4–5-й годы — нет необходимости.

Обязательное обследование: физикальное, самообследование, оценка качества жизни.

После лимфаденэктомии (при наличии метастазов в лимфоузлы): 1–2-й годы — каждые 2–3 мес., 3-й год — каждые 4–6 мес., далее — каждые 6–12 мес.

Обязательное обследование: физикальное, самообследование, оценка качества жизни, КТ, рентген грудной клетки.

Желательное обследование: сцинтиграфия костей (при наличии симптомов).

Рекомендации по диагностике и лечению опухолей яичка

По сравнению с другими видами злокачественных новообразований опухоли яичка встречаются сравнительно редко и составляют около 1–1,5% от всех опухолей у мужчин. Его частота заметно увеличилась в последнее десятилетие. Тем не менее злокачественные опухоли яичка являются наиболее часто встречающимися злокачественными новообразованиями, поражающими молодых мужчин 30–40 лет. Большинство из этих опухолей развивается из герминогенных клеток (семинома и несеминомные герминогенные опухоли яичка), а у более 50% пациентов диагностируется первая стадия заболевания.

Эпидемиологические, патологические и клинические факторы риска хорошо установлены. Сегодня опухоли яичка демонстрируют отличную курабельность с применением стандартных методов лечения благодаря своей высокой химио- и радиочувствительности.

Прогностические факторы риска опухолей яичка:

Гистологические (для I стадии).

- Гистопатологический тип.

Для семиномы:

- размер опухоли (равен или более 4 см),
- инвазия сети яичка.

Для несеминомных опухолей:

- сосудистая/лимфатическая или перитуморальная инвазия.

Клинические (для метастатической стадии):

- первичная локализация,
- повышение уровня онкомаркеров,
- наличие нелегочных висцеральных метастазов.

Классификация

Эпителиальные опухоли яичка классифицируются по трем категориям:

a) герминогенные опухоли,
b) опухоли стромы полового тяжа,
c) смешанные опухоли.

Гистологическая классификация опухолей яичка, рекомендованная ВОЗ

1. Герминогенные опухоли.
   - Внутриканальцевая герминогенная опухоль.
   - Семинома (включая случаи с клетками синцитиотрофобласта).
   - Сперматоцитарная семинома.
   - Эмбриональный рак.
   - Опухоль желточного мешка.
   - Ретикулярные, солидные и поливезикулярные случаи.
   - Париетальная, интестинальная, гепатоидная и мезенхимальная дифференцировка.
   - Хориокарцинома.
   - Тератома (зрелая, незрелая, со злокачественным компонентом).

- Опухоли более одного гистологического типа.

2. Опухоль стромы полового тяжа.
   - Опухоль из клеток Лейдига.
   - Опухоли из клеток Сертоли.
   - Гранулезоклеточная опухоль (взрослая и детская).
   - Смешанная.
   - Неклассифицируемая.
3. Смешанные опухоли (герминогенные/стромы полового тяжа).

Диагностика опухолей яичка

Клиническое исследование яичка и общее исследование для выявления увеличенных лимфоузлов.

Визуализация яичка проводится для подтверждения опухоли яичка и всегда выполняется у мужчин с забрюшинными опухолями.

Уровень онкомаркеров сыворотки перед орхиэктомией (α-фетопротеин (АФП), β-субъединица чХГ и ЛДГ).

Сывороточные онкомаркеры. Персистенция повышенного уровня сывороточных онкомаркеров через 3 недели после орхиэктомии указывает на наличие заболевания, в то время как нормализация их уровней не обязательно обозначает отсутствие опухоли.

Исследование абдоминальных и медиастинальных лимфоузлов и внутренних органов (КТ) и **надключичных лимфоузлов** (физикальное обследование). Другие исследования, такие, как КТ головного и спинного мозга, сцинтиграфия костей или УЗИ печени выполняются при подозрении на метастазы.

Пациентам с диагностированной семиномой и позитивными данными абдоминальной КТ рекомендуется КТ грудной клетки. Данное исследование должно рутинно выполняться у пациентов с диагностированной несеминомной герминогенной опухолью яичка, потому что в 10% случаев маленькие субплевральные лимфоузлы не определяются при радиологическом исследовании.

Классификация TNM (UICC, 2002, 6-й пересмотр)

pT — первичная опухоль[1]

pTX — оценка первичной опухоли невозможна.

pT0 — первичная опухоль не обнаружена.

pTis — интраканальцевая герминогенная неоплазия (рак *in situ*).

pT1 — опухоль ограничена яичком и придатком без поражения кровеносных и лимфатических сосудов; опухоль может поражать белочную, но не влагалищную оболочку яичка.

pT2 — опухоль ограничена яичком и придатком с поражением кровеносных и лимфатических сосудов; опухоль проникает через белочную оболочку с вовлечением влагалищной оболочки.

pT3 — опухоль поражает семенной канатик с наличием или отсутствием поражения кровеносных и лимфатических сосудов.

pT4 — в процесс вовлечена мошонка с наличием или отсутствием поражения кровеносных и лимфатических сосудов.

N — регионарные лимфатические узлы

Клиническая классификация

NX — состояние регионарных лимфоузлов оценить невозможно.

N0 — метастазов в регионарные лимфоузлы нет.

N1 — метастаз в один лимфоузел, размером 2 см и менее в наибольшем измерении или конгломерат лимфо-

[1] За исключением групп pTis, pTX и pT4 степень распространения опухоли оценивают после радикальной орхиэктомии, поэтому представленная классификация показателя T — патоморфологическая.

узлов, ни один из которых не более 2 см в наибольшем измерении.

N2 — метастаз в один лимфоузел, размером более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении или конгломерат лимфоузлов, один из которых более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении.

N3 — метастазы в регионарные лимфоузлы, размером более 5 см в наибольшем измерении.

Патоморфологическая классификация

pNX — биопсию регионарных лимфоузлов не проводили.

pN0 — метастазов в регионарные лимфоузлы нет.

pN1 — метастаз в один лимфоузел, размером 2 см и менее в наибольшем измерении или конгломерат лимфоузлов, ни один из которых не более 2 см в наибольшем измерении; количество очагов поражения от 1 до 5.

pN2 — метастаз в один лимфоузел, размером 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении или конгломерат лимфоузлов, один из которых более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении; количество очагов поражения от 1 до 5.

pN3 — метастазы в лимфоузлах размером более 5 см в наибольшем диаметре.

M — отдаленные метастазы

MX — наличие отдаленных метастазов оценить невозможно.

M0 — отдаленных метастазов нет.

M1 — отдаленные метастазы:

- M1a — нерегионарные лимфоузлы (узел) или легкие.
- M1b — другие локализации.

При герминогенных опухолях с метастазами (II–III стадии) дополнительно применяется предложенная International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) и опубликованная в 1997 г. классификация, подразделяющая пациентов на прогностические группы (табл. 21.8).

Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка

(1) Для диагностики опухоли яичка может быть достаточно физикального обследования (рекомендация степени B).

(2) УЗИ яичка необходимо, когда клинически подозревается опухоль яичка, а исследование мошонки не выявляет патологических изменений, или в случае любых сомнений при клинических находках в мошонке (степень B).

(3) Патоморфологическое исследование яичка необходимо для уточнения диагноза и степени распространения (степень B).

(4) Определение уровня сывороточных онкомаркеров (АФП, β-субъединица чХГ и ЛДГ) должно проводиться до оперативного лечения и после него для определения стадии и прогноза опухоли яичка (степень B).

(5) При опухолях яичка необходимо оценивать состояние забрюшинных, средостенных и надключичных лимфоузлов, а также состояние внутренних органов. При семиномах в проведении КТ грудной клетки нет необходимости, если в абдоминальных лимфоузлах изменений не выявлено (степень B).

Лечение опухолей яичка

Лечение всегда начинают с ревизии мошонки паховым доступом. При этом после обнажения семенного канатика накладывают зажимы на его сосуды, затем выводят в операционную рану яичко. Производят орхифуникулэктомию с выделением яичка и белочной оболочки единым блоком. Органо-

Таблица 21.8

Классификация International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

Группы	Несеминомные опухоли	Семинома
Благоприятный прогноз	56 % случаев	90 % случаев
5-летняя выживаемость без прогрессирования	89 %	82 %
5-летняя выживаемость	92 %	86 %
Показатели	Первичная локализация в яичке/ретроперитонеально	Любая первичная локализация
	Нет нелегочных висцеральных метастазов	Нет нелегочных висцеральных метастазов
	АФП < 1000 нг/мл	АФП в норме
	чХГ < 5000 мМЕ/л	Любой уровень чХГ
	ЛДГ < 1,5-кратное превышение нормы или норма	Любой уровень ЛДГ
Промежуточный прогноз	28 % случаев	10 % случаев
5-летняя выживаемость без прогрессирования	75 %	67 %
5-летняя выживаемость	80 %	72 %
Показатели	Первичная локализация в яичке/ретроперитонеально	Любая первичная локализация
	Нет нелегочных висцеральных метастазов	Нет нелегочных висцеральных метастазов
	АФП > 1000 и < 10000 нг/мл или чХГ > 5000 и < 50000 мМЕ/л или ЛДГ > 1,5-кратное превышение нормы, но < 10-кратное превышение нормы	АФП в норме, любой уровень чХГ, любой уровень ЛДГ
Неблагоприятный прогноз	16 % случаев	Нет пациентов с таким прогнозом
5-летняя выживаемость без прогрессирования	41 %	
5-летняя выживаемость	48 %	
Показатели	Первичная локализация в средостении	
	Нелегочные висцеральные метастазы	
	АФП > 10 000 нг/мл или чХГ > 50 000 мМЕ/л или ЛДГ > 10-кратное превышение нормы	

сохраняющая операция может быть выполнена только в особых случаях (двусторонние опухоли или опухоль единственного яичка) в специализированных центрах.

Рутинное выполнение контралатеральной биопсии для диагностики рака *in situ* не рекомендовано. Дальнейшая тактика зависит от гистологического типа и клинической стадии опухоли.

Стадия I. Семинома

1. Профилактическая лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы и лимфоузлы бифуркации трахеи общей дозой 20–24 Гр (рекомендация степени А).
2. Наблюдение, если оно доступно и получено согласие пациента.
3. Химиотерапия на основе карбоплатина находится в стадии клинических испытаний (степень В).

Стадия II. Несеминомные терминогенные опухоли яичка (NSGCT)

Клиническая стадия IA (pT1, нет сосудистой инвазии). Низкий риск

1. Если пациент согласен и может проходить регулярное обследование в течение длительного периода времени (не менее 5 лет), можно ограничиться динамическим наблюдением, так как в этом случае прогноз сопоставим с таковым у пациентов, которым выполнена нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (степень В).
2. Если при забрюшинной лимфаденэктомии выявлены метастазы в лимфоузлы, показаны два курса адъювантной химиотерапии по схеме PEB (степень А).

Клиническая стадия 1B (pT2–pT4, сосудистая инвазия). Высокий риск

Рекомендуется активное лечение:

1. Двусторонняя нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия, если во время операции выявлены метастазы в забрюшинные лимфоузлы (степень А).
2. Два курса неоадъювантной химиотерапии по схеме PEB; такой подход будут оценивать в клинических испытаниях, поскольку в отдаленный период наблюдения ожидается риск забрюшинного рецидива (степень В).

Метастатические терминогенные опухоли

1. При II стадии несеминомных терминогенных опухолей яичка после динамического наблюдения или двух циклов химиотерапии, как правило, выполняют забрюшинную лимфаденэктомию (степень А).
2. У пациентов с благоприятным прогнозом метастатических несеминомных терминогенных опухолей яичка проводится 3 курса химиотерапии по схеме PEB (степень А).
3. У пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом метастатических несеминомных терминогенных опухолей яичка проводится 4 курса химиотерапии по схеме PEB (степень А).
4. При метастатических несеминомных терминогенных опухолях яичка хирургическое удаление резидуальных опухолей после химиотерапии показано в случае, если диаметр опухоли более 1 см и уровни опухолевых маркеров находятся в пределах нормы (степень В).
5. При метастатической семиноме стадии менее N3M1 на первом этапе лечения применяется лучевая терапия, в дальнейшем при рецидиве заболевания может быть проведена химиотерапия в соответствии с протоколом для метастатических несеминомных терминогенных опухолей.
6. В случае продолженного роста семиномы (N3 или M1) на первом этапе может проводиться химиотерапия в соответствии с теми же принципами, что и для метастатических несеминомных терминогенных опухолей.

Наблюдение за пациентами с опухолями яичка после лечения

Регулярное наблюдение пациентов, получивших лечение по поводу рака яичка, должно осуществляться на протяжении нескольких лет. Протокол наблюдения зависит от гистологического варианта опухоли, стадии и вида послеоперационного лечения. Цель наблюдения — как можно более раннее выявление рецидива опухоли во избежание ненужного лечения и выявление асинхронной опухоли в противоположном яичке (табл. 21.9–21.15).

Таблица 21.9

Рекомендованное ведение больных семиномой яичка I стадии после лучевой и химиотерапии

Процедура	1-й год	2-й год	3-й год	4–5-й год
Физикальное обследование	6 раз	4 раза	3 раза	Дважды в год
Рентгенография грудной клетки	6 раз	4 раза	3 раза	Дважды в год
Онкомаркеры	6 раз	4 раза	3 раза	Дважды в год
КТ живота	1 раз	1 раз	По показаниям	По показаниям
Абдоминальное УЗИ	1 раз	1 раз	1 раз	По показаниям

Таблица 21.10

Рекомендованное ведение больных семиномой яичка I стадии, находящихся под наблюдением

Процедура	1-й год	2-й год	3-й год	4–5-й год	6–10-й год
Физикальное обследование	6 раз	4 раза	3 раза	Дважды в год	1 раз в год
Онкомаркеры	6 раз	4 раза	3 раза	Дважды в год	1 раз в год
Рентгенография грудной клетки	6 раз	4 раза	3 раза	Дважды в год	1 раз в год
КТ живота	4 раза	4 раза	Дважды	1 раз в год	По показаниям
Абдоминальное УЗИ	Нет необходимости	Нет необходимости	Дважды	1 раз в год	По показаниям

Таблица 21.11

Рекомендованное ведение больных несеминомной герминогенной опухолью яичка I стадии, находящихся под наблюдением

Процедура	1-й год	2-й год	3–5-й год	6–10-й год
Физикальное обследование	12 раз	4–6 раз	Дважды в год	1 раз вгод
Онкомаркеры	9–12 раз*	4–6 раз	Дважды в год	1 раз в год
Рентгенография грудной клетки	9–12 раз*	4–6 раз	Дважды в год	1 раз в год
КТ живота	3–4 раза	Дважды	1 раз в год	По показаниям

* Ежемесячно в первые 6 месяцев

Таблица 21.13

Рекомендованное ведение больных семиномой яичка IIa–IIb стадии после лучевой терапии

Процедура	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Более 5 лет
Физикальное обследование	6 раз	4 раза	3 раза	2 раза	Дважды	1 раз в год
Онкомаркеры	6 раз	4 раза	3 раза	2 раза	Дважды	1 раз в год
Рентгенография грудной клетки	6 раз	4 раза	3 раза	2 раза	Дважды	1 раз в год
КТ живота и таза*	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
КТ грудной клетки**	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

* Основная КТ живота/таза после лечения, повторять по показаниям;
** только если имеются изменения на рентгенограмме грудной клетки или присутствуют клинические симптомы.

Таблица 21.14

Рекомендованное ведение больных несеминомными герминогенными опухолями яичка IIa–IIb стадии после забрюшинной лимфаденэктомии и химиотерапии или первичной химиотерапии

Процедура	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Более 5 лет
Физикальное обследование	Дважды в месяц	4 раза	Дважды	Дважды	Дважды	1 раз в год
Онкомаркеры	Дважды в месяц	4 раза	Дважды	Дважды	Дважды	1 раз в год
Рентгенография грудной клетки	Дважды в месяц	4 раза	Дважды	Дважды	Дважды	1 раз в год
КТ живота	В начале, далее по показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Абдоминальное УЗИ	Дважды	Дважды	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

Таблица 21.15

Рекомендованное ведение больных с прогрессирующими семиномой и несеминомными герминогенными опухолями яичка

Процедура	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Более 5 лет
Физикальное обследование	Ежемесячно	2 раза в месяц	4 раза	3 раза	Дважды в год	1 раз в год
Онкомаркеры	Ежемесячно	2 раза в месяц	4 раза	3 раза	Дважды в год	1 раз в год
Рентгенография грудной клетки	Ежемесячно	2 раза в месяц	4 раза	3 раза	Дважды в год	1 раз в год
КТ живота	По показаниям	То же	То же	То же	То же	То же
КТ грудной клетки	По показаниям	»	»	»	»	»
КТ головного мозга	По показаниям	»	»	»	»	»

Я смотрю на себя как на ребенка, который, играя на морском берегу, нашел несколько камешков поглаже и раковин попестрее, чем удавалось другим, в то время как неизмеримый океан истины расстилался перед моим взором неисследованным.

Исаак Ньютон (1643-1727)

Заключение

Последние десятилетия коренным образом изменили практически беспомощную область медицины, занимающуюся мужским репродуктивным здоровьем, превратив ее в НАУКУ АНДРОЛОГИЮ. Одним из наиболее значимых революционных достижений в этой области является внедрение в клиническую практику методов ВРТ. Это поистине революционный прорыв, открывший перспективы в лечении некурабельных ранее форм мужского бесплодия. Вместе с тем, многие вопросы мужской репродукции остаются открытыми. До конца не ясна роль варикоцеле в формировании инфертильности у мужчин, отсутствуют эффективные медикаментозные методы терапии иммунологического бесплодия, не разработаны вопросы лечения идиопатической патозооспермии. На сегодняшний день по-прежнему нет возможности активно влиять на сперматогенез, актуальной остается проблема олигозооспермии и астенозооспермии. Их решение в настоящее время возможно только с помощью методик ВРТ. Но приходится констатировать, что в силу доро-

говизны и невысокой эффективности этих методов на данном этапе развития науки методы ВРТ недоступны подавляющему большинству бесплодных пар в России. Это наша беда.

Сегодня андрология впитала в себя все прогрессивные достижения науки о мужчине последних лет. Достижения эндокринологии, урологии, сексологии, репродуктологии, неврологии, психотерапии единым монолитом создают фундамент андрологических знаний. Следует с гордостью признать, что многие проблемы прошлого века, не находившие своего разрешения в течение долгого времени, в настоящее время успешно решаются. Речь идет, прежде всего, о бурно развивающемся направлении АЗТ возрастных нарушений синтеза и обмена тестостерона у мужчин. Это стало возможным благодаря фармакологическим разработкам и появлению в клинической практике новых, безопасных и эффективных препаратов тестостерона. Сегодня активно изучается возможность применения андрогенов с позиций мужской контрацепции, и первые результаты исследований дают в целом оптимистические прогнозы. Но это дело ближайшего будущего.

Одним из достижений науки последних десятилетий по праву считается внедрение в практику новых уникальных препаратов для лечения нарушений эрекции у мужчин — ингибиторов ФДЭ-5, которые совершили переворот в наших возможностях лечения эректильной дисфункции различной этиологии. Эти препараты сегодня являются «золотым стандартом» и первой линией консервативной терапии нарушений эрекций. Они демонстрируют свою высокую эффективность у различных категорий андрологических больных. Однако многие вопросы андрологии пока остаются дискутабельными. Это требует проведения новых клинических и экспериментальных исследований с позиций доказательной медицины. Таким образом, андрология сегодня — это динамично развивающаяся дисциплина, которой еще предстоит открыть многие секреты мужского организма.

Следует отметить, что в России здоровью мужчин по-прежнему уделяют недостаточно внимания. Хочется надеяться, что новые веяния из ведущих андрологических клиник Европы и мира вызовут изменения к лучшему и в нашей стране.

В настоящее время в связи с отсутствием в России практики «Мужских консультаций» и небольшим количеством квалифицированных андрологов нередко их роль берет на себя врач общей практики или семейный врач, уролог, гинеколог жены или, в крайнем случае, терапевт, нередко не обладающий нужным объемом специальных знаний и умений.

Авторы книги очень надеются, что представленный в ней клинический и справочный материал облегчит задачу тех передовых и думающих врачей, которые так или иначе сталкиваются с проблемой мужского репродуктивного здоровья в своей практической деятельности. Даже если они просто не назначат мужчине для коррекции гипертонической болезни препарат из группы /beta/-адреноблокаторов или тиазидные диуретики, а подберут менее безопасную гипотензивную терапию (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II) — свою задачу авторы будут считать выполненной. Более того, мы рады принять все замечания, которые будут способствовать нашему общему делу — лечению человека, продлению его всесторонней активности на долгие годы.

Список литературы

Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии // Леч. врач. — 2003. — № 10. — С. 24–28.

Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Алленов С.Н. и др. Комплексная медикаментозная терапия хронического простатита // РМЖ. — 2005. — Т. 13. — С. 25.

Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.

Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. и др. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции // Врачебное сословие. — 2006. — № 5–6. — С. 50.

Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. — М.: Литтерра, 2006. — 188 с.

Андрология. Клинические рекомендации / Под ред. *П.А. Щеплева, О.И. Аполихина.* — М.: Медпрактика, 2007. — 164 с.

Андрология: Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под ред. *Н. Нишлага, Г.М. Бере*: Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова. — М.: МИА, 2005. — 554 с.

Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 448 с.

Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пущино: ОНТИ ПНЦ, 1995. — 223 с.

Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 582 с.

Бесплодный брак: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 611 с.

Бойко Н.И., Нуриманов К.Р. Центральные и периферические механизмы регуляции эрекции // Андрология и генитальная хирургия. — 2001. — № 1. — С. 15–20.

Болезни органов эндокринной системы / Под ред. *И.И. Дедова.* — М.: Медицина, 2000.

Борисов В.В., Калинченко С.Ю. Эректильная дисфункция при соматических заболеваниях // Эффективная фармакотерапия в урологии. — 2007. — № 3. — С. 28–34.

Борисов В.В., Калинченко С.Ю., Шилов Е.А. и др. Возрастной андрогенный дефицит: реальность и перспективы // Врач. — 2007. — № 2. — С. 3–7.

Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 448 с.

Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Андропауза: возрастное снижение уровня половых гормонов у мужчин. — М., 2001.

Вагнер Г., Грин Р. Импотенция: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.

Верткин А.В., Калинченко С.Ю. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов // Медицинская газета. — 2006. — № 17. — С. 2–3.

Винаров А.З., Житникова М.Л., Машковский М.Д., Пытель Ю.А. Блокаторы альфа-адренорецепторов в терапии больных аденомой предстательной железы / Сб. материалов пленума Всероссийского общ-ва урологов. — Саратов, 1994. — С. 88–96.

Вишневский А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.

Гомберг М.А., Соловьев А.М. Инфекции, передаваемые половым путем: Обзор информации // МРЖ. — 2003. — № 2. — С. 10.

Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни. Дигидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. — М.: ООО «Издательское товарищество АДАМАНТЪ», 2004. — 159 с.

Горюнов В.Г., Жиборев Б.Н., Евдокимов В.В. Причины и признаки мужского бесплодия. — Рязань, 1993.

Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина, 2006. — 240 с.

Дедов И.И., Калинченко С.Ю., Есауленко Д.И. Значение нейропатии в диагностике и лечении эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом. — М.: Эндокринологический научный центр, 2004. — 37 с.

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. — М.: Триада, 2004. — 304 с.

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 631 с.

Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Медицина, 2002. — 232 с.

Деревянко И.И. Осложненные инфекции мочевыводящих путей: диагностика и лечение // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 7. — С. 376–378.

Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П. и др. Макропролактинемия // Пробл. репрод. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 60–65.

Доморацкий В.А. Сексуальные нарушения и их коррекция. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. — 283 с.

Европейская ассоциация урологии (Рекомендации). Карманное руководство: Пер. с англ.

под ред. М.И. Когана. — М.: ООО «Стиль-К», 2007. — 179 с.

Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / Под ред. *К. Рэдклиф*: Пер. с англ. под ред. В.П. Адаскевича. — М.: Медицинская литература, 2006. — 264 с.

Иванов А.П., Тюзиков И.А., Крупин И.В. Современные аспекты диагностики и лечения нарушений репродуктивной системы у мужчин. — Ярославль: Изд-во ЯВВЗРИ, 2001. — 44 с.

Имелинский К. Сексология и сексопатология: Пер. с польск. — М.: Медицина, 1986. — 423 с.

Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 47 с.

Калинченко С.Ю. Роль андрогенов в лечении ожирения и метаболического синдрома у мужчин // Врач. — 2006. — № 11. — С. 15–18.

Калинченко С.Ю. Синдром Клайнфельтера. — М.: Практическая медицина, 2007. — 80 с.

Калинченко С.Ю., Козлов Г.И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение: Пособие для врачей. — М.: Эндокринологический научный центр, 2003. — 27 с.

Калинченко С.Ю., Гишова Ю.А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. — 2006. — Т. 2, № 7. — С. 15–18.

Келли Г. Основы современной сексологии. — СПб.: Питер, 2000. — 896 с.

Кирпатовский И.Д. Очерки по хирургической андрологии. — М.: Изд-во УДН, 1989. — С. 50–120.

Клиническая онкоурология: Руководство для врачей / Под ред. *Б.П. Матвеева*. — М.: Медицинская книга, 2003. — 680 с.

Коган М.И., Калинченко С.Ю. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете. — М.: ОАО ЯПК, 2005. — 220 с.

Коган М.И., Селезнев Г.Г., Скориков И.И. Половые расстройства у мужчин. — Ростов-на-Дону: Феникс, 1989. — 320 с.

Козлов Г.И., Калинченко С.Ю. Лечение эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом: современное состояние проблемы // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 3–6.

Кон И.С. Введение в сексологию. — М.: Медицина, 1988. — 319 с.

Кондаков В.Т., Пыков М.И. Варикоцеле. — М.: Видар, 2000. — 99 с.

Кратохвил С. Терапия функциональных сексуальных расстройств: Пер. с чеш. — М.: Медицина, 1985. — 159 с.

Кротовский Г.С. Медикаментозное лечение эректильных дисфункций. — М.: Бином, 1998. — 128 с.

Кротовский Г.С., Зудин А.М. Виагра — пять лет успеха. — М.: ООО «Т-Визит», 2003. — 191 с.

Крупин В.Н., Белова А.Н. Нейроурология: Руководство для врачей. — М.: Антидор, 2005. — 464 с.

Курбатов Д.Г. Применение Небидо у пациентов с вено-окклюзивной дисфункцией / Сб. материалов урологического съезда Северной Германии. — Гамбург, 2006. — С. 145–147.

Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. — М.: Литтера, 2006. — 818 с.

Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. Хронический простатит: Монография на CD-ROM. — М.: НИИ урологии МЗ РФ, 2004.

Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи / Сб. материалов пленума правления Российского общ-ва урологов, г. Ярославль, 21–24 мая 2001 г. — М., 2001. — С. 21–41.

Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты альфа-адреноблокаторами. — М.: Изд-во ММСУ, 1998. — 124 с.

Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раппер Н.И. Осложненные инфекции мочевыводящих путей // РМЖ. — 1999. — № 1. — С. 91–95.

Лоран О.Б., Сегал А.С. Климактерические расстройства у мужчин. — М.: Изд-во ММСУ, 1998. — 88 с.

Мастерс У., Джонсон В., Колодни Р. Основы сексологии. — М.: Мир, 1998. — 692 с.

Матвеев Б.П. Рак почки. В кн.: Руководство по урологии / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: Медицина, 1998. — С. 199–233.

Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Мужское здоровье». — М., 2003. — С. 73–74.

Материалы пленума Российского общ-ва урологов. — Саратов, 2004. — С. 216.

Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. — М.: Эндокринологический научный центр, 2007. — 53 с.

Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Воробьев А.В., Гурова О.Ю. Гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Каллманна) // Врач. — 2003. — № 6. — С. 24–27.

Метаболический синдром / Под ред. *Г.Е. Ройтберга.* — М.: МЕДпресс-информ. 2007. — 224 с.

Мирский В.Е., Рищук С.В. Руководство по детской и подростковой андрологии (организационно-клинические аспекты). — СПб.: СпецЛит. 2008. — 319 с.

Мухтаров А.М., Мурванидзе Д.Д. Хирургическая андрология. — Ташкент: Медицина. 1988. — 293 с.

Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. *Е.И. Маровой.* — Ярославль: ДИА-пресс. 1999. — 505 с.

Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. *Е.М. Тареева.* — М.: Медицина. 1983. — 464 с.

Переверзев А.С., Коган М.И. Инфекции и воспаление в урологии. — М.: АБВ-пресс. 2007. — 244 с.

Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. — Харьков: Факт. 2003. — 340 с.

Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горелышев С.К., Лозовая Ю.В. Преждевременное половое развитие: клиника, диагностика, лечение. — М.: Эндокринологический научный центр. 2004. — 40 с.

Пушкарь Д.Ю., Верткин А.Л. Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты. — М.: МЕДпресс-информ. 2005. — 144 с.

Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. Медикаментозная терапия альфа-адреноблокаторами в урологии // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 23–31.

Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Алгоритм обследования и лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 26. — С. 23–26.

Рафальский В.В. Особенности использования данных о резистентности уропатогенов как критерия выбора антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // Эффективная фармакология в урологии. — 2007. — № 4. — С. 36–40.

Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Коган М.И, Петров С.Б., Гринев А.В., Шевелев А.Н. Антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевыводящих путей у амбулаторных пациентов // Урология. — 2004. — № 5. — С. 32–35.

Репродуктивная эндокринология. В 2-х томах / Под ред. *С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе*: Пер. с англ. — М.: Медицина. 1998.

Руденко Б.П. Комбинированная терапия эректильной дисфункции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.

Руководство по андрологии / Под ред. *О.Л. Тиктинского.* — Л.: Медицина. 1990. — 413 с.

Руководство по клинической урологии / Под ред. *Ф.М. Хаино, С.Б. Малковича, А.Дж. Вейна*: Пер. с англ. под ред. Ю.Г. Аляева. — М.: ГОЭТАР-Медиа. 2006. — 543 с.

Руководство по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействия сперматозоидов с шеечной слизью: Рекомендации ВОЗ, 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ. 2001.

Руководство по сексологии / Под ред. *С.С. Либиха.* — СПб.: Питер. 2001. — 480 с.

Руководство по урологии / Под ред. *Н.А. Лопаткина.* — М.: Медицина. 1998. — Т. 3. — С. 190–645.

Рыжаков Д.И., Артифексов С.Б. Мужское бесплодие и сексуальные дисфункции. — Н. Новгород: изд-во НГМА. 2002. — 308 с.

Сагалов А.В. Амбулаторно-поликлиническая андрология. — М.: Медицинская книга. 2006. — 238 с.

Секреты репродуктивной медицины / Под ред. *Н.Т.К. Чена, М. Гоулдстайна, З. Роузенвакса*: Пер. с англ. под ред. В.И. Кулакова. М.: МЕДпресс-информ. 2006. — 447 с.

Секреты урологии / Под ред. *М.И. Резника, Э.К. Новика*: Пер. с англ. под ред. С.Х. Аль-Шукри. — М., СПб.: Бином. 2003. — 400 с.

Секреты эндокринологии / Под ред. *М.Т. Мак-Дермонта*: Пер. с англ. — М.: БИНОМ. 2000. — 440 с.

Сексопатология / Под ред. *Г.С. Васильченко.* — М.: Медицина. 1990. — 575 с.

Сидоренко С.В. // Клиника антибиотиков. — 2002. — Т. 1, № 15. — С. 11–14.

Сидоренко С.В., Авдошин В.П., Шаплыгин Л.В. Современные подходы к лечению и профилактике инфекций мочевых путей // Эффективная фармакотерапия в урологии. — 2006. — № 2. — С. 58–61.

Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 1. — С. 3–10.

Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. — М.: Медицина. 1973. — Т. 2.

Старкова Т.Н. Основы клинической андрологии. — М.: Медицина. 1973.

Степанов В.Н., Кадыров З.А. Диагностика и лечение варикоцеле. — М.: Трансдорнаука. 2001. — 169 с.

Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М.: Боргес, 2002. — 382 с.

Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В. и др. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // Урология. — 2002. — № 2. — С. 8–14.

Ткачук В.Н. Хронический простатит. — М.: МДВ, 2006. — 112 с.

Трудный диагноз в урологии / Под ред. *Д.Л. Мак-Каллаха*: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — 438 с.

Тюзиков И.А. Половые нарушения у мужчин (курс клинических лекций). — Ярославль: Изд-во ЯВВЗРИ, 2007. — 80 с.

Урология для врача общей практики / Под ред. *М. Липшульца, И. Клаймана.* — СПб.: Питер-Юг, 1998. — 256 с.

Урология и андрология в вопросах и ответах / Под ред. *О.Л. Тиктинского, В.В. Михайличенко.* — СПб.: Питер-Юг, 1998. — 384 с.

Урология по Дональду Смиту / Под ред. *Э. Танаго, Дж. Маканинча*: Пер. с англ. — М.: Практика, 2005. — 753 с.

Урология: Клинические рекомендации / Под ред. *Н.А. Лопаткина.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 368 с.

Урология: Национальное руководство / Под ред. *Н.А. Лопаткина.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1024 с.

Устинкина Т.И. Эндокринология мужской половой системы. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 160 с.

Устинкина Т.И. Этиологическая и патогенетическая структуры бесплодия в семье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990. — 36 с.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. 3. / Под ред. *Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина.* — М., 2006. — 819 с.

Хаит Н.З. Половые расстройства у мужчин при поражении гипоталамуса. — Обнинск: Изд-во НИИ радиологии РАМН, 1993.

Хопельман А., Гирлингс С. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2000. — № 2. — С. 40–46.

Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. Итоги Международного конгресса по андрологии 24–26 мая 2006 г. в Сочи // Андрология и генитальная хирургия. — 2006. — № 3. — С. 72.

Эндокринология: Пер. с англ. под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. —1128 с.

Эректильная дисфункция: диагностика и лечение / Под ред. *Д.Ю. Пушкаря.* — М.: Изд-во Lilly, 2003. — 96 с.

Юнда И.Ф. Заболевания мужских половых органов. — Киев: Здоров'е, 1989. — 289 с.

Яковлев С.В. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: комментарии к возможности практического использования в России // Эффективная фармакотерапия в урологии. — 2006. — № 3. — С. 1–12.

Abram F., Linke F., Kalfon A. et al. Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia (Apropos of 13 cases) // Prog. Urol. — 1998. — Vol. 8, No. 4. — P. 537–541.

Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standartization of terminology of lower urinary tract function // Neurol. Urodyn. — 2002. — Vol. 21. — P. 167–178.

Abshagen K., Behre H.M., Cooper T.G., Nieschlag E. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 70. — P. 355–356.

Acar D., Cayan S., Bozlu M., Akbay E. Is routine hormonal measurement necessary in initial evaluation of men with erectile dysfunction? // Arch. Androl. — 2004. — Vol. 50, No. 4. — P. 247–253.

Altay Gezera, Turgay Atasua, Can Hekimb et al. Hyherprolactinemia does not always mean «hyperprolactinemia»! // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 118. — P. 206–208.

Arlt W. Dehydroepiandrosterone replacement therapy // Sem. Reprod. Med. — 2004. — Vol. 22. — P. 379–388.

Barret-Connor E.L. Testosterone and risk factors for cardiovascular diseases in men // Diabete Metab. — 1995. — Vol. 21, No. 3. — P. 156–161.

Barret-Connor E.L., Goodman-Gruen D., Patay D. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1999. — Vol. 84, No. 10. — P. 3681–3685.

Barry M.J. Prostate specific antigen. Testing for early diagnosis of prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1373–1377.

Barry M.J., Fowler F.J. Jr., O'Leary M.P. et al. The American Urogical Association (AUA) symptom index for BPH. The Measurement Committee AUA // J. Urol. — 1992. — Vol. 148. — P. 1549–1557.

Brawer M.K. Diagnosis of lower urinary tract symptoms // Postgard. Med. Special. Report. — 1999. — P. 7–10.

Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review // Int. J. Impot. Res. 2003. — Vol. 15, No. 5. — P. 373–377.

Campbell's Urology. 8 ed. / Ed. by *P. C. Walsh*. — Vein, 2002.

Carruthers M. The testosterone revolution. — London: Harper Collins Publisher, 1996.

Casson P. R., Hornsby P. J., Buster J. E. Adrenal androgens, insulin resistance and cardiovascular disease // Semin. Reprod. Endocrinol. — 1996. — Vol. 14, No. 1. — P. 29–34.

Clark R. V., Hermann D. J., Cunningham G. R. et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with BPH by dutaseride, a dual 5-alpha-reductase inhibitor // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2179–2184.

Colao A., di Sarno A., Pivonello R. et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas // Expert. Opin. Invest. Drugs. — 2002. — Vol. 11, No. 6. — P. 787–800.

Colao A., Vitale G., di Sarno A., Spiezia S. Prolactin and Prostate Hypertrophy: A Pilot Observational, Prospective, Case-Control Study in men // Clin. Endocrin. — 2005. — Vol. 24. — P. 209–217.

Cooper T. G., Raszek S., Yeung C. H. et al. Composition of fluids obtained from human epididimal spermatocoeles // Urol. Res. — 1992. — Vol. 20. — P. 275–280.

Dohle G. R. et al. Genetic risk factors in infertile with severe oligospermia and azoospermia // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 13–16.

Drake L., Hordinsky M., Fiedler V. et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — Vol. 41. — P. 550–554.

Ebner von V. liber klappenartige Vorrichtungen in den Arterien der Schwellkorper // Anat. Anz. — 1900. — Vol. 8. — P. 79.

Eckhard C. Untersuchungen uber die Erektion des Penis beim Hunde // Beitr. Anat. u Physiol. — 1863. — Vol. 3. — P. 123.

European Academy of Andrology (EAA) Handbook// Int. J. Androl. — 1999. — Vol. 22 (Suppl. I). — P. 345–357.

European Study Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 442–443.

Friedman E. A., Ifudu O., Dawood M. // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 113, No. 12. — P. 987.

Giovanucci E., Stamfer M. J., Krithivas K. et al. // Cancer. Epid. Biomark. Prevent. — 2002. — Vol. 11. — P. 985–986.

Gooren L. J. G., Bunck M. C. M. // Drugs. — 2004. — Vol. 64. — P. 1861–1891.

Greenstein A., Chen J., Perez A. D., Mulligan T. Characteristic of men interested in evaluation of erectile dysfunction // Int. J. Impotence. Res. — 1994. — Vol. 6. — P. 199–204.

Guess H. A. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia // Urol. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 22. — P. 247–261.

Hak A. E. et al. The Rotterdam Study. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2002. — Vol. 87, No. 8. — P. 3632–3639.

Handelsman D. J. Testosterone and other androgens: physiology, pharmacology, and therapeutic use. In: Endocrinology, 3rd ed. / Ed. by L. J. DeGroot et al. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1995. — P. 2351–2361.

Handelsman D. J., Dong Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure // Endocrin. Metab. Clin. — 1993. — Vol. 22. — P. 145–161.

Harman S. M. // J. Clin. Endocrin. Meab. — 2001. — Vol. 86. — P. 724–731.

Heinlein C. A., Chang C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview // Endocrin. Rev. — 2002. — Vol. 3. — P. 175–200.

Holstein A. F., Roosen-Runge E. C. Atlas of human spermatogenesis. — Berlin, 1981.

Huggins C., Hodges C. V. Studies of prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // J. Urol. — 2002. — Vol. 168, No. 1. — P. 9–12.

Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review // J. Urol. — 2003. — Vol. 170, No. 1. — P. 5–11.

Hypogonadism Task Force. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients // Endocr. Pract. — 1996. — Vol. 2. — P. 440–453.

Isidory et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a metaanalysis // Clin. Endocrinol. (Oxf.) — 2005. — Vol. 63, No. 4. — P. 381–394.

Jockenhovel F. Male hypogonadism. — Auflage-Bremen: Uni-Med. 2004. — 185 p.

Johry A. M., Heaton J. P., Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia // Int. J. Impot. Res. — 2001. — Vol. 13, No. 3. — P. 176–182.

Kaufman K. D., Ohlsen E. A., Whiting D. et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia // J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 36. — P. 578–589.

Krieger J. N., Nyberg L. Jr., Nickel J. C. NIH consensus definition and classification of prostatitis // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. — 1993. — Vol. 84. — P. 265–271.

Labrie F., Diamond P., Cusan L., Gomez J. L. et al. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy of bone, vagina and

endometrium in postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, No. 10. — P. 3498–3505.

Laguna M. P., Kleep O., Horwich A. et al. Guidelines on testicular cancer // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 46. No. 1. — P. 1–8.

Lue T. F. Impotence: a patients goal-directed approach to treatment // World J. Urol. — 1990. — Vol. 8. — P. 67–74.

Makinen J., Jarvisalo M. J., Pollanen P. et al. Increased carotid aterosclerosis in andropausal middleaged men // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 1603–1608.

Makshida et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy // J. Urol. — 2005. — Vol. 174, No. 3. — P. 827–834.

Masters W. H., Johnson V. E. Human sexual inadequacy. — Boston: Little Brown, 1970.

McNeal J. E. Normal Histology of the prostate // Am. J. Surg. Pathol. — 1988. — Vol. 12. — P. 819.

Meares E. M. Jr Prostatitis // Med. Clin. N. Am. — 1991. — Vol. 75. — P. 405–424.

Melecos M. D., Naber K. G. Complicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 15, No. 4. — P. 247–256.

Mogensen C. E., Schmitz O. The diabetic kidney: From hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure // Med. Clin. N. Am. — 1988. — Vol. 72. — P. 1465–1492.

Mooradian A. D., Morley J. E., Korenman S. G. Biological actions of androgens // Endocr. Rev. — 1987. — Vol. 8. — P. 1–28.

Morales A. J., Nollan J. J., Nelson J. C., Yen S. S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age // Clin. Endocrin. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 1360–1367.

Morasles A. J., Lunenfeld B. ISSAM. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // Offic. Recom. ISSAM. — 2002. — Vol. 5, No. 2. — P. 74–86.

Naber K. G., Bergman B., Bishop M. S. et al. Guidelines on Urinary and Male Genital tract Infections EAU. In: EAU Guidelines. — Arnhem: Drukkerij Gelderland bv, 2007; http://www.uroweb.org.

Nickel J. C., Weidner W. Chronic prostatitis: Current Concepts and antimicrobial therapy // Infect. Urol. — 2000. — Vol. 13. — P. 22.

Nieschlag E., Behre H. M. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Testosterone: Action, Deficiency, Substitution, 2nd ed. / Ed. by E. Nieschlag, H. M. Behre. — Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1998. — P. 293–328.

Nieschlag E., Behre H. M. Andrology: Male reproductive Health and Dysfunction. — Berlin: Springer-Kerlay, 2002. — 550 p.

O'Donnel L., Robertson K. M., Jones M. E., Simpson E. R. Estrogen and spermatogenesis // Endocrin. Rev. — 2001. — Vol. 22. — P. 289–318.

Philips G. B., Pinkernell B. H., Jing T. Y. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men // Arterioscler. Thromb. — 1996. — Vol. 16. — P. 1383–1387.

Porst H. Diagnostic use and side effects of vasoactive drugs — a report on over 2100 patients with erectile failure // Int. J. Impoten. — 1990. — Vol. 2 (Suppl. 2). — P. 222–223.

Raman J. D., Schlegel P. N. Aromatase inhibitors for male infertility // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 624–629.

Rasanen M., Agrawal Y. P., Saarikoski S. Seminal fluid antisrem antibodies measured by direct flow cytometry do not correlate with those measured by indirect flow cytometry, the indirect immunobead test, and the indirect mixed antiglobulin reaction // Fertil. Steril. — 1996. — Vol. 65. — P. 170–175.

Rhoden E. L., Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer // J. Urol. — 2003. — Vol. 170, No. 6 (pt I). — P. 2348–2351.

Robson C. J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma // J. Urol. — 1963. — Vol. 89, No. 1. — P. 37–42.

Robson C. J. The natural history of renal cell carcinoma // Prog. Clin. Biol. Res. — 1982. — Vol. 100. — P. 447.

Rosano G. M., Leonardo F., Pagnotta P. et al. Acute anti-ishemic effect of testosterone in men with coronary artery disease // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 1666–1670.

Sawaya M. E., Price V. H. Different levels of 5-alpha-reductase type I and II, aromates and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia // J. Invest. Dermatol. — 1997. — Vol. 109. — P. 296–300.

Screening for prostate cancer: an update on the evidence for the US Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 917–929.

Serono Symposia USA Reproductive Health Online Continuing Medical Education Programm. — New York, 2002. — P. 235–236.

Shabsigh R. J. Kaufman J., Steidle J. et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone // J. Urol. — 2004. — Vol. 172. — P. 658–663.

Shahinian V. B. et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 154–164.

Shelley M. D., Burgon K., Mason M. D. Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review // Cancer Treat. Rev. — 2002. — Vol. 28. — P. 237–253.

Simon et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men. The Telecom Study // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1997. — Vol. 82. No. 2. — P. 682–685.

Sobin L. H., Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors, 6 ed. — New York: Wiley-Liss, 2002. — P. 223–234.

Solsona E., Agaba F., Horenblas S. et al. Guidelines on penile cancer: Recommendation of EAU, 2004 // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 46. No. 1. — P. 1–8.

Svartberg J. et al. // Eur. Endocrinol. — 2000. — Vol. 150. — P. 65–71.

Swerdloff R. S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4500–4510.

Tenover J. L. Male hormone replacement therapy including "andropause" // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1998. — Vol. 27. — P. 969–987.

US Kidney Data System // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 26 (Suppl. 2). — P. 38–50.

Van den Beld A., De Jong F. H., Grobbee D. E. et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body composition in elderly men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3276–3282.

Vilar A. N. Selective androgen receptor modulators (SARMs): a novel approach to androgen therapy for the new millennium // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3459–3462.

Watson R. R., Huls A., Araghinikuam M., Chung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging // Drugs Aging. — 1996. — Vol. 9. No. 4. — P. 274–291.

Weinbauer G. F., Kurte R. (eds.) Reproduction in nonhuman primates. — Muenster: Waxmann, 1999. — 230 p.

Weinbauer G. F., Wessels J. Paracrine control of spermatogenesis // Andrology. — 1999. — Vol. 31. — P. 249–262.

WHO manual for the standartized investigation diagnosis and management of the infertile male. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

Wu F. C. W., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease // Endocrin. Rev. — 2003. — Vol. 24. No. 2. — P. 183–217.

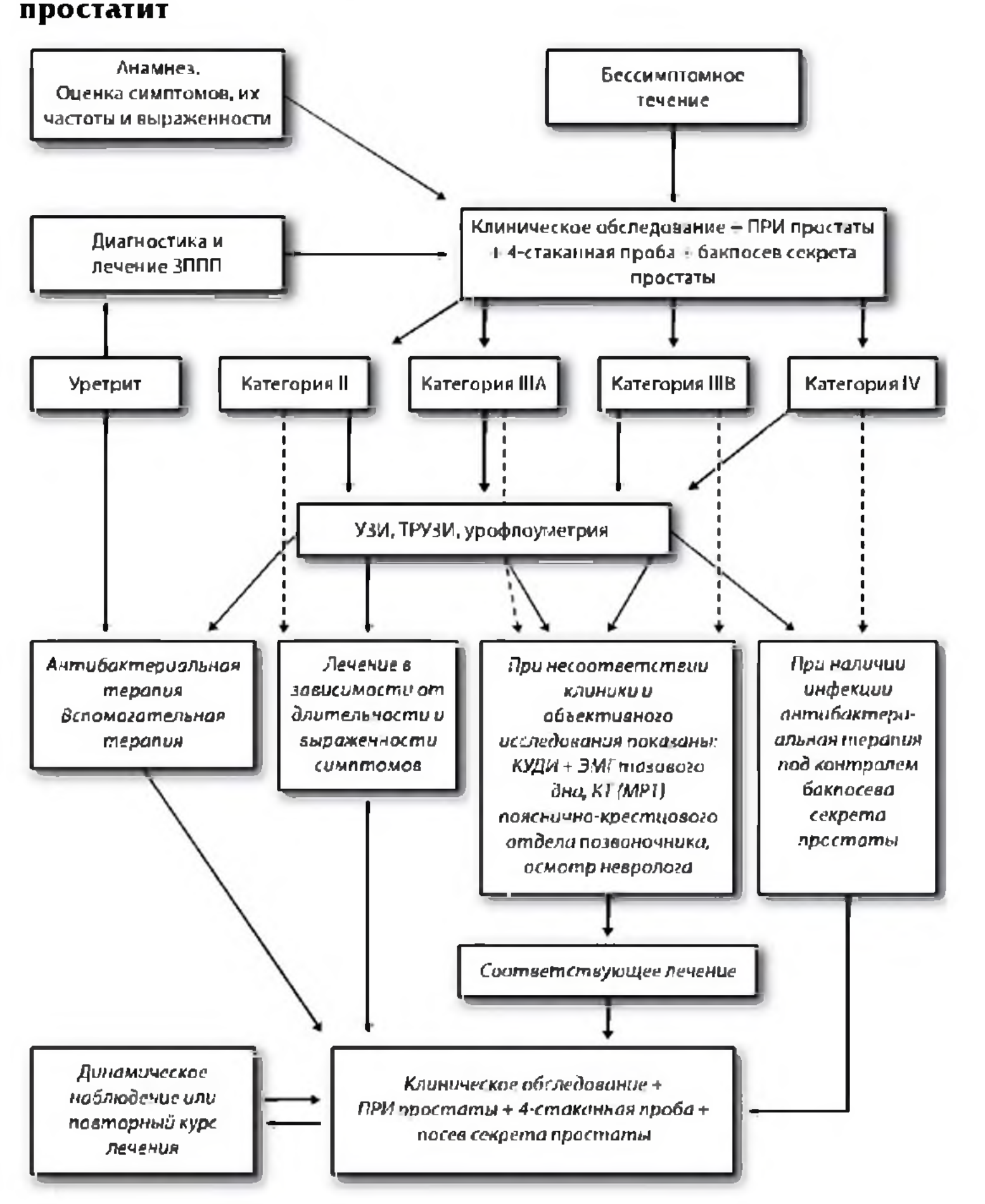
Zenteno J. C. et al. Clinical expression and SRYgene analysis in XY subjects lacing gonadal tissue // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 99. No. 3. — P. 244–247.

Zimmermann S., Steding G., Emmen J. M. et al. Targeted disruption of the Insl3 gene caused bilateral cryptorchidism // Mol. Endocrin. — 1999. — Vol. 13. — P. 681–691.

Приложения

Приложение 1

Обследование мужчин с подозрением на хронический простатит



Принятые сокращения: *ПРИ* — пальцевое ректальное исследование; *КУДИ* — комплексное уродинамическое исследование; *ЭМГ* — электромиография.

Приложение 2

Алгоритм топической диагностики воспаления простаты и нижних мочевых путей у мужчин (Mearse, Stamey, 1968; Fowler, 1989)*

Порция материала	Здоровые мужчины	Колонизация мочеиспускательного канала	Бактериурия без инфекции простаты	Бактериурия с инфекцией простаты	Инфекция простаты после подавления бактерий в моче
ПМ 1	0	10^2	$< 10^5$	$> 10^5$	10
ПМ 2	0	0	$< 10^5$	$> 10^5$	0
СП	0	10	$< 10^5$	$> 10^5$	10^3
ПМ 3	0	0	$< 10^5$	$> 10^5$	10

* Цифры в колонках соответствуют титру содержания бактерий в 1 мл материала (моча, секрет простаты), который измеряется в КОЕ/мл

- ПМ 1 — первые 10 мл мочи при обычном мочеиспускании после туалета головки полового члена, характеризуют микрофлору мочеиспускательного канала (уровень бактериурии повышается при колонизации мочеиспускательного канала или уретрите).
- ПМ 2 — средняя порция мочи (10 мл) после выделения 200 мл мочи, характеризует микрофлору мочевого пузыря, простаты или мочеиспускательного канала.
- СП — секрет простаты, получаемый после сбора мочи методом массажа, характеризует инфицированность простаты. Положительный посев секрета в таком случае свидетельствует о воспалении бактериального происхождения в простате.
- ПМ 3 — моча в количестве 10 мл, полученная сразу после массажа простаты и забора ее секрета, повышение числа бактерий в 10 и более раз по сравнению с ПМ 1 в данной порции свидетельствует об инфекции простаты.

Данная методика называется четырехстаканная проба Мирза—Стейми (Meares—Stamey) (1968) — «золотой» стандарт диагностики инфекции простаты.

Приложение 3

Критерии дифференциальной диагностики основных категорий хронического простатита (по NIH, 1995)

Категория (класс) простатита	Формулировка клинического диагноза	Клинико-лабораторные критерии диагноза
I	Острый инфекционный (бактериальный) простатит (5 % всех форм простатитов)	Клиника есть. В секрете простаты лейкоцитов > 10 п/зр., бактерии > 10^4 КОЕ/мл для сапрофитов и > 10^1 КОЕ/мл для патогенов
II	Хронический бактериальный простатит (частота 5–8 %)	Клиника есть. В секрете простаты в период обострения > 10 лейкоцитов в п/зр. и/или > 10^4 КОЕ/мл патогенов. В период ремиссии воспалительных изменений в секрете может не быть
III	Хронический абактериальный (неинфекционный) простатит, или синдром хронической тазовой боли (частота до 80 % всех форм простатита): воспалительный синдром хронической тазовой боли	Клиника хронической тазовой боли в течение > 3 мес.
IIIA IIIB	Невоспалительный синдром хронической тазовой боли	При отсутствии бактерий в посеве секрета простаты на фоне повышения лейкоцитов > 10 п/зр. в секрете простаты. При отсутствии бактерий и лейкоцитов в секрете простаты
IV	Бессимптомный (латентный) воспалительный простатит (в России (2004) частота воспалительных изменений простаты у клинически здоровых мужчин достигает 45 %)	Нет никаких простатических симптомов. Болезненность простаты, повышенное содержание лейкоцитов и/или бактерии в секрете простаты выявляются случайно при пальцевом ректальном исследовании и профилактическом исследовании секрета простаты у мужчины без анамнеза простатита

Приложение 4

Алгоритм терапии основных категорий хронического простатита

Категория простатита по NIH	Основная терапия	Дополнительные методы лечения
I	Антибактериальная терапия в течение 2–4 недель: ● фторхинолоны, ● доксициклин, ● ко-тримоксазол, ● ингибитор-защищенные аминопенициллины + гентамицин. Десенсибилизация	α_1-адреноблокаторы. Анальгетики. Антипиретики. При стихании острых воспалительных явлений возможно применение физиотерапии, при формировании абсцесса простаты — вскрытие и дренирование абсцесса
II	Антибактериальная терапия в период обострения длительностью от 2–4 до 12 нед. (индивидуально). Препараты выбора: ● фторхинолоны, ● доксициклин, ● котримоксазол	● α_1-адреноблокаторы. ● М-холинолитики. ● Анальгетики. ● Антипиретики. ● Венотоники. ● Фитотерапия. ● Ферментные препараты. ● Рассасывающая терапия. ● Антиоксиданты. ● Физиотерапия. ● Лечебный массаж простаты (по показаниям)
IIIA	С учетом недостаточной ясности патогенеза синдрома хронической тазовой боли лечение в большинстве случаев эмпирическое. Показаны НПВС, антидепрессанты для снятия болевого синдрома. Возможен стартовый курс антибактериальной терапии в течение 2 нед. с последующим ее продолжением в случае улучшения показателей секрета простаты или клинического улучшения	● α_1-адреноблокаторы. ● М-холинолитики. ● Миорелаксанты. ● Антиспастические препараты. ● Сосудистые средства. ● Венотоники. ● Антиоксиданты. ● Ферменты. ● Витамины. ● Ингибиторы 5α-редуктазы. ● Урикодепрессоры (аллопуринол). ● Капсаицин. ● Модуляторы эрекции. ● Препараты тестостерона (по строгим показаниям). ● Физиотерапия. ● Массаж простаты. ● Иглорефлексотерапия. ● Лечебная физкультура и т. д.
IIIB	То же, что категория IIIA, только эффективность терапии ниже	То же, что категория IIIA
IV	Бессимптомная инфекция простаты и неосложненные камни простаты специального лечения не требуют	Бессимптомная инфекция простаты и неосложненные камни простаты специального лечения не требуют

Приложение 5

Шкала оценки симптомов хронического простатита NIH-CPSI, предложенная Национальным институтом здоровья (США)

Шкала хронического простатита (NIH-CPSI)

Дата обследования _____

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Диагноз: _____

Частота симптомов за месяц	Нет	Менее 1 раза в неделю	Менее половины случаев	Половина случаев	Более половины случаев	Почти всегда
1. Рези при мочеиспускании	0	1	2	3	4	5
2. Дискомфорт над лоном	0	1	2	3	4	5
3. Неприятные ощущения над лоном	0	1	2	3	4	5
4. Болезненный оргазм	0	1	2	3	4	5
5. Неприятные ощущения в крестце и пояснице	0	1	2	3	4	5
6. Неприятные ощущения в промежности	0	1	2	3	4	5
7. Неприятные ощущения в головке полового члена	0	1	2	3	4	5
8. Императивный позыв к мочеиспусканию	0	1	2	3	4	5
9. Ноктурия (неоднократная)	0	1	2	3	4	5
10. Задержка мочи при первом утреннем мочеиспускании	0	1	2	3	4	5
S =						
Качество жизни (С)	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Трудно сказать	Плохо	Очень плохо
S + C =	0	1	2	3	4	5

Оценка результатов анкетирования:
0–14 – мягкая симптоматика
15–29 – умеренная симптоматика
30–50 – значительная симптоматика

Приложение 6

Приоритетные методы лечения хронического простатита

(NIH, 2002; Tenke P., 2003)

Метод лечения	Приоритет (0–5), NIH	Приоритет (+ — ++++), Tenke P.
Антибактериальная терапия	4,4	++++
α_1-адреноблокаторы	3,7	+++
Массаж простаты	3,3	++
НПВС	3,3	++
Обезболивающие средства	3,1	
Метод биологической обратной связи — аноректальный biofeedback	2,7	
Фитотерапия (Serenoa)	2,5	++
Ингибиторы 5α-редуктазы	2,5	
Миорелаксанты (баклофен, диазепам)	2,2	
Гормональная терапия		++
Термотерапия	2,2	++
Общий массаж	2,1	
Психотерапия	2,1	++
Альтернативная терапия (иглоукалывание, медитация)	2,0	++
Антикоагулянты (пентосана полисульфат)	1,8	
Капсаицин	1,8	
Аллопуринол	1,5	+
Оперативное лечение (ТУРП, простатэктомия)	1,5	+

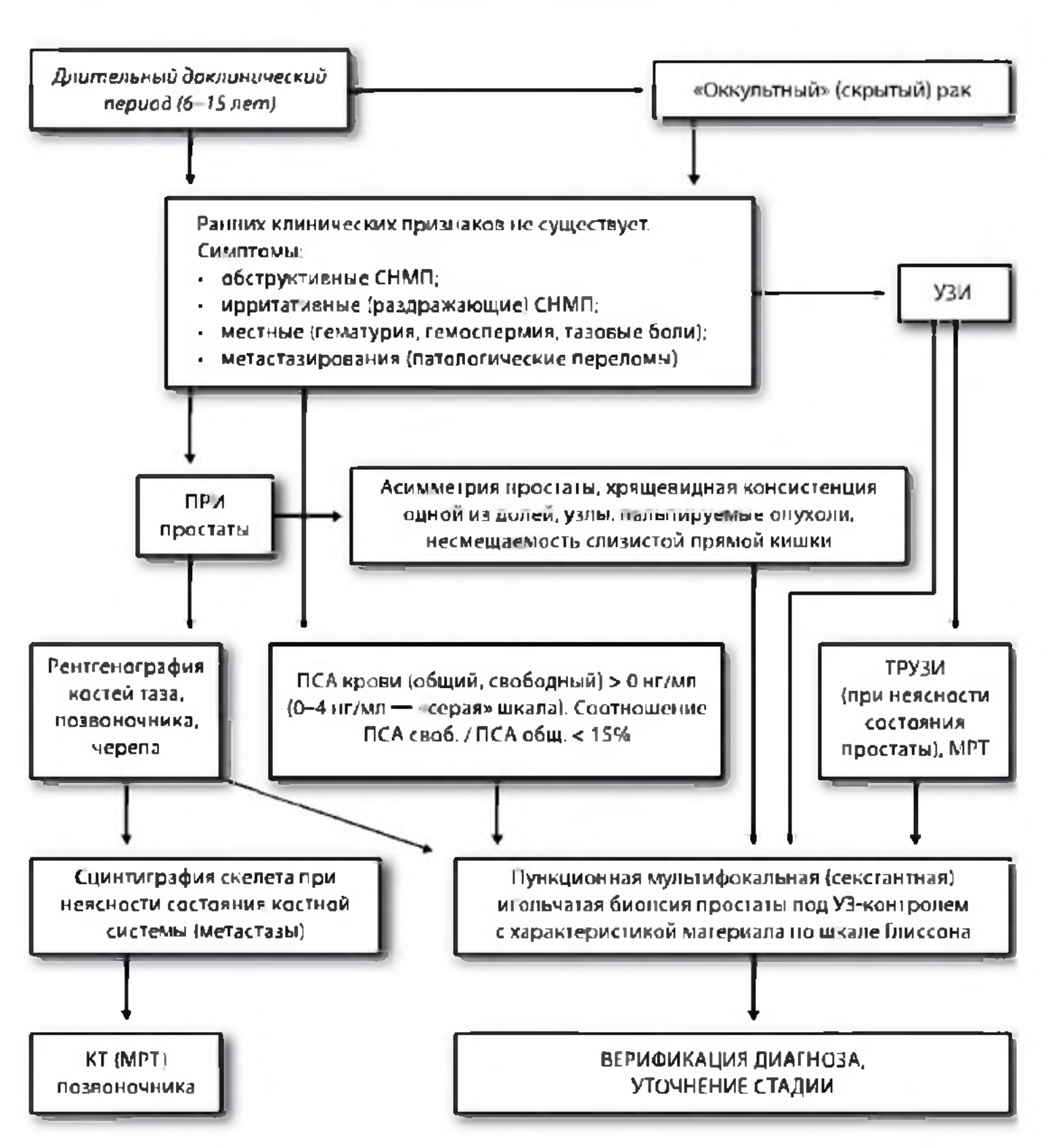
Приложение 7

Алгоритм выбора методов лечения ДГП

Характеристика критериев	Показанная тактика лечения	Характеристика методов лечения
Суммарный балл по шкале IPSS 0–7		
Остаточная моча (R) отсутствует или не более 50 мл. Нет признаков инфекции мочевых путей, кровотечений, острой задержки мочи в анамнезе, нарушений функций почек. ПСА крови 0–4 нг/мл МОСМ по урофлоуметрии > 10 мл/с	Динамическое наблюдение	Осмотр уролога и анкетирование 1 раз в год. УЗ определение объема остаточной мочи 1 раз в год. ПСА крови 1 раз в год. Общий анализ мочи, креатинин крови 1 раз в год
Суммарный балл по шкале IPSS 8–19		
Остаточная моча (R) 50–100 мл. Нет признаков инфекции мочевых путей, кровотечений, острой задержки мочи в анамнезе, нарушений функций почек. ПСА крови 0–4 нг/мл. МОСМ по урофлоуметрии 5–10 мл/с. По УЗИ нет «средней доли» аденомы, рост преимущественно боковых долей аденомы	Консервативная терапия длительно, постоянно или прерывистыми курсами. Возможна как монотерапия, так и комбинированная терапия препаратами разных групп	Препараты выбора — α_1-адреноблокаторы. Их можно комбинировать с растительными препаратами или ингибиторами 5α-редуктазы. Для коррекции ГАМП допустима комбинация α_1-адреноблокатора и М-холинолитика (применять с осторожностью). Отсутствие эффекта от лечения в течение 3 месяцев делает дальнейшее его продолжение нецелесообразным
Суммарный балл по шкале IPSS 20–35		
Остаточная моча (R) > 100–150 мл. Есть признаки инфекции мочевых путей, гематурии. Есть острая задержка мочи в анамнезе. Есть признаки ХПН. ПСА крови 0–4 нг/мл. МОСМ по урофлоуметрии менее 5 мл/с. По УЗИ есть «средняя доля». Отсутствие эффекта от 3-месячного курса лечения α_1-адреноблокаторами. Прогрессирующее увеличение объема остаточной мочи	Хирургические методы лечения	«Золотой» стандарт лечения ДГП объемом более 60 см³ — трансуретральная резекция. В других клинических ситуациях оправдано применение открытой чреспузырной одномоментной аденомэктомии. Малоинвазивные методы хирургического лечения пока не достаточно хорошо изучены в плане отдаленных последствий и результатов
Осложненная ДГП		
Хотя бы одна (даже самостоятельно купированная) острая задержка мочи в анамнезе. Гематурия на фоне ДГП. Рецидивирующая ИМП, обусловленная ДГП. Почечная недостаточность. Камни мочевого пузыря. Большие дивертикулы мочевого пузыря. Наличие «средней доли» аденомы	Вопрос медикаментозного лечения не обсуждается, сразу выбирается один из хирургических методов лечения	«Золотой» стандарт лечения ДГП объемом более 60 см³ — трансуретральная резекция. В других клинических ситуациях оправдано применение открытой чреспузырной одномоментной аденомэктомии. Малоинвазивные методы хирургического лечения пока не достаточно хорошо изучены в плане отдаленных последствий и результатов. При наличии ХПН целесообразна двухэтапная аденомэктомия

Приложение 8

Алгоритм обследования при подозрении на рак простаты

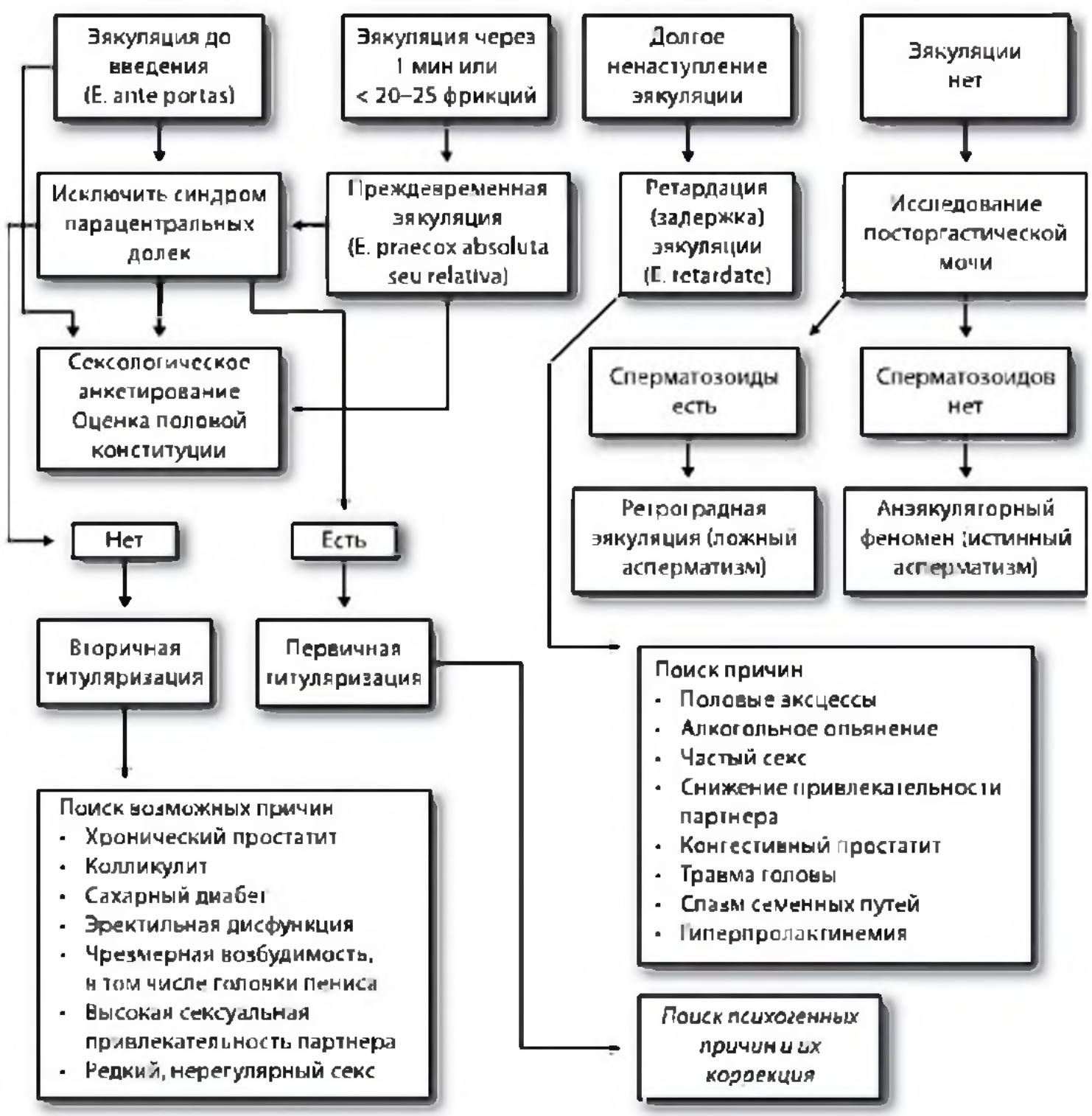


Принятые сокращения: *ПРИ* — пальцевое ректальное исследование.

Приложение 9

Алгоритм обследования при эякуляторной дисфункции

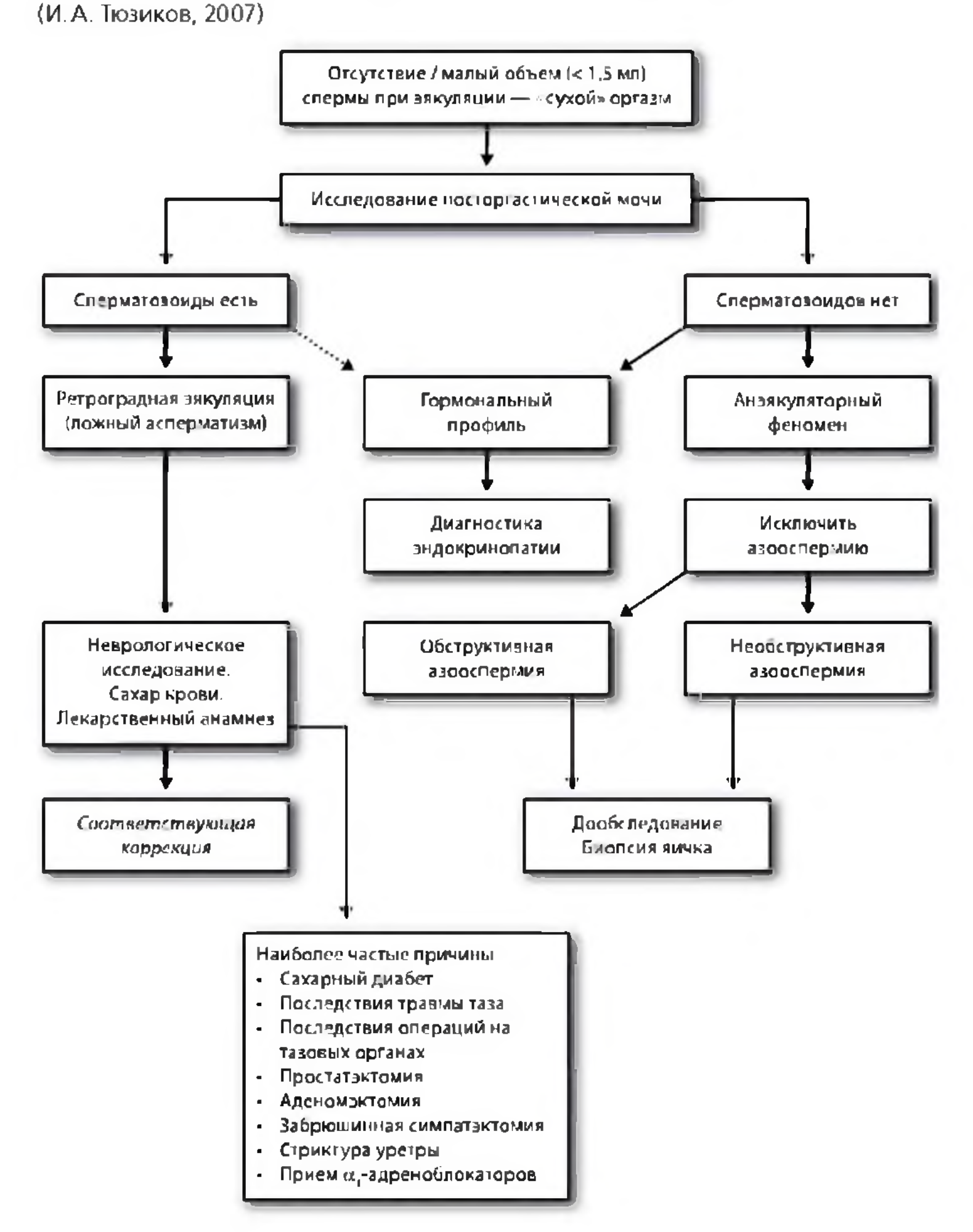
(И. А. Тюзиков, 2007)



Приложение 10

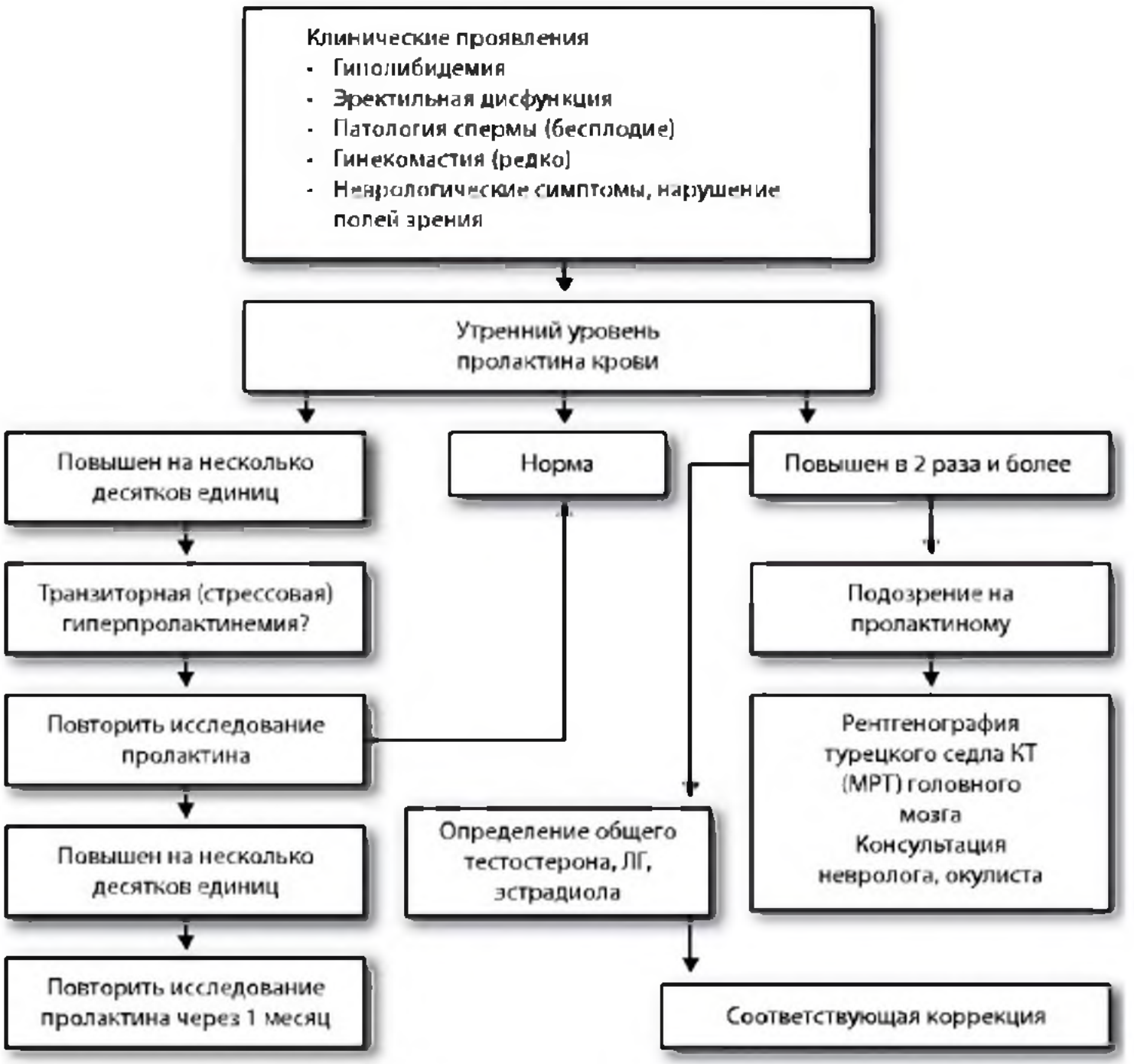
Алгоритм диагностики ретроградной эякуляции

(И.А. Тюзиков, 2007)



Приложение 11

Алгоритм диагностики причин гиперпролактинемии у мужчин



Приложение 12

Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ) (О. Б. Лоран, А. С. Сегал, 2000)

Ф.И.О. _____ возраст _____

Дата исследования _____

Обследование первичное, в период лечения, после лечения _____

1. В течение последнего месяца как часто у Вас возникало желание иметь половое сношение (независимо от эрекции)?	Не возникало	1–2 раза	3–4 раза	2–3 раза в неделю	Почти ежесуточно	Ежесуточно
	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца как часто у Вас возникали спонтанные (не связанные с половой активностью) эрекции?	Не возникали	Несколько раз	2–3 раза в неделю	4–5 раз в неделю	Ежесуточно	Ежесуточно многократно
	0	1	2	3	4	5
3. Когда Вы в последний раз совершали или были способны совершить повторное половое сношение в течение суток?	Никогда	В возрасте 25–35 лет	В возрасте 36–50 лет	Способен в настоящее время	Практикую эпизодически	Практикую постоянно
	0	1	2	3	4	5
4. Каково Ваше настроение перед сношением в течение последнего месяца?	Из-за страха неудачи попыток не предпринимал	Из-за неуверенности ищу предлог уклониться от сношения	Испытывал неуверенность, но от попыток не уклонялся	Неуверенности почти не испытывал	Неуверенности нет	Жду наслаждения
	0	1	2	3	4	5
5. Сколько попыток иметь половое сношение Вам удались в течение последнего месяца?	Ни одной	Меньше половины	Больше половины	Подавляющее большинство	Все, за редким исключением	Все
	0	1	2	3	4	5

6.	Какова была эрекция при половых сношениях в течение последнего месяца?	Отсутствовала	В большинстве случаев была недостаточной для введения полового члена, пропадала перед введением или во время акта	Для ее возникновения требовалась активная стимуляция, была неполной, но обычно достаточной для сношения	Была иногда неполной, но вполне достаточной для сношения	Была полной за редкими исключениями	Всегда была полной
		0	1	2	3	4	5
7.	Какова была продолжительность половых сношений в течение последнего месяца?	Нельзя определить из-за отсутствия семяизвержения при сношениях	Более 15 мин (непрекращающиеся фрикции) или несколько секунд	Явно излишняя или около 30 секунд	Излишняя или около 3 минут	От 3 до 6 минут	Могу ее регулировать
		0	1	2	3	4	5
8.	Каково было семяизвержение в течение последнего месяца?	Оно отсутствовало при сношениях	Наступало не при каждом сношении	Низкоинтенсивным (вытекание эякулята) или болезненным	Умеренно интенсивным	Интенсивным	Крайне интенсивным
		0	1	2	3	4	5
9.	Каков был оргазм в течение последнего месяца?	Он отсутствовал при семяизвержении	Наступал не при каждом семяизвержении	Низкоинтенсивным	Умеренно интенсивным	Интенсивным	Крайне интенсивным
		0	1	2	3	4	5
10.	Сколько завершенных (независимо от их качества) половых сношений Вы имели в течение последнего месяца?	Ни одного	От 1 до 3	1–2 в неделю	2–3 в неделю	3–4 в неделю	Ежесуточно
		0	1	2	3	4	5
11.	Сколько у Вас произошло семяизвержений (при сношении, поллюции, онанизме и др.) в течение последнего месяца?	Ни одного	От 1 до 3	1–2 в неделю	2–3 в неделю	3–4 в неделю	Ежесуточно
		0	1	2	3	4	5

12.	Как давно наблюдается у Вас расстройство половой функции?	С начала половой жизни	От 10 до 20 лет	От 1 года до 10 лет	Не отмечаю существенного расстройства	Не отмечаю какого-либо расстройства	Не задумывался о возможности расстройства
		0	1	2	3	4	5
13.	Как Вы оцениваете свою половую потенцию за последний месяц?	Полностью отсутствовала	Неудовлетворительно	Удовлетворительно	Хорошо	Хорошо/отлично	Отлично
		0	1	2	3	4	5

Сумма набранных баллов:
Суммы баллов по блокам показателей:
1, 2, 3 (нейрогуморальная составляющая) = 4, 5 (психическая составляющая) =
2, 3, 6 (эрекционная составляющая) = 7, 8, 9 (эякуляторная составляющая) =
10, 11, 12 (копулятивная функция в целом) =

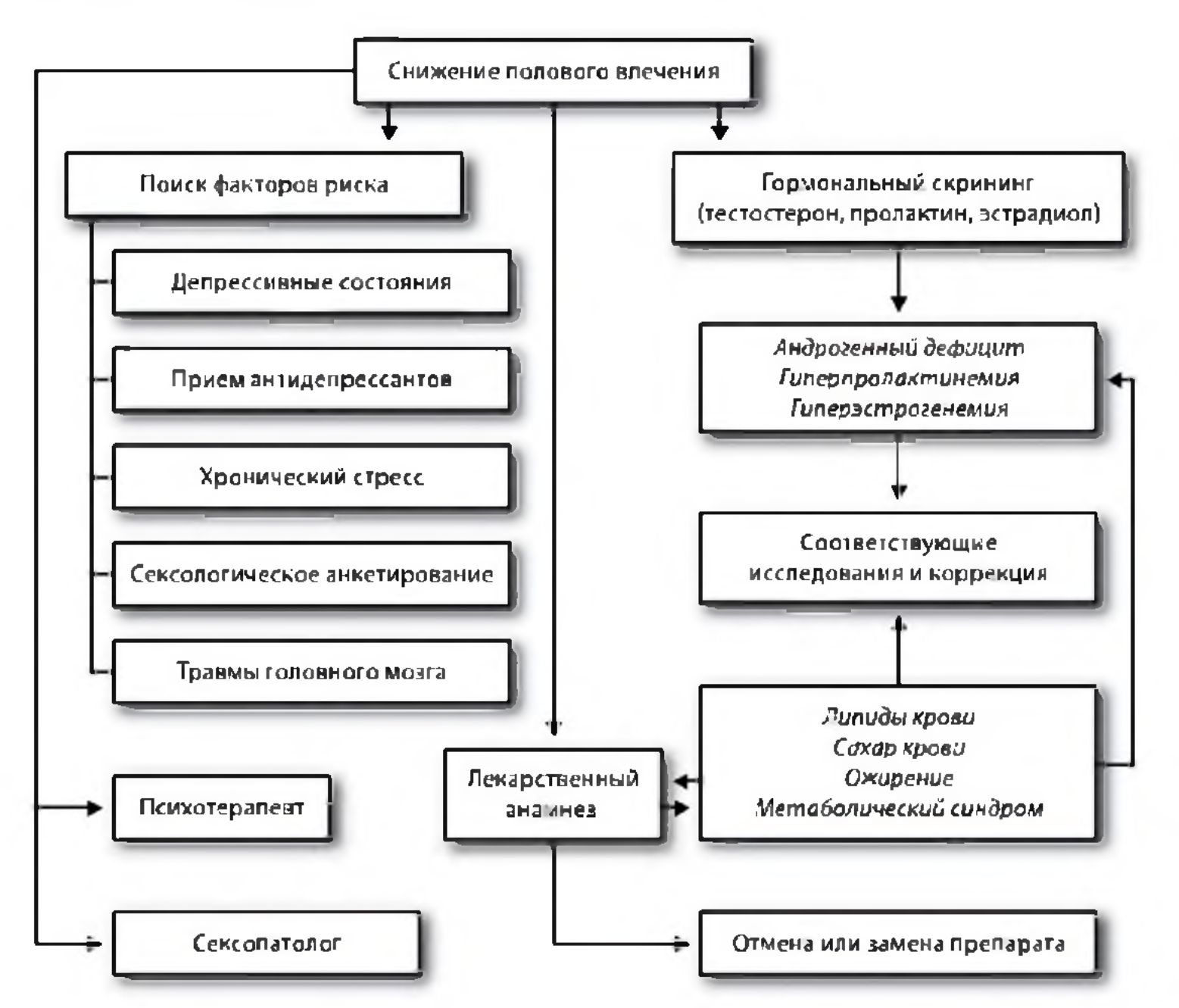
Возрастные нормативы шкалы МКФ

Возраст	Баллы	Макс. сумма баллов	Составляющая копулятивного цикла				Состояние копулятивной функции в целом (10, 11, 12)
			Психическая (4, 5)	Нейрогуморальная (1, 2, 3)	Эрекционная (2, 3, 6)	Эякуляторная (7, 8, 9)	
Юноши или сильная половая конституция	5	60	10	15	15	15	15
20–35 лет	4	48	8	12	12	12	12
36–50 лет	3	36	6	9	9	9	9
51–65 лет	2	24	4	6	6	6	6
Старше 65 лет	1	12	2	3	3	3	3

Приложение 13

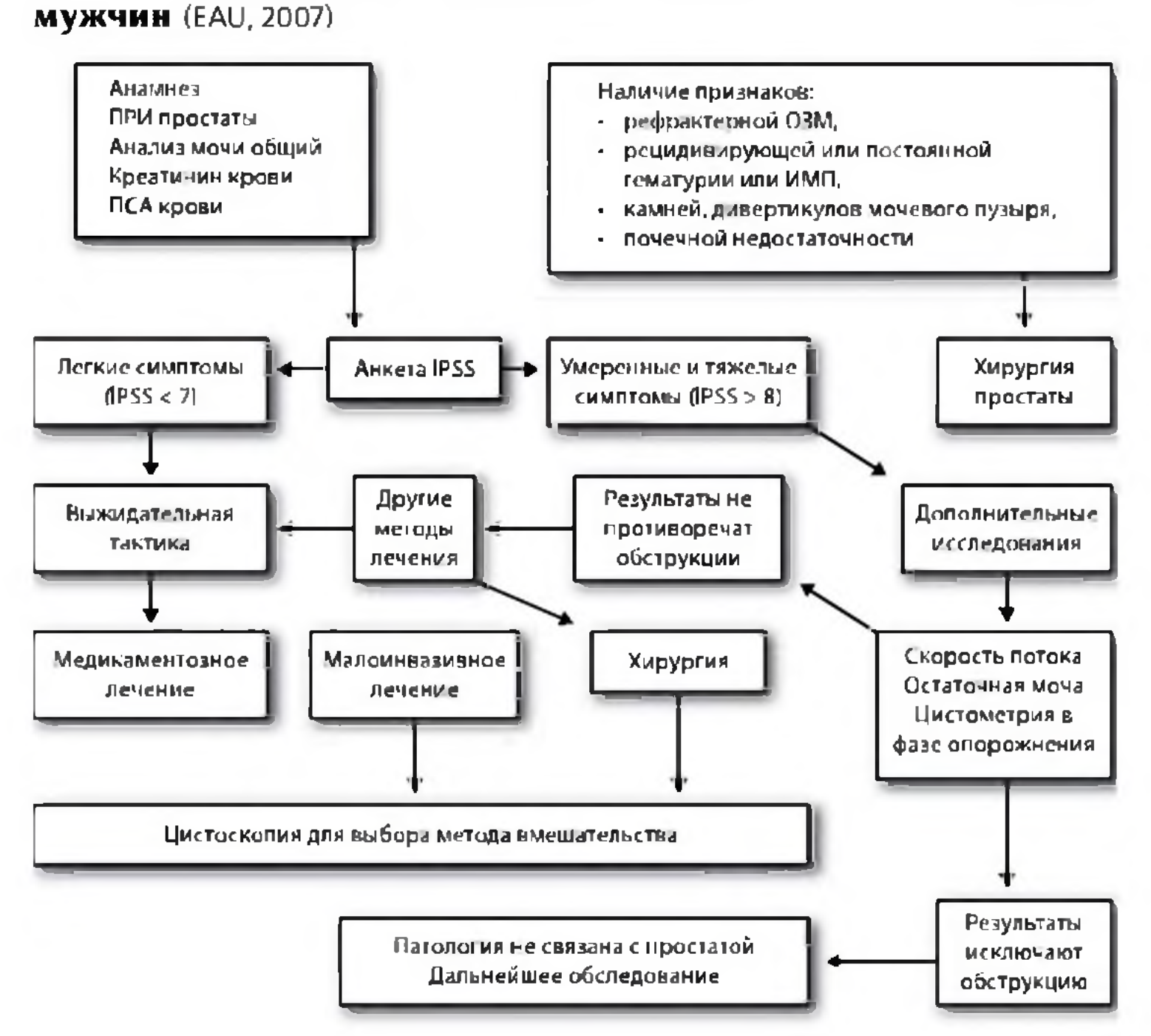
Алгоритм обследования при снижении либидо

(И. А. Тюзиков, 2007)



Приложение 14

Алгоритм обследования при нарушениях мочеиспускания у мужчин (EAU, 2007)



Принятые сокращения: *ОЗМ* — острая задержка мочи; *ПРИ* — пальцевое ректальное исследование.

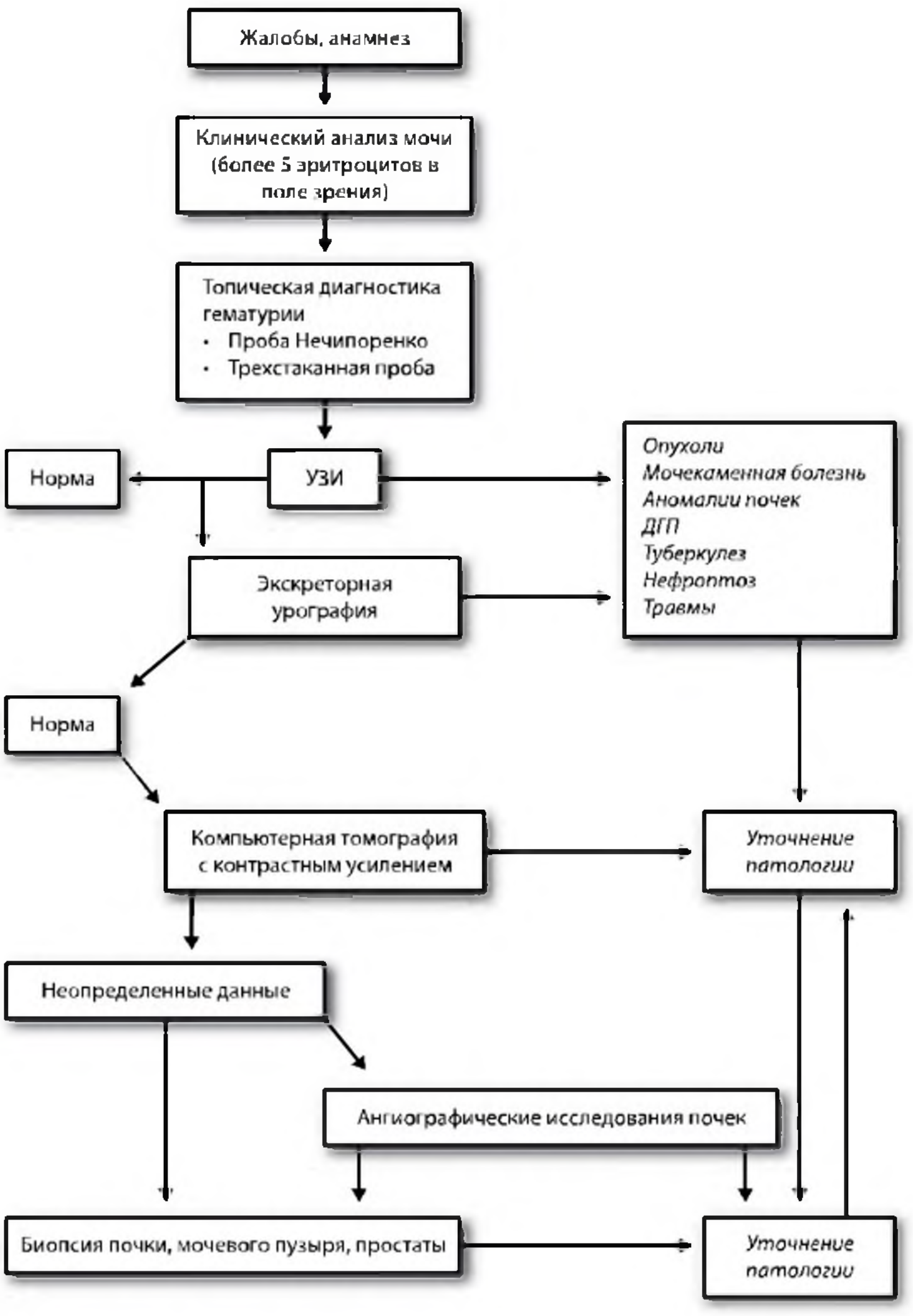
Приложение 15

Причины синдрома «острой мошонки» у мальчиков

Причины	Лечебная тактика
Травматический вывих яичка	Вправление яичка из места его дислокации в мошонку (в первые сутки бескровным методом, позже оперативным путем с проведением орхипексии)
Перекрут семенного канатика	Сразу после травмы можно попробовать осуществить бескровное раскручивание перекрута (деторсия по Я.Ю. Юдину). При ее неэффективности — срочная операция с орхипексией. По прошествии 6 ч с момента перекрута яичко необратимо теряет жизнеспособность и его удаляют (орхиэктомия или гемикастрация). В случае оставления такого яичка возможно развитие аутоиммунного воспаления, ведущего к бесплодию в дальнейшем
Перекрут и некроз привеска яичка (морганиевой гидатиды)	Экстренная операция — удаление гидатиды
Острый орхит, эпидидимит	Консервативное лечение, при нагноении — операция
Идиопатический отек мошонки	Назначение десенсибилизации, суспензорий, покой
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха)	Симптоматическое лечение
Жировой некроз мошонки в препубертате	Хирургическое удаление плотного жирового образования мошонки
Гангрена Фурнье	Комплексное лечение с ранним экстренным хирургическим вмешательством
Острое гематоцеле при интраабдоминальных заболеваниях (острый аппендицит, мекониальный перитонит у детей)	Показано экстренное оперативное вмешательство паховым доступом
Травма органов мошонки	Тактика консервативная или оперативная в зависимости от вида травмы
Укусы насекомых	Консервативная симптоматическая терапия
Острый отек мошонки при опухолях яичка	Встречается редко, показано удаление яичка
Другие заболевания	
Гидроцеле, варикоцеле, сперматоцеле, паховая грыжа	Обычно не сопровождаются острой болью в мошонке, наблюдается лишь при ущемленной паховой грыже. Лечение хирургическое
Иррадиация болей при почечной колике	Лечение основного заболевания
Повреждения и аномалии спинного мозга	Лечение основного заболевания
Острая лейкемическая инфильтрация яичка	Лечение лейкоза

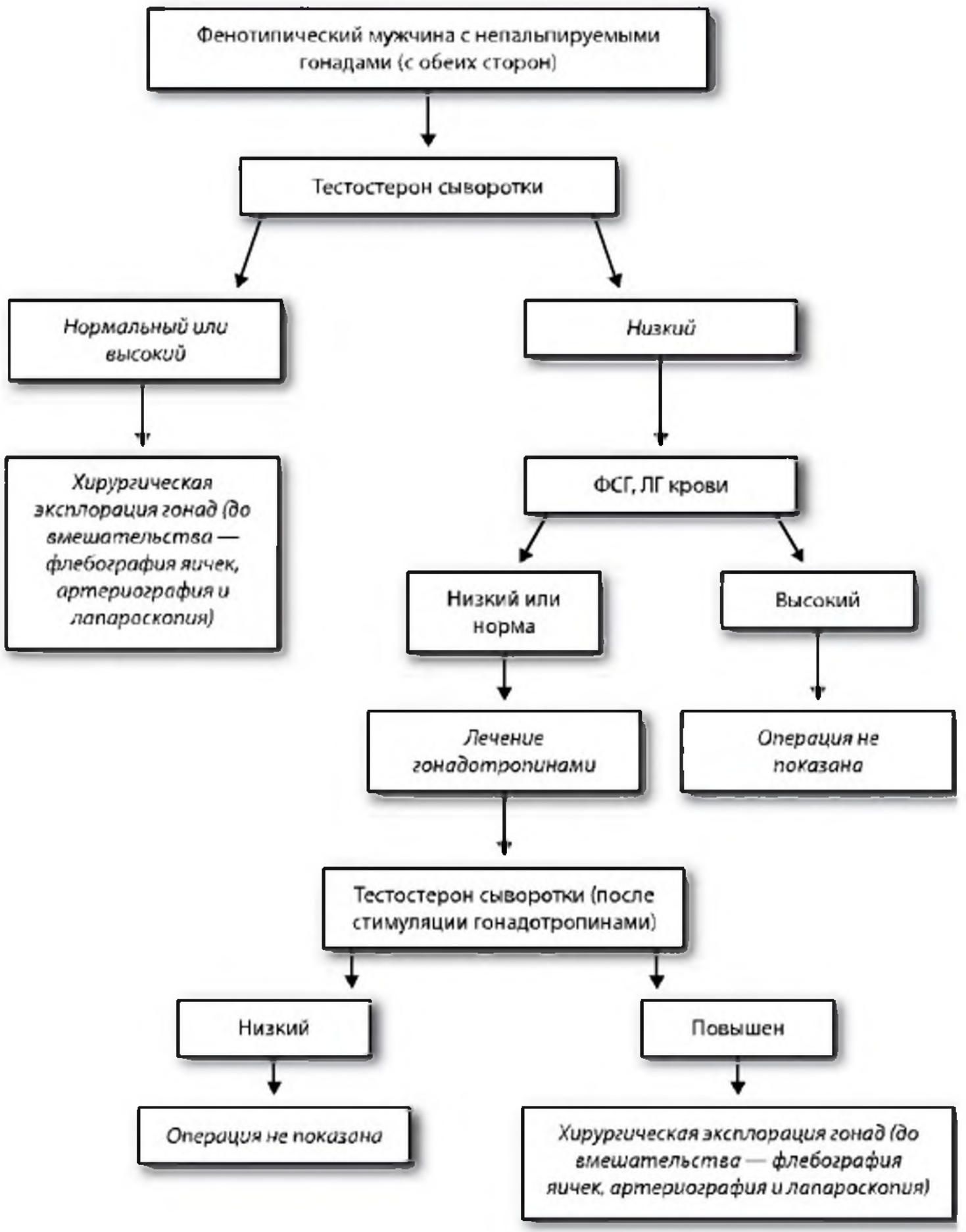
Приложение 16

Примерный диагностический алгоритм при гематурии



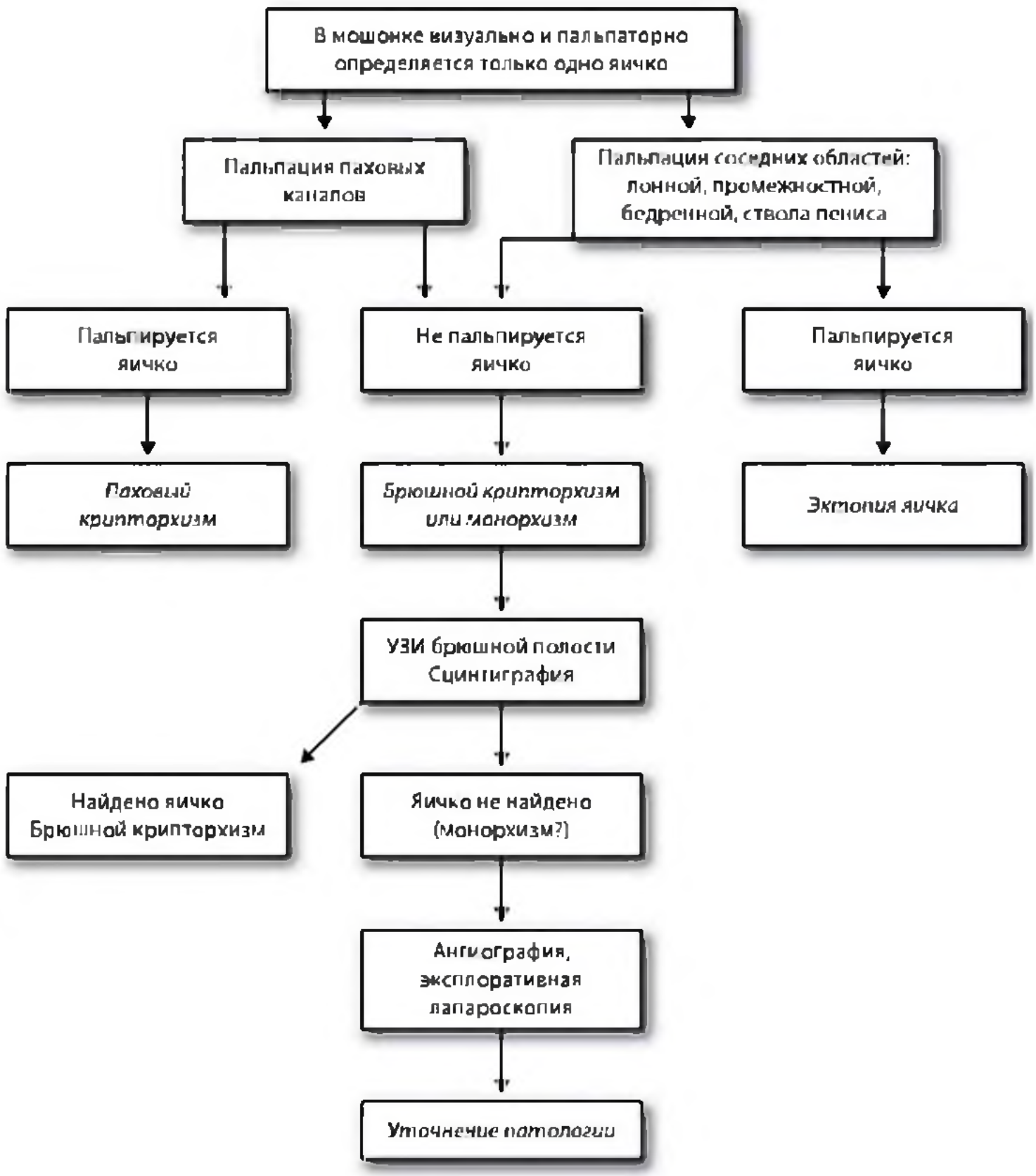
Приложение 17

Гормональные исследования при непальпируемых яичках



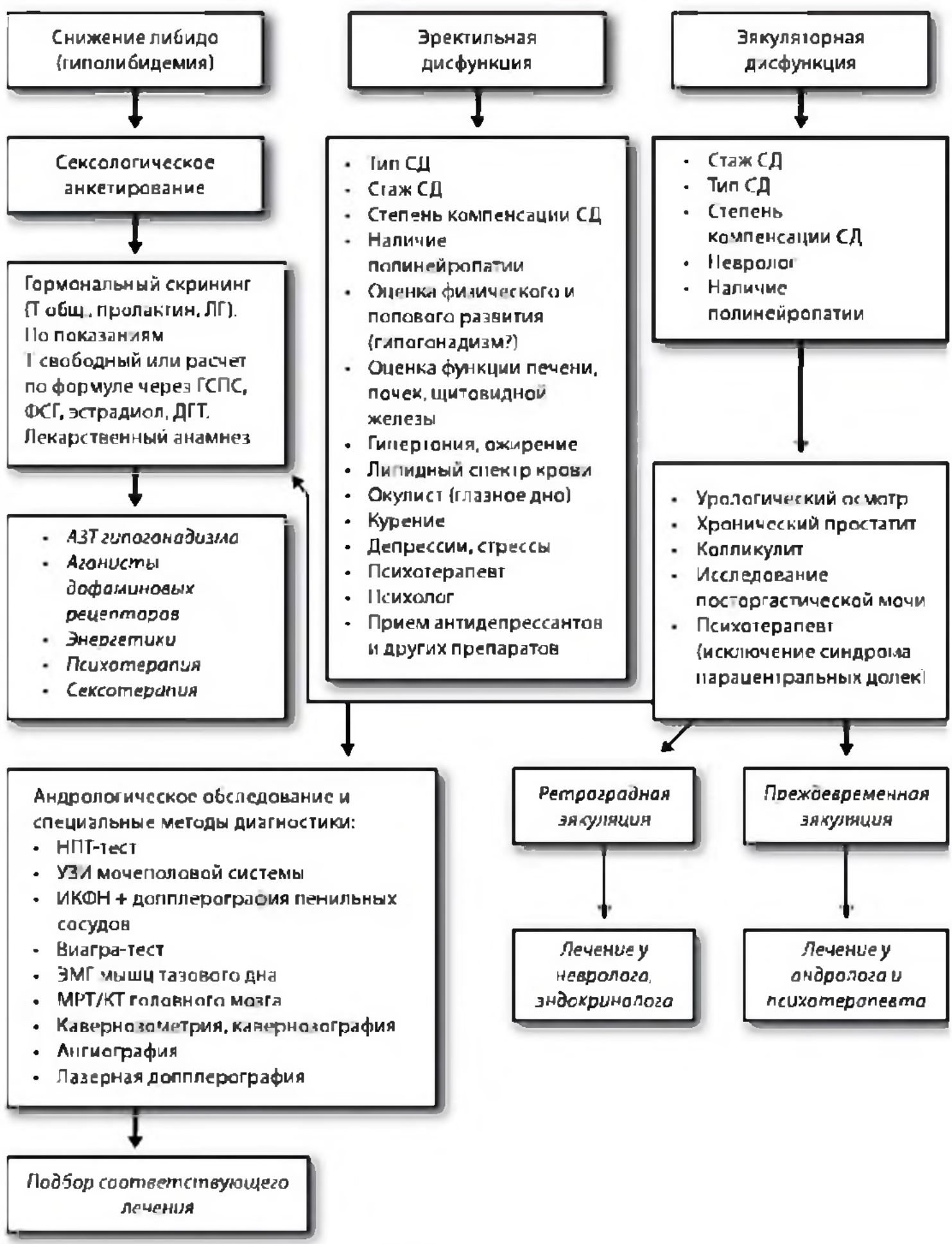
Приложение 18

Алгоритм обследования при отсутствии одного яичка в мошонке



Приложение 19

Алгоритм диагностики нарушений половой функции у мужчин (И. А. Тюзиков, 2007)



Принятые сокращения: *ИКФН* — интракавернозная фармакологическая нагрузка; *НПТ-тест* — тест ночной пенильной тумесценции; *СД* — сахарный диабет; *Т* — тестостерон; *ЭМГ* — электромиография.

Приложение 20

Рекомендуемое питание при избыточном весе

Продукты, которые можно употреблять без ограничения

- капуста (все виды)
- огурцы, помидоры
- салат листовой, зелень
- перец
- кабачки, баклажаны
- свекла
- морковь
- стручковая фасоль
- редис, редька, репа
- зеленый горошек (молодой)
- шпинат, щавель
- грибы
- чай, кофе без сахара и сливок
- минеральная вода
- нежирное мясо (белое куриное мясо, индейка, телятина, говядина)
- рыба

! Овощи можно употреблять в сыром, отварном, запеченном виде.
! Использование жиров (масла, майонеза, сметаны) в приготовлении овощных блюд должно быть **минимальным.**

Продукты, которые следует употреблять в умеренном количестве

- молоко и кисломолочные продукты (нежирные)
- сыры менее 30 % жирности
- творог менее 5 % жирности
- картофель (не более 6 ст.л. в порции)
- кукуруза
- зрелые зерна бобовых (горох, фасоль, чечевица) (не более 6 ст.л. в порции)
- крупы (не более 6 ст.л. в порции)
- макаронные изделия (не более 6 ст.л. в порции)
- хлеб и хлебобулочные изделия (не сдобные) (предпочтительнее хлеб грубого помола, 1 к.)
- фрукты — цитрусовые, киви, ягоды
- яйца

! «Умеренное количество» означает половину от Вашей **привычной порции.**

Продукты, которые необходимо исключить

- масло сливочное
- масло растительное (1 ст.л./сут)
- сало
- сметана, сливки
- сыры более 30 % жирности
- творог более 5 % жирности
- майонез
- жирное мясо (свинина, баранина, куриные ножки)
- копчености
- колбасные изделия, сосиски, сардельки
- кожа птицы
- консервы мясные, рыбные и растительные в масле
- орехи, семечки
- сахар, мед
- варенье, джемы
- конфеты, шоколад
- пирожные, торты и другие кондитерские изделия
- печенье, изделия из сдобного теста
- мороженое
- сладкие напитки («Кока-кола», «Фанта», соки, морсы, компоты)
- алкогольные напитки

! Следует по возможности исключить такой способ приготовления пищи, как жарение.
! Старайтесь использовать посуду, позволяющую готовить пищу без добавления жира (пароварка)

Коды МКБ-10 заболеваний, распространенных в андрологической практике

КЛАСС I. НЕКОТОРЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

A54 — Гонококковая инфекция
- **A54.0** — нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования
- **A54.1** — нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием
- **A54.2** — пельвиоперитонит, орхит, простатит, эпидидимит

A55 — Паховая (хламидийная) лимфогранулема

A56 — Хламидиоз
- **A56.0** — цистит, уретрит
- **A56.1** — эпидидимит, орхит
- **A56.2** — неуточненные
- **A56.3** — аноректальной области
- **A56.4** — хламидийный фарингит
- **A56.8** — хламидиоз другой локализации

A57 — Шанкроид

A58 — Паховая гранулема (донованоз)

A59 — Трихомоноз
- **A59.0** — урогенитальный трихомоноз (простатит)
- **A59.8** — другой локализации
- **A59.9** — неуточненный

A60 — Аногенитальная герпетическая инфекция
- **A60.1** — перианальной зоны и прямой кишки

A63 — Другие ЗППП, не классифицированные в других рубриках
- **A63.0** — Аногенитальные (венерические) бородавки

A64 — ЗППП неуточненные
B25 — Цитомегаловирусная инфекция
B26 — Эпидемический паротит
B37 — Кандидоз
- **B37.4** — урогенитальный кандидоз

B67 — Эхинококкоз
B85 — Педикулез и фтириоз

КЛАСС II.
НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ И МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60–C63)

C60 — Половой член
C61 — Предстательная железа
C62 — Яичко
C63 — Других половых органов
- **C63.0** — Придатка яичка
- **C63.1** — Семенного канатика
- **C63.2** — Мошонки
- **C63.7** — Семенных пузырьков, оболочек яичка
- **C63.8** — Поражения мужских половых органов, выходящие за пределы одной или более вышеуказанных локализаций

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64–C68)

C64 — Почка
C65 — Почечная лоханка
C66 — Мочеточник
C67 — Мочевой пузырь
- **C68.0** — Уретра

НОВООБРАЗОВАНИЯ *IN SITU* (D00–D09)

- **D07.4** — Полового члена (эритроплазия Кейра)
- **D07.5** — Предстательной железы
- **D09.0** — Мочевого пузыря

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (D10–D36)

D17 — Доброкачественные новообразования жировой ткани
D18 — Гемангиома и лимфангиома любой локализации
- **D18.0** — Гемангиома любой локализации
- **D18.1** — Лимфангиома любой локализации

D20 — Доброкачественные новообразования мягких тканей забрюшинного пространства и брюшины
D21 — Другие доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей
- **D21.5** — Доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей таза

D29 — Доброкачественные новообразования мужских половых органов
- **D29.0** — Половой член
- **D29.1** — Простата
- **D29.2** — Яичко
- **D29.3** — Придаток
- **D29.4** — Мошонка и ее кожа

D29.7 — Других мужских половых органов (семенные пузырьки, семенной канатик, оболочки яичка)
D29.9 — Мужских половых органов неуточненные
D30 — Доброкачественные новообразования мочевых органов
D30.0 — Почки
D30.1 — Почечная лоханка
D30.2 — Мочеточник
D30.3 — Мочевой пузырь
D30.4 — Уретра
D30.7 — Других мочевых органов (парауретральные железы)
D30.9 — Мочевых органов неуточненное

НОВООБРАЗОВАНИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ИЛИ НЕИЗВЕСТНОГО ХАРАКТЕРА (D37–D48)

D40 — Новообразования неопределенного или неизвестного характера мужских половых органов
D40.0 — Простата
D40.1 — Яичко
D40.7 — Других мужских половых органов и их кожи
D41 — Новообразования неопределенного или неизвестного характера мочевых органов
D41.0 — Почки
D41.1 — Почечная лоханка
D41.2 — Мочеточник
D41.3 — Уретра
D41.4 — Мочевой пузырь
D41.7 — Других мочевых органов
D48 — Новообразование неопределенного или неизвестного характера других и неуточненных локализаций
D48.3 — Новообразования неопределенного или неизвестного характера забрюшинного пространства

КЛАСС IV. БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, РАССТРОЙСТВА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Этот класс содержит следующие блоки:

E00–E07 — Болезни щитовидной железы
E10–E14 — Сахарный диабет
E15–E16 — Другие нарушения регуляции глюкозы и внутренней секреции поджелудочной железы
E20–E35 — Нарушения других эндокринных желез
E40–E46 — Недостаточность питания
E50–E64 — Другие виды недостаточности питания
E65–E68 — Ожирение и другие виды избыточности питания
E70–E90 — Нарушения обмена веществ

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (E00–E07)

E01 — Болезни щитовидной железы, связанные с иодной недостаточностью, и сходные состояния
E02 — Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности
E03 — Другие формы гипотиреоза
E04 — Другие формы нетоксического зоба
E05 — Тиреотоксикоз (гипертиреоз)
E06 — Тиреоидит
E07 — Другие болезни щитовидной железы

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (E10–E14)

E10 — Инсулинозависимый сахарный диабет

E11 — Инсулиннезависимый сахарный диабет
E12 — Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания
E13 — Другие уточненные формы сахарного диабета
E14 — Сахарный диабет неуточненный

НАРУШЕНИЯ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (E20–E35)

E20 — Гипопаратиреоз
- **E20.0** — Идиопатический гипопаратиреоз
- **E20.1** — Псевдогипопаратиреоз

E21 — Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной железы
E22 — Гиперфункция гипофиза
- **E22.0** — Акромегалия и гипофизарный гигантизм
- **E22.1** — Гиперпролактинемия
- **E22.2** — Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

E23 — Гипофункция и другие нарушения гипофиза
- **E23.0** — Гипопитуитаризм
- **E23.1** — Медикаментозный гипопитуитаризм
- **E23.2** — Несахарный диабет
- **E23.6** — Другие болезни гипофиза
- **E23.7** — Болезнь гипофиза неуточненная

E24 — Синдром Иценко—Кушинга
E25 — Адреногенитальные расстройства
E26 — Гиперальдостеронизм
E27 — Другие нарушения надпочечников
- **E27.0** — Другие виды гиперсекреции коры надпочечников
- **E27.1** — Первичная недостаточность коры надпочечников
- **E27.4** — Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников
- **E27.5** — Гиперфункция мозгового слоя надпочечников

E28 — Дисфункция яичников
- **E28.0** — Избыток эстрогенов

E29 — Дисфункция яичек
- **E29.0** — Гиперфункция яичек
- **E29.1** — Гипофункция яичек
- **E29.8** — Другие виды дисфункции яичек
- **E29.9** — Дисфункция яичек неуточненная

E30 — Нарушения полового созревания, не классифицированные в других рубриках
- **E30.0** — Задержка полового созревания
- **E30.1** — Преждевременное половое созревание
- **E30.8** — Другие нарушения полового созревания
- **E30.9** — Нарушения полового созревания неуточненные

E31 — Полигландулярная дисфункция
E34 — Другие эндокринные нарушения
- **E34.0** — Карциноидный синдром
- **E34.3** — Низкорослость (карликовость), не классифицированная в других рубриках
- **E34.4** — Конституциональная высокорослость
- **E34.5** — Синдром андрогенной резистентности

ДРУГИЕ ВИДЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (E50–E64)

E50 — Недостаточность витамина A
E53 — Недостаточность витаминов группы B
E54 — Недостаточность аскорбиновой кислоты
E55 — Недостаточность витамина D
E56 — Недостаточность других витаминов (витамина E)
E58 — Алиментарная недостаточность кальция
E60 — Алиментарная недостаточность цинка

E61 — Недостаточность других элементов питания
- **E61.1** — Недостаточность железа
- **E61.2** — Недостаточность магния

ОЖИРЕНИЕ И ДРУГИЕ ВИДЫ ИЗБЫТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (E65–E68)
- **E66** — Ожирение

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (E70–E90)

E78 — Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии
- **E78.0** — Чистая гиперхолестеринемия
- **E78.1** — Чистая гиперглицеридемия
- **E78.2** — Смешанная гиперглицеридемия
- **E78.5** — Гиперлипидемия неуточненная

E79 — Нарушения обмена пуринов и пиримидинов
- **E79.0** — Гиперурикемия без признаков артрита и подагрических узлов

E80 — Нарушения обмена порфирина и билирубина

E83 — Нарушения минерального обмена

E86 — Уменьшение объема жидкости (гиповолемия)

E84 — Кистозный фиброз

E89 — Эндокринные и метаболические нарушения, возникшие после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках
- **E89.3** — Гипопитуитаризм после медицинских процедур (облучения)
- **E89.5** — Гипофункция яичек, возникшая после медицинских процедур
- **E89.6** — Гипофункция коры надпочечников, возникшая после медицинских процедур

КЛАСС V. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ

F32 — Депрессивный эпизод

F43 — Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации
- **F43.0** — Острая реакция на стресс
- **F43.1** — Посттравматическое стрессовое расстройство

F51 — Расстройство сна неорганической этиологии
- **F51.0** — Бессонница неорганической этиологии
- **F 51.1** — Сонливость неорганической этиологии
- **F 51.2** — Расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии

F52 — Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями
- **F52.0** — Отсутствие или потеря сексуального влечения
- **F52.1** — Отвращение к половым сношениям и отсутствие полового удовольствия
- **F52.2** — Недостаточность генитальной реакции
- **F52.3** — Оргазмическая дисфункция
- **F52.4** — Преждевременная эякуляция
- **F52.7** — Повышенное половое влечение
- **F52.8** — Другая сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнью
- **F52.9** — Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнью, неуточненная

F64 — Расстройства половой идентификации

F64.0 — Транссексуализм
F64.1 — Трансвестизм двойной роли
F64.2 — Расстройство половой идентификации в детском возрасте
F64.8 — Другое расстройство половой идентификации
F64.9 — Расстройство половой идентификации неуточненное
F65 — Расстройства сексуального предпочтения
F65.0 — Фетишизм
F65.1 — Фетишистский трансвестизм
F65.2 — Эксгибиционизм
F65.3 — Вуайеризм
F65.4 — Педофилия
F65.5 — Садомазохизм
F66 — Психологические и поведенческие расстройства, связанные с половым развитием и ориентацией

КЛАСС XII. БОЛЕЗНИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ

L64 — Андрогенная алопеция
L64.0 — Андрогенная алопеция, вызванная приемом лекарственных средств
L64.8 — Другая андрогенная алопеция
L64.9 — Андрогенная алопеция неуточненная
L65.0 — Телогенное выпадение волос
L65.1 — Анагенное выпадение волос
L65.2 — Алопеция муцинозная
L66 — Рубцующая алопеция
L68 — Гипертрихоз
L68.0 — Гирсутизм
L70 — Угри
L70.0 — Угри обыкновенные (вульгарные)
L80 — Витилиго
L83 — Acanthosis nigricans

КЛАСС XIV. БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (N20–N23)

N20 — Камни почек и мочеточника
N20.0 — Камень почки
N20.1 — Камень мочеточника
N20.2 — Камень почки и мочеточника
N20.9 — Неуточненные камни (калькулезный пиелонефрит)
N21 — Камни нижних отделов мочевых путей
N21.0 — Камни мочевого пузыря
N21.1 — Камень уретры
N21.8 — Другие камни нижних мочевых путей
N21.9 — Неуточненные камни
N23 — Почечная колика неуточненная

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (N30–N39)

N30 — Цистит
N30.0 — Острый цистит
N30.1 — Интерстициальный (хронический) цистит
N30.2 — Другой хронический цистит
N30.3 — Тригонит
N30.4 — Лучевой цистит
N30.8 — Другие циститы (абсцесс мочевого пузыря)
N30.9 — Цистит неуточненный
N31 — Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря
G95.8 — Спинальный мочевой пузырь
G83.4 — Вследствие повреждения конского хвоста

N31.0 — Незаторможенный мочевой пузырь
N31.1 — Рефлекторный мочевой пузырь
N31.2 — Нейрогенная слабость мочевого пузыря (атония, арефлексия)
N31.8 — Другие нервно-мышечные дисфункции
N31.9 — Неуточненные дисфункции мочевого пузыря
N32 — Другие поражения мочевого пузыря
N32.0 — Обтурация (склероз) шейки мочевого пузыря
N32.1 — Пузырно-кишечный свищ
N32.3 — Дивертикул мочевого пузыря
N32.4 — Разрыв мочевого пузыря нетравматический
N32.8 — Другие уточненные поражения мочевого пузыря (сморщенный)
N32.9 — Неуточненные болезни мочевого пузыря
N33 — Поражение мочевого пузыря при других болезнях
N33.0 — Туберкулезный цистит
N34 —Уретрит и уретральный синдром
N34.0 — Уретральный абсцесс (железы Купера, Литтре)
N34.1 — Неспецифический уретрит (негонококковый, невенерический)
N34.2 — Другие уретриты (меатит, язвы уретры)
N34.3 — Уретральный синдром неуточненный
N35 —Стриктура уретры
N35.0 — Посттравматическая
N35.1 — Постинфекционная
N35.8 — Другая
N35.9 — Неуточненная
N36 —Другие болезни уретры
N36.0 — Уретральный свищ, ложный ход
N36.1 — Уретральный дивертикул
N36.2 — Уретральный карункул
N36.3 — Выпадение слизистой уретры (или уретроцеле у мужчин)
N36.8 — Другие уточненные болезни уретры
N36.9 — Болезни уретры неуточненные
N37 — Поражения уретры при болезнях, классифицированных в других рубриках
N37.0 — Кандидозный уретрит
N39 — Другие болезни мочевыделительной системы
N39.0 — Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации
N39.1 — Стойкая протеинурия неуточненная
N39.2 — Ортостатическая протеинурия неуточненная
N39.3 — Непроизвольное мочеиспускание
N39.8 — Другие уточненные болезни мочевыделительной системы

БОЛЕЗНИ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (N40–N51)

N40 — Гиперплазия простаты
N41 —Воспалительные болезни простаты
N41.0 — Острый простатит
N41.1 — Хронический простатит
N41.2 — Абсцесс простаты
N41.3 — Простатоцистит
N41.8 — Другие воспалительные болезни простаты
N41.9 — Неуточненные воспалительные болезни простаты
N42 — Другие болезни простаты
N42.0 — Камни простаты
N42.1 — Застой и кровоизлияние в простату
N42.2 — Атрофия простаты
N42.8 — Другие уточненные заболевания простаты

N42.9 — Неуточненные заболевания простаты
N43 — Гидроцеле и сперматоцеле
N44 — Перекручивание яичка, семенного канатика и придатка яичка
N45 — Орхит и эпидидимит
N45.0 — Орхит и эпидидимит с абсцессом
N45.9 — Орхит и эпидидимит без упоминания об абсцессе
N46 — Мужское бесплодие
N47 — Избыточная крайняя плоть, фимоз и парафимоз
N48 — Другие болезни полового члена
N48.0 — Лейкоплакия полового члена
N48.1 — Баланопостит
N48.2 — Другие воспаления полового члена
N48.3 — Приапизм
N48.4 — Импотенция органическая
N48.6 — Баланит, пластическая индурация полового члена
N49 — Воспалительные заболевания мужских половых органов
N49.0 — Воспаление семенных пузырьков
N49.1 — Воспаление семенного канатика и семявыносящего протока
N49.2 — Воспалительные болезни мошонки
N50 — Другие болезни мужских половых органов
N50.0 — Атрофия яичка
N50.1 — Сосудистые расстройства мужских половых органов (гематоцеле, геморрагия, тромбоз)
N51 — Поражения мужских половых органов при других болезнях
N51.0 — Поражение предстательной железы:
A54.2 — Гонорейной этиологии
A59.0 — Трихомонадной этиологии
A18.1 — Туберкулезной этиологии
N51.1 — Поражение яичка и его придатков (исключены: хламидийной этиологии (A56.1), гонорейной этиологии, туберкулезной, паротитный орхит (B26.0))
N51.2 — Баланит (исключены: амебный (A06.8), кандидозный (B37.4))
N51.8 — Другие поражения мужских половых органов (исключены: герпес (A60.0), туберкулез семенных пузырьков (A18.1))
F52 — Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями
F52.2 — Недостаточность генитальной реакции

КЛАСС XVII. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ (ПОРОКИ РАЗВИТИЯ), ДЕФОРМАЦИИ И ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ

АНОМАЛИИ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ (Q50–Q56)

Q53 — Неопущение яичка
Q53.0 — Эктопия яичка
Q53.1 — Неопущение одностороннее
Q53.2 — Неопущение двустороннее
Q54 — Гипоспадия
Q54.0 — Головки полового члена
Q54.1 — Тела полового члена
Q54.2 — Члено-мошоночная
Q54.3 — Промежностная
Q54.4 — Врожденное искривление полового члена
Q55 — Другие аномалии
Q55.0 — Отсутствие и аплазия яичка (монорхизм)
Q55.1 — Гипоплазия яичка и мошонки

Q55.2 — Другие врожденные аномалии яичка и мошонки (полиорхизм, мигрирующее яичко)
Q55.3 — Атрезия семявыносящего протока
Q55.4 — Другие врожденные аномалии семявыносящего протока, придатков яичка, семенного канатика и простаты
Q55.5 — Врожденное отсутствие и аплазия полового члена
Q55.6 — Другие врожденные аномалии полового члена (искривление, гипоплазия)
Q55.8 — Другие уточненные аномалии мужских половых органов
Q56 — Неопределенность пола и псевдогермафродитизм
Q56.0 — Гермафродитизм
Q56.1 — Мужской псевдогермафродитизм
Q56.2 — Женский псевдогермафродитизм
Q56.3 — Псевдогермафродитизм неуточненный

ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ
I86.1 — Варикоцеле

КЛАСС XVIII. СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

R10 — Боли в области живота и таза
R10.0 — Острый живот
R10.2 — Боли таза и промежности
R30 — Боль, связанная с мочеиспусканием
F45.3 — Психогенная боль
R30.0 — Дизурия
R30.1 — Тенезмы мочевого пузыря
R30.9 — Болезненное мочеиспускание неуточненное
R31 — Неспецифическая гематурия
R32 — Недержание мочи неуточненное (энурез)
R33 — Задержка мочи
R34 — Анурия и олигурия
R35 — Полиурия
R36 — Выделения из уретры
R39 — Другие симптомы и признаки, относящиеся к мочевыделительной системе
R39.0 — Экстравазация мочи
R39.1 — Трудности, связанные с мочеиспусканием (прерывистая и слабая струя мочи)
R39.2 — Экстраренальная (пренальная) уремия
R39.8 — Другие и неуточненные симптомы и признаки, относящиеся к мочевой системе
R50 — Лихорадка неясного происхождения
R50.0 — Лихорадка с ознобом
R50.1 — Устойчивая лихорадка
R50.9 — Неустойчивая лихорадка
R51 — Головная боль
R52 — Острая боль (вообще)
R53 — Недомогание и утомляемость
R54 — Старость
R55 — Обморок и коллапс
R56 — Судороги
R57 — Шок
R57.9 — Шок неуточненный
R58 — Кровотечение, не классифицированное в других рубриках
R59 — Увеличение лимфатических узлов
R60 — Отек
R62 — Отсутствие ожидаемого физиологического развития
R70 — Ускорение СОЭ
R72 — Лейкоцитоз
D50 — Анемия

R73 — Повышение глюкозы крови
R75 — Лабораторное обнаружение ВИЧ

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ В АНАЛИЗАХ МОЧИ И ЭЯКУЛЯТА

R80 — Изолированная протеинурия
R81 — Гликозурия
  E74.8 — Почечная гликозурия
R82 — Другие отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи
  R82.0 — Хилурия
B74 — Филляриозная хилурия
  R82.1 — Миоглобулинурия
  R82.2 — Желчные пигменты в моче
  R82.3 — Гемоглобинурия
  R82.4 — Ацетонурия
  R82.5 — Повышение содержания в моче лекарств и биологически активных веществ
  R82.6 — Анормальное содержание в моче тяжелых металлов
  R82.7 — Положительный результат бактериологического посева мочи
  R82.8 — Отклонение от нормы при цитологии и гистологии мочи
  R82.9 — Другие отклонения от нормы в моче (цилиндры, кристаллы, клетки)
R86 — Отклонения от нормы при исследовании секрета простаты и спермы
  R93.4 — Отклонения от нормы в ходе получения диагностического изображения мочеполовых органов
  R94.4 — Анормальные результаты теста почечных функций
  R94.8 — Анормальные результаты тестов функции мочевого пузыря

Научно-практическое издание

Светлана Юрьевна Калинченко, Игорь Адамович Тюзиков

Практическая андрология

Главный редактор, канд. мед. наук *Д.Д. Проценко*
Зав. редакцией *Н.В. Денежнина*
Выпускающий редактор *Е.Е. Цыпаева*
Корректор *А.М. Кольцова*
Производство *Д.Р. Сысоев*

Подписано в печать 2.09.2009. Формат 70 × 100 1/16. Объем 25 физ.печ.л.
Бумага мелованная. Печать офсетная. Гарнитура типа "антиква-гротеск"

Сан. эпид. заключение
№ 77.99.60.953.Д.008765.07.07 от 25.07.2007 г.

практическая медицина

тел.: +7(495) 324-93-29, +7(916)320-01-55, +7(495)648-34-22
e-mail: medprint@mail.ru, tezey@post.mos.ru, medrel@mail.ru

Реализация: тел. +7(495) 648-34-22, e-mail: medrel@mail.ru

заказать с доставкой можно на сайте

www.medprint.ru

Отпечатано в типографии:

ISBN 5-98811-136-X

9 785988 111368

Тираж 3 000 экз.
Заказ