

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ

©Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, А.А. БРЕУСОВ³, С.В. СТОВБУН⁴

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ООО Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск, Россия;

⁴ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Когорта больных хроническим простатитом (ХП) разнородна. Метаболический синдром (МС) оказывает негативное влияние на половую функцию мужчин.

Цель исследования. Определить эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении больных ХП с коморбидностью МС.

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование включили 214 мужчин, соответствующих критериям МС. Пациенты самостоятельно заполняли русскоязычную версию шкалы симптомов ХП (NIH-CPSI). У 148 (69,2%) мужчин выявлен ХП. Всем проводили стандартное клинико-лабораторное исследование, микробиологическое исследование секрета простаты, выполняли спермограмму. Диагноз МС устанавливали согласно рекомендациям международного консенсуса. Исключены из исследования 23 (15,5%) пациента, у которых в секрете простаты не выявлен патогенный возбудитель. Больных с бактериальным ХП (n=125) методом случайных чисел рандомизировали в 2 группы: основную группу (ОГ) – 36 пациентов и группу сравнения (ГС) – 89 пациентов. Базовая этиопатогенетическая терапия в обеих группах была идентичной; больные ОГ дополнительно получали внутривенно болюсно панавир по схеме: первые три инъекции через 24 ч, затем еще две инъекции с интервалом 48 ч.

Результаты. У 148 (69,2%) из 214 пациентов с МС диагностировали ХП. У 23 (15,5%) патогенная микрофлора не найдена, а у 125 (84,5%) получено подтверждение бактериальной природы ХП. У пациентов ОГ эффективность лечения ХП статистически значимо выше. Кроме того, обнаружена выраженная положительная динамика показателей липидного обмена. Анализ отдаленных результатов продемонстрировал пролонгированный эффект препарата панавир в отношении как ХП, так и МС. У пациентов ОГ почти по всем параметрам спермограммы достигнуто значительное улучшение.

Выводы. Применение препарата панавир в комплексе этиопатогенетической терапии больных хроническим бактериальным простатитом в сочетании с метаболическим синдромом статистически значимо улучшает результаты лечения хронического простатита, показатели липидного обмена, повышает фертильность эякулята. Побочных реакций на препарат не было. Следует включить панавир в стандарт терапии больных хроническим бактериальным простатитом.

Ключевые слова: предстательная железа, метаболический синдром, бесплодие, сперматозоид, эякулят, иммуноактивные вещества.

METABOLIC SYNDROME AND CHRONIC PROSTATITIS

©E.V. KULCHAVENYA^{1,2}, A.A. BREUSOV³, S.V. STOVBUN⁴

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Medical center Biover, Novosibirsk, Russia;

⁴Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The cohort of patients with chronic prostatitis (CP) is diverse. Metabolic syndrome (MS) has a negative impact on the sexual function of men.

Objective – to determine the effectiveness of immunomodulatory therapy in the complex treatment of patients with CP with comorbidity of MS.

Material and methods. An open, prospective, comparative, randomized, single-center study included 214 men meeting criteria for MS. Patients completed the Russian-language version of the symptom scale on their own CP (NIH-CPSI). CP was diagnosed in 148 (69.2%) men. All underwent a standard clinical and laboratory study, microbiological examination of the secretion of the prostate, performed a spermogram. The diagnosis of MS was established according to international consensus recommendations. Excluded from the study were 23 (15.5%) patients with prostate secretions no pathogenic agent has been identified. Patients with bacterial CP (n=125) were randomized into 2 groups: the main group (MG) – 36 patients and the comparison group (GC) – 89 patients. Basic etiopathogenetic therapy in both groups was identical; patients with MG additionally received intravenous bolus Panavir according to the following scheme: the first three injections after 24 hours, then two more with an interval of 48 hours.

Results. CP was diagnosed in 148 (69.2%) of 214 patients with MS. In 23 (15.5%) pathogenic microflora was not found, and in 125 (84.5%) confirmed the bacterial nature of CP. In patients with MG, the effectiveness of CP treatment is statistically significantly higher. In addition, a pronounced positive dynamics of lipid metabolism indicators was found. Analysis long-term results demonstrated a prolonged effect of Panavir against both CP and MS. In patients with OH, a significant improvement was achieved in almost all parameters of the spermogram.

Conclusions. The use of Panavir in the complex of etiopathogenetic therapy of patients with chronic bacterial prostatitis in combination with metabolic syndrome statistically significantly improves the results of treatment of chronic prostatitis, indicators of lipid metabolism, increases the fertility of the ejaculate. There were no adverse reactions to the drug. Should include Panavir in the standard of therapy for patients with chronic bacterial prostatitis.

Keywords: prostate, metabolic syndrome, infertility, sperm, ejaculate, immunoactive substances.

Заболеваемость хроническим простатитом (ХП) в России по официальной статистике Министерства здравоохранения неизвестна, однако есть данные о частоте этого заболевания среди амбулаторных урологических больных: доля простатита колеблется от 4,5 до 42,5% в зависимости от принадлежности лечебного учреждения (муниципальное или частное) [1].

Когорта больных ХП разнородна; нет бесспорных данных о том, что тип конституции, раса, вид деятельности (физический или умственный труд), наличие вредных привычек и т.д. способствуют возникновению ХП.

Стандартное определение метаболического синдрома (МС) подразумевает совокупность абдоминального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии [2], хотя встречается и более широкое понимание МС: нарушение обмена веществ в целом [3–4].

МС коррелирует с объемом предстательной железы и риском развития расстройства мочеиспускания [5], имеет положительную корреляцию с уровнем простатического специфического антигена [6] и повышает риск развития рака простаты [7]. Более того, МС является сильным фактором риска развития недержания мочи и эректильной дисфункции после простатэктомии [8]. МС также имеет сильную корреляцию с развитием доброкачественной гиперплазии простаты [9] и является одним из факторов ее прогрессии [10].

Много работ подтверждают негативное влияние МС на фертильность эякулята [11]; коморбидность с МС приводит к статистически значимо более частому нарушению морфологии спермиев [12]. Установлено, что МС способствует поддержанию хронического воспаления. У больных с МС следует определять уровень С-реактивного белка как маркера воспаления [13]. МС провоцирует и усугубляет хроническую системную воспалительную реакцию [14]. Степень метаболических нарушений при МС положительно коррелировала со степенью воспаления простаты, что подтверждено изменениями, обнаруженными при ультразвуковом исследовании, и уровнем интерлейкина-8 (IL-8) [15–16]. Следует заметить, что выявленные при ультразвуковом исследовании очаги обызвествления в паренхиме простаты обычно трактуют как простатолитиаз, хотя в действительности это могут быть кальцинированные очаги недиагностированного туберкулеза, протекавшего под маской ХП [17]. Пациенты, имевшие 3 и более компонента МС, существенно чаще имели ХП [12].

Таким образом, МС является фактором риска возникновения и более тяжелого течения ХП.

Цель исследования – определить эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении больных ХП с коморбидностью МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование включили 214 мужчин в возрасте от 35 до 50 лет (в среднем 42,4±3,7 года), соответствующих критериям МС.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины в возрасте от 35 до 50 лет включительно.
2. Диагноз «хронический бактериальный простатит», категория II по классификации Национального института здоровья (NIH) США (присутствие в секрете простаты, полученном путем изгоняющего массажа, не менее 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии и обнаружение патогенной микрофлоры (включая вирусы) в секрете простаты; суммарное количество баллов по шкале симптомов хронического простатита National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) 15 и более).
3. Наличие не менее трех признаков МС (центральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия).

У этих пациентов отсутствовали критерии исключения:

1. Любые онкологические заболевания.
2. Любые соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.
3. ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) – инфекция в любой стадии.
4. Алкоголизм и наркомания.
5. Сахарный диабет 1-го типа.

Все пациенты согласились принять участие в исследовании и подписали информированное согласие.

Пациенты самостоятельно заполняли русскоязычную версию шкалы симптомов ХП (NIH-CPSI). Всем больным проводили стандартное клиническое исследование: общие анализы мочи и крови, биохимическое исследование крови, световую микроскопию нативного мазка секрета простаты, полученного путем изгоняющего пальцевого массажа предстательной железы. Микроскопическое исследование проводили при помощи микроскопа Carl Zeiss (Германия) при увеличении 7х40, при этом оценивали следующие параметры: количество лецитиновых зерен (липоидных телец), лейкоцитов, эритроцитов и клеток эпителия. Воспаление предстательной железы регистрировали при обнаружении в нативном мазке секрета простаты 15 и более лейкоцитов в поле зрения.

Проводили микробиологическое исследование секрета простаты. Идентификация патогенных микроорганизмов и количественная оценка видового состава микробиоты в образцах биоматериала (секрет простаты) выполнены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ПЦР-РВ) с помощью набора реагентов «Андрофлор» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РЗН 2016/4490 от 25.07.16, производитель ООО «ДНК-Технология ТС», Россия). При проведении ПЦР-РВ использовали детектирующий амплификатор ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Количественные результаты исследования представлены в числе геномного эквивалента в 1 мл (ГЭ/мл), значения которых пропорциональны микробной обсемененности урогенитального биотопа. Идентификацию вирусов простого герпеса типов 1, 2 и вируса папилломы человека (ВПЧ) проводили методом ПЦР в формате R-time с реагентами фирмы ООО «НПО ДНК-Технология», Россия.

МС диагностировали согласно рекомендациям международного консенсуса [18] при наличии по крайней мере трех из следующих пяти признаков:

1. Центральное ожирение, подтвержденное объемом талии более 102 см.
2. Уровень липопротеидов высокой плотности снижен (менее 1,03 ммоль/л) или нормальные показатели липидного обмена на фоне терапии по поводу дислипидемии.
3. Уровень триглицеридов в плазме крови превышает 1,7 ммоль/л.
4. Артериальная гипертензия (уровень систолического артериального давления – 130 мм рт.ст. и более и/или диастолического – 85 мм рт.ст. и более) или показатели артериального давления в норме на фоне гипотензивной терапии.
5. Гликемия натощак 6,0 ммоль/л и более или нормальный уровень глюкозы на фоне сахаропонижающей терапии по поводу

сахарного диабета.

Всем пациентам выполняли спермограмму. Для получения сопоставимых результатов установлен унифицированный срок абстиненции – 3 сут. Эякулят получали в изолированной комнате путем мастурбации и собирали в стерильную емкость из нетоксичного пластика с широким горлышком. Доставку материала в лабораторию осуществляли при температуре 20–30°C не позднее 20 мин после получения эякулята. В спермограмме учитывали время разжижения эякулята, его объем, вязкость, pH, а также подсчитывали концентрацию, количество сперматозоидов и оценивали их морфологические характеристики.

Пациенты, у которых в секрете простаты не выявлен патогенный возбудитель, исключены из исследования. Больные бактериальным ХП методом случайных чисел в сочетании с МС рандомизированы в две группы: основную группу (ОГ) – 36 пациентов и группу сравнения (ГС) – 89 пациентов. Базовая этиопатогенетическая терапия пациентов обеих групп была идентичной; antimicrobные препараты назначали согласно результатам микробиологического исследования. Больные ОГ дополнительно получали внутривенно болюсно панавир по схеме: первые три инъекции через 24 ч, затем еще две инъекции с интервалом 48 ч. Препарат панавир (регистрационный номер 000293/02-2001, патент №2108800 от 20.06.98, Россия) представляет собой очищенный экстракт побегов растения *Solarium tuberosum*. Основное действующее вещество – гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы и уроновых кислот.

Эффективность терапии оценивали через 10 дней от ее начала (по завершении курса панавира и антибиотикотерапии) и через месяц; показатели спермограммы, учитывая срок сперматогенеза, оценивали исходно и через 2 мес.

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение баллов по шкале симптомов;
- уменьшение числа лейкоцитов в секрете простаты;
- уменьшение частоты / прекращение обнаружения патогенов;
- увеличение концентрации/числа сперматозоидов;
- уменьшение доли морфологически дефектных спермиев;
- улучшение показателей липидного обмена;
- улучшение показателей углеводного обмена;
- стабилизация уровня артериального давления.

Статистические методы исследования. Мы определяли среднюю арифметическую ($X_{\text{сред}}$), отклонение от средней арифметической ($X - X_{\text{сред}}$), производили расчет среднеквадратического отклонения (σ) и средней ошибки относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производили расчет средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как средняя \pm ошибка средней ($M \pm m$). Далее посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M_1 и M_2) вычисляли критерий (t) Стьюдента и определяли уровень значимости (p). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Учитывая то, что исследование проводили на выборках малого размера и в большинстве случаев распределение в них не являлось нормальным, для осуществления статистического анализа нами использован непараметрический тест χ^2 . Когда число наблюдений было невелико, использовали точный критерий Фишера.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 148 (69,2%) из 214 пациентов с МС выявили ХП. У 66 (30,8%) пациентов критерии установления диагноза ХП отсутствовали, по поводу основного заболевания они продолжили лечение у терапевта и эндокринолога. У 23 (15,5%) из 148 больных ХП патогенная микрофлора не найдена, а у 125 (84,5%) получено подтверждение бактериального характера ХП. Среди выявленных патогенов преобладала кишечная палочка – 44 (35,2%) случая. У 41 (32,8%) пациента одновременно выявлено несколько патогенов, также у 41 (32,8%) пациента выявлены вирусы: вирус простого герпеса – у 22 (17,6%) и вирус папилломы человека (ВПЧ) – у 19 (15,2%). Структура больных представлена на **рисунке**. Сопоставление эффективности лечения продемонстрировано в **табл. 1**.

Как следует из **табл. 1**, введение препарата панавир в комплекс этиопатогенетической терапии больных хроническим бактериальным простатитом статистически значимо повысило эффективность лечения. Кроме того, обнаружена выраженная положительная динамика по показателям липидного обмена. Анализ отдаленных результатов выявил пролонгированный эффект панавира. Улучшение показателей артериального давления и уровня глюкозы крови мы относим на счет коррекции гипотензивной и гипогликемической терапии в ходе наблюдения.

У мужчин обеих групп до начала лечения отмечались нарушения времени разжижения эякулята, повышение его вязкости, лейкоспермия. Доля подвижных сперматозоидов (А и В) не превышала 20%. Преобладали морфологически дефектные формы клеток. После лечения у пациентов ОГ почти по всем параметрам достигнуто значительное улучшение, в то время как у пациентов ГС показатели спермограммы статистически значимо улучшились только по числу неподвижных спермиев и доле патологических форм, хотя и в меньшей степени, чем в ОГ. Сравнение динамики спермограммы представлено в **табл. 2**.

Переносимость препарата панавир была хорошей ни в одном случае не зарегистрированы выраженные побочные реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

И.А. Абоян и соавт. [19] обнаружили корреляцию между инфицированием ВПЧ и развитием гиперпластических изменений слизистой у больных хроническим циститом. Применение в комплексе лечения препарата панавир дало в отдаленном периоде статистически значимый эффект. В числе положительных эффектов панавира обнаружены анальгетические свойства, что крайне важно при лечении заболеваний, в клинической картине которых ведущим симптомом является боль, например ХП [20].

А.И. Новиков и соавт. [21] выявили у пациентов с хроническим бактериальным простатитом выраженные нарушения интерфероновом статусе. Авторы добавили к стандартной терапии препарат панавир, что статистически значимо улучшило результаты лечения. При абактериальном ХП применение препарата панавир также статистически значимо повысило эффективность лечения [22].

Применение препарата панавир у больных генитальным герпесом (ГГ) в сочетании с аногенитальными бородавками привело к снижению частоты рецидивов ГГ на 75,5%, отмечено двукратное сокращение длительности рецидива ГГ. Более того, контрольное

Таблица 1. Эффективность лечения хронического бактериального простатита с применением в комплексе этиопатогенетической терапии препарата панавир

Table 1. Efficiency of the treatment of chronic bacterial prostatitis using panavir in the complex of etiopathogenetic therapy

Показатель	Основная группа (n=36)			Группа сравнения (n=89)		
	исходно	после лечения	через 1 мес	исходно	после лечения	через 1 мес
Сумма баллов по шкале NIH-CPSI	23,2±3,1	8,7±2,0 ^{^*}	6,9±1,8 ^{^*}	22,8±4,3	14,9±3,7 ^{^*}	16,2±3,9 ^{^*}
Патогены в секрете простаты, n/%	36/100	5/13,9 ^{^*}	6/16,7 ^{^*}	89/100	21/23,6 ^{^*}	26/29,2 ^{^*}
Повышенный уровень АД, n/%	19/52,8	13/36,1 ^{^*}	11/30,6 ^{^*}	49/55,1	50/56,2 ^{^*}	50/56,2 ^{^*}
Гликемия 6,0 ммоль/л и более, n/%	17/47,2	11/30,5 ^{^*}	8/22,2 ^{^*}	41/46,1	36/40,4 ^{^*}	19/21,3 ^{^*}
Окружность талии более 102 см, n/%	29/80,5	29/80,5	25/69,4 ^{^*}	74/83,1	74/83,1	75/84,3 ^{^*}
Уровень ТГ >1,7 ммоль/л, n/%	21/58,3	16/44,4 ^{^*}	11/30,5 ^{^*}	49/55,1	48/53,9 ^{^*}	50/56,2 ^{^*}
Уровень ЛПВП менее 1,03 ммоль/л, n/%	20/55,5	17/47,2 ^{^*}	15/41,7 ^{^*}	47/52,8	47/52,8	48/53,9 ^{^*}
Лейкоциты в секрете простаты (число в поле зрения)	42,6±5,5	9,7±3,4 ^{^*}	11,7±2,8 ^{^*}	39,7±6,0	17,4±3,7 ^{^*}	19,6±2,8 ^{^*}

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с исходным показателем в своей группе; ^ – различия статистически значимы по сравнению с показателями в другой группе. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; АД – артериальное давление.

обследование методом ПЦР у пациентов, получавших панавир, в 92,5% случаев не выявило ДНК ВПЧ [23]. Эффективность препарата панавир в лечении ГГ и генитальной папилломавирусной инфекции подтверждена и другими исследователями [24–32]. Помимо статистически значимого повышения эффекта лечения больных хроническим бактериальным простатитом и улучшения фертильности эякулята мы отметили положительную динамику со стороны составляющих МС. Схожие результаты получили уральские ученые [33]. Учитывая, что ожирение, по сути, является хроническим субклиническим воспалительным процессом, а спектр провоспалительных цитокинов, синтезируемых в жировой ткани, отчасти совпадает с цитокинами, продуцируемыми иммунокомпетентными клетками в ответ на герпетическую инфекцию, авторы предположили эффективность препарата панавир у больных ГГ в сочетании с МС. В исследование включены 48 мужчин с диагнозом ГГ, имеющих избыточную массу тела и дислипидемию (значительные отклонения в показателях общего холестерина, триглицеридов, индекса атерогенности). Динамическое наблюдение в течение года подтвердило эффективность комплексной терапии: 36% отметили только 1 эпизод клинических проявлений ГГ, у остальных пациентов частота рецидивов снизилась до 4–5. Оценивая липидный профиль у мужчин, получавших комплексную терапию с использованием препарата панавир, авторы через 6 мес отметили статистически значимое снижение уровней общего холестерина и триглицеридов. То есть применение препарата панавир в комплексной терапии генитальной герпесвирусной инфекции у мужчин с метаболическими нарушениями не только привело к уменьшению частоты рецидивов в течение года наблюдений, но и способствовало нормализации показателей липидного обмена [33]. Аналогичные данные получены в результате нашего исследования. Обнаруженный феномен должен быть изучен в дальнейшем.

Таблица 2. Динамика показателей спермограммы у мужчин исследуемых групп

Table 2. Dynamics of spermogram parameters in the study groups

Параметры спермограммы	Основная группа (n=36)		Группа сравнения (n=89)	
	исходно	через 2 мес	исходно	через 2 мес
Время разжижения, мин	29,2±4,8	21,7±4,3 ^{^*}	28,9±4,9	26,9±4,7 ^{^*}
Объем, мл	2,2±1,3	3,4±1,2 ^{^*}	2,1±1,5	2,1±1,5
Вязкость, см	5,0±1,1	2,3±1,1 ^{^*}	4,8±1,1	3,7±0,8 ^{^*}
pH, ед	7,7±0,4	7,4±0,6	7,8±0,3	7,6±0,4
Концентрация, млн/мл	38,2±10,7	54,2±11,4 ^{^*}	40,6±11,4	42,9±12,7 ^{^*}
Количество, млн	84,0±25,7	184,3±31,5 ^{^*}	85,3±28,1	90,1±32,4 ^{^*}
Лейкоциты, млн/мл	24,1±3,8	7,0±0,3 ^{^*}	26,0±4,3	14,2±3,3 ^{^*}
A, %	7,0±2,0	9,8±3,3 ^{^*}	6,4±2,1	7,8±2,2
B, %	11,5±3,5	19,7±3,9 ^{^*}	12,0±3,6	12,9±3,7 ^{^*}
C, %	24,4±9,7	28,6±6,3 ^{^*}	23,9±8,7	27,2±8,1
D, %	57,1±15,1	41,9±12,6 ^{^*}	58,1±14,2	52,1±13,8 ^{^*}
Нормальные формы, %	2,3±1,6	25,8±2,2 ^{^*}	2,8±2,0	18,9±2,2 ^{^*}
Патологические формы, %	97,7±1,4	74,2±2,2 ^{^*}	97,2±1,9	81,1±1,7 ^{^*}

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с исходным показателем в своей группе; ^ – различия статистически значимы по сравнению с показателями в другой группе

ВЫВОДЫ

Применение в комплексе этиопатогенетической терапии больных хроническим бактериальным простатитом в сочета-

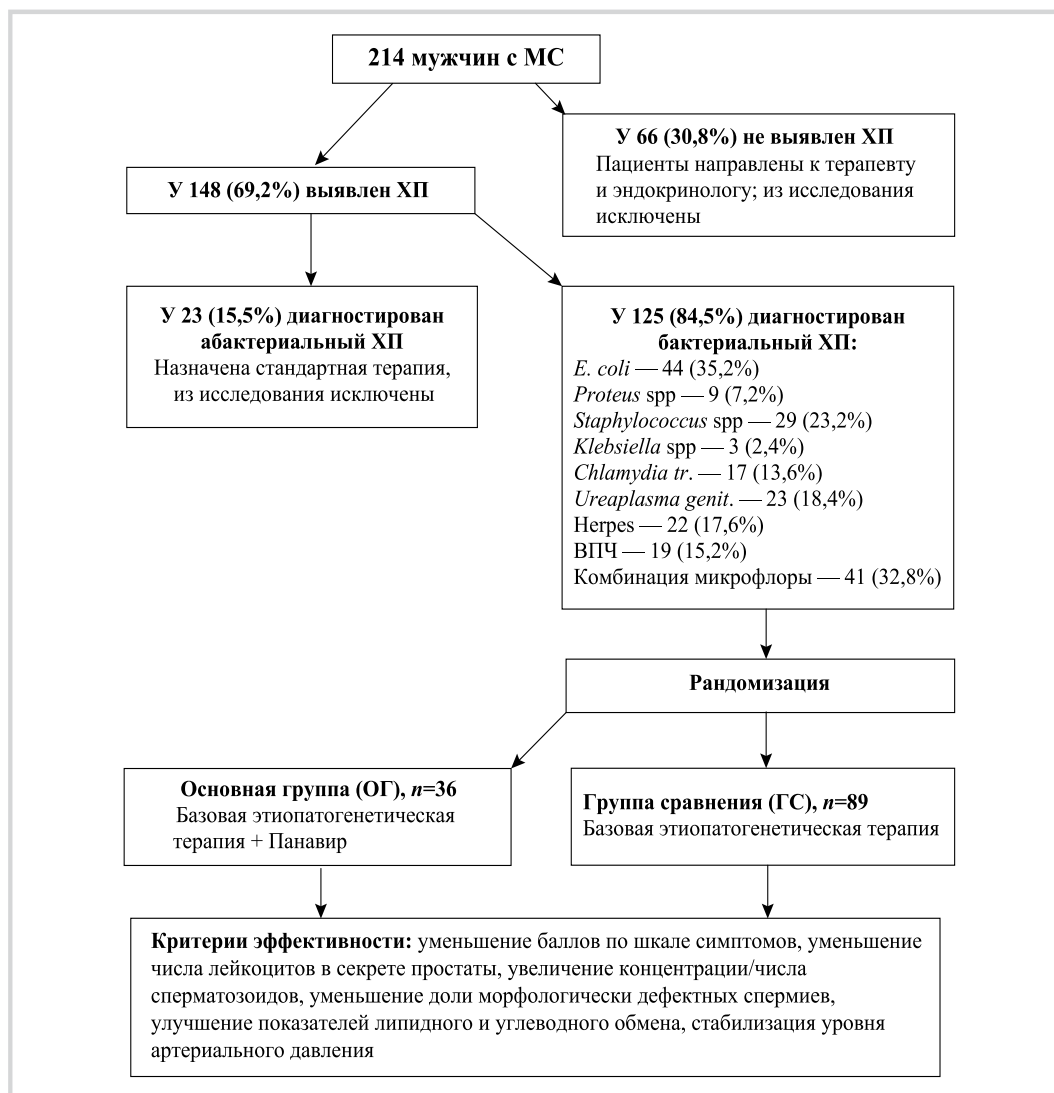


Рис. Дизайн исследования (схема).

Примечание. МС – метаболический синдром; ХП – хронический простатит.

Fig. Study design.

нии с метаболическим синдромом препарата панавир статистически значимо улучшает результаты лечения хронического простатита, показатели липидного обмена, повышает фертильность эякулята, побочных реакций не было. Следует включить панавир в стандарт терапии больных хроническим бактериальным простатитом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин Я.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;1:16-19. Kulchavenya EV, Kholto bin DP, Shevchenko SYu, Potapov W, Zu- lin YaV. Frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological treatment. Eksperimental'naya i klinicheskaya urolo- giya. 2015;1:16-19. (In Russ.).
2. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2010;375(9710): 181-183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61794-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61794-)
3. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011; 25(2):337-353. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.07.002>
4. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. Journal of Endocrinological Investigation. 2011;34(7):557-567. <https://doi.org/10.3275/7806>
5. Xia BW, Zhao SC, Chen ZP, Chen C, Liu TS, Yang F, Yan Y. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume. The Prostate. 2020;80(6):481-490. <https://doi.org/10.1002/pros.23962>
6. Xia BW, Zhao SC, Chen ZP, Chen C, Liu TS, Yang F, Yan Y. The association of pathogenic factors of metabolic syndrome on serum prostate-specific antigen levels: a pilot study. BMC Urology. 2019; 19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0549-2>
7. Gao X, Bao T, Yang H, Lei Y, Jiang X, Huang Y, Huang W, Tang H. The association of metabolic syndrome and its components with serum prostate-specific antigen levels. European Journal of Cancer Prevention. 2020;29(1):36-41. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000508>
8. Morlacco A, Dal Moro F, Rangel LJ, Carlson RE, Soligo M, Karnes RJ. Impact of metabolic syndrome on functional outcomes and complications of surgical treatment of prostate cancer. Journal of Surgical Oncology. 2019; 120(8): 1505-1507. <https://doi.org/10.1002/jso.25762>
9. Park JS, Koo KC, Kim HK, Chung BH, Lee KS. Impact of metabolic syndrome-related factors on the development of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in Asian population. Medicine. 2019;98(42):e17635. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017635>
10. Li J, Peng L, Cao D, Gou H, Li Y, Wei Q. The association between metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. The Aging Male. 2020; 1-12. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1771552>
11. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management [pubshhed online ahead of print, 2020 May 12]. Andrologia. 2020;e 13617. <https://doi.org/10.1111/and.13617>

12. Lotti F, Corona G, Vignozzi L, Rossi M, Maseroli E, Cipriani S, Gacci M, Forti G, Maggi M. Metabolic syndrome and prostate abnormalities in male subjects of infertile couples. *Asian Journal of Andrology*. 2014; 16(2):295-304. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122341>
13. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019;82(5):el3178. <https://doi.org/10.1111/aji.13178>
14. Saltevo J, Laakso M, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with insulin sensitivity: a population-based study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2008;24(5):378-383. <https://doi.org/10.1002/dmrr.831>
15. Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Andrology*. 2010;33(3):475-488. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x>
16. Lotti F, Corona G, Mancini M, Filimberti E, Degli Innocenti S, Colpi GM, Baldi E, Noci I, Forti G, Adorini L, Maggi M. Ultrasonographic and clinical correlates of seminal plasma interleukin-8 levels in patients attending an andrology clinic for infertility. *International Journal of Andrology*. 2011;34(6 Pt 1):600-613. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01121.x>
17. Щербань М.Н., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2010;87(10):31-36.
- Shcherban MN, Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV. Diagnostics, prevention and treatment of reproductive disorders in men with pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010;87(10):31-36. (In Russ.).
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Journal of the American Medical Association*. 2001;285:2486-2497.
19. Абоян И.А., Абоян В.Э., Зиньковская О.В., Скнар В.А., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Литвин А.А. Пана- вир в комплексном лечении хронического цистита с гиперпластическими изменениями слизистой мочевого пузыря. Урология. 2011;6:25-29.
- Aboyan IA, Aboyan VE, Zinkovskaya OV, Sknar VA, Kucherov VA, Stovbun SV, Safronov DYU, Litvin AA. Panavir in the complex treatment of chronic cystitis with hyperplastic changes in the urinary bladder mucosa. *Urologiya*. 2011;6:25-29. (In Russ.).
20. Игонькина С.И., Графова В.Н., Смирнова В.С., Кукушкин М.Л. Анальгетические свойства иммуномодулятора пана- вира. Российский журнал боли. 2011;2(31):10.
- Igonkina SI, Grafova VN, Smirnova VS, Kukushkin ML. Analgesic properties of the Panavir immunomodulator. *Rossijskij zhurnal bol* 2011;2(31):10. (In Russ.).
21. Новиков А.И., Заезжалкин В.В., Кучеров В.А., Фролов С.Ю. Иммунокорректирующая терапия хронического бактериального простатита. Урология. 2010;4:44-48.
- Novikov AI, Zaezhalkin W, Kucherov VA, Frolov SYU. Immuno- corrective therapy for chronic bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2010; 4:44-48. (In Russ.).
22. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А., Чердниченко А.Г., Стовбун С.В. Необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению больных хроническим абактериальным простатитом. Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 3:84-89.
- Kulchavenya EV, Breusov AA, Cherdnichenko AG, Stovbun SV. The need for an integrated approach to the examination and treatment of patients with chronic abacterial prostatitis. *Eksperimen- tal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2017;3:84-89. (In Russ.).
23. Кучеров В.А. Особенности противовирусной терапии генитального герпеса, сочетанного с папилломавирусной инфекцией гениталий. Уральский медицинский журнал. 2012; 1(93): 134-139.
- Kucherov VA. Features of antiviral therapy for genital herpes combined with papillomavirus infection of the genitals. *UraTskij meditsinskij zhurnal*. 2012;1(93):134-139. (In Russ.).
24. Абдрахманов Р.М., Абдрахманов А.Р., Мисбахова А.Г., Хали- уллин Р.Р., Стовбун С.В. Расширение возможностей лечения урогенитальной герпесвирусной инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(2):48-52.
- Abdrakhmanov RM, Abdrakhmanov AR, Misbakhova AG, Khali- ullin RR, Stovbun SV. Expanding treatment options for urogenital herpesvirus infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(2):48-52. (In Russ.).
25. Ибишев Х. С., Крахоткин Д. В. Актуальные вопросы диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии. Вестник урологии. 2017;5(3):62-67. Ibishev KhS, Krakhotkin DV. Topical issues in the diagnosis of recurrent lower urinary tract infections of human papillomavirus etiology. *Vestnik urologii*. 2017;5(3):62-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-3-62-67>
26. Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2019;5:136-139.
- Ibishev KhS, Lapteva TO, Krakhotkin DV, Ryabenchenko NN. The role of human papillomavirus infection in the development of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya*. 2019;5:136-139. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.136-139>
27. Катханова О.А., Катханов А.М., Петренко С.И., Стовбун С.В. Современные возможности лечения генитальной папилломавирусной инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(6):85-88.
- Katkhanova OA, Katkhanov AM, Petrenko SI, Stovbun SV. Modern treatment options for genital papillomavirus infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;15(6):85-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615685-88>
28. Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009;3(3):27-31.
- Kuznetsova YuN, Evstigneeva NP, Oboskalova TA. Complex therapy of manifest manifestations of papillomavirus infection of the urogenital tract. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immu- nologii i vrachebnojkosmetologii*. 2009;3(3):27-31. (In Russ.).
29. Ваграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Багаева М.И. Комплексное лечение генитальной папилломавирусной инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2012;10(2):66-69.
- Vagratova GE, Gureeva MA, Khlebnikova AN, Molochkov AV, Kucherov VA, Stovbun SV, Safronov DYU, Bagaeva MI. Complex treatment of genital papillomavirus infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(2):66-69. (In Russ.).
30. Дольникова О.А., Летяева О.И., Антимирова Е.А., Прокорьев Д.С. Опыт использования препарата пана- вир в лечении рецидивирующей генитальной герпес. Российский иммунологический журнал. 2016;10(19-3):249-251.
- Dolnikova OA, Letyaeva OI, Antimirova EA, Prokoryev DS. Experience of using Panavir in the treatment of recurrent genital herpes. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2016;10(19-3):249-251. (In Russ.).
31. Лукашов М.И., Олисова О.Ю., Письменная Е.В. Рациональный подход к лечению герпетической инфекции с генитальной локализацией. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(2): 101.
- Lukashov MI, Olisova OYu, Pismennaya EV. A rational approach to the treatment of herpes infection with genital localization. *Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*. 2017;20(2): 101. (In Russ.).
32. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д., Стовбун С.В., Коробкова Е.В., Киселев А.В., Петрянина Е.В., Кучеров В.А. Пана- вир в лечении больных с рецидивирующей формой папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Дневник Казанской медицинской школы. 2016;2(12): 115-121.
- Yunusova EI, Danilova OV, Gizatullina RD, Stovbun SV, Korobkova EV, Kiselev AV, Petryanina EV, Kucherov VA. Panavir in the treatment of patients with recurrent papillomavirus infection of the urogenital tract. *Dnevnik Kazanskoj meditsinskoy shkoly*. 2016;2(12): 115-121. (In Russ.).
33. Дольникова О.А., Летяева О.И. Комплексная терапия рецидивирующего генитального герпеса у мужчин с метаболическими нарушениями. Дерматология в России. 2017;1:20-21. Dolnikova OA, Letyaeva OI. Complex therapy of recurrent genital herpes in men with metabolic disorders. *Dermatologiya v Rossii*. 2017;1:20-21. (In Russ.).